

Reversering av bensodiazepinintoxikation med flumazenil – Sammanställning av biverkningar och risker

Kan flumazenil (Lanexat) användas utan anesthesiologisk övervakning?

Sammanfattning

Frekvensen svåra biverkningar av flumazenilreversering av intoxicationer med bensodiazepiner är låg men högre än med placebo (expektans). Svåra biverkningarna är främst kramper och hjärtarytmier. Dödligheten vid sjukhusvårdad (intensivvårdad) bensodiazepinintoxikation, med eller utan reversering, är emellertid låg. Den akuta kliniska användningen av flumazenil är sannolikt också relativt låg. Risken för kramper ökar vid samtidig intoxication med prokonvulsiva läkemedel och reversering med flumazenil. FASS-texten anger att flumazenil ska användas av anesthesiolog eller anesthesiologiskt utbildad läkare.

Fördelarna med rutinmässig reversering med flumazenil uppväger inte riskerna.

Lokalt utnyttjande

Användningen av flumazenil i akuta situationer är liten på Universitetssjukhuset i Örebro

Avgränsningar

Litteraturgenomgången har begränsats till systematiska översiktsartiklar och kohort- och registerstudier publicerade de senaste 10 åren. Sökningar har skett i databaserna Pubmed, Cinahl och Cochrane Library. Manuella sökningar har gjorts utifrån referenslistor i funna artiklar. Någon formell skattning av de ingående artiklarnas kvalitet har inte gjorts.

HTA-enheten CAMTÖ / Upplysning

Två systematiska översikter av randomiserade studier som jämför flumazenil och placebo vid reversering i samband med bensodiazepinintoxikation har identifierats. Studierna omfattar 466 patienter (1) respektive 994 patienter (2). Den senare har utförts i enlighet med PRISMA-guidelines. Tre register- eller retrospektiva kohortstudier har identifierats.(3,4,5) omfattande 904, 80 respektive 33 patienter. Andelen bensodiazepinintoxikationer som reverseras med F utgör 18% i National Poisons Informations Service UK registrering av förfrågningar om intoxikationer med bensodiazepiner. Förekomsten av bensodiazepinintoxikationer i Sverige och andelen av dessa som reverseras är inte kända.

I den senaste systematiska översikten från 2015 med 994 patienter i 13 studier var antalet biverkningar signifikant högre efter flumazenil(138/498) än efter placebo (47/498)(risk ratio: 2.85, CI: 2.11-3.84, $p<0.00001$)(2). Antalet svåra biverkningar var också högre efter flumazenil (12/498) än efter placebo (2/492)(risk ratio: 3.81, CI 1.28-11.39, $p<0.02$). De vanligaste svåra biverkningarna var kramper och supraventrikulär takykardi. Ingen patient avled i någon av de inkluderade studierna.

I den tidigare systematiska genomgången från 2007 påvisades ingen signifikant skillnad i svåra biverkningar mellan flumazenil och placebo (risk ratio: 2.86, CI: 0.12-68.32). Det förekom dock signifikant fler patienter med oro och andra mindre biverkningar efter flumazenil (risk ratio: 3.73, CI:2.08-6.7)(1).

I en fallserie med 904 patienter som rapporterats till Californian Poison Control System (CPCS) var förekomsten av kramper 1.4% (13 patienter) vid BZI reverserad med flumazenil. Av de 293 patienter som samtidigt var exponerade för ett prokonvulsivt läkemedel (t ex tricykliska antidepressiva) utvecklade 13 patienter kramper (14%). Kramper var signifikant associerade med exponering för prokonvulsiva läkemedel (odds ratio: 3.41, CI 1.13-10.73). Av de patienter utan samtidig exponering för prokonvulsiva läkemedel (236 st) utvecklade ingen kramper (3). En patient avled.

I en brittisk sammanställning från National Poisons Information Service UK av förfrågningar om 4504 patienter med bensodiazepinintoxikation hade 80 patienter (18%) fått flumazenil. I den retrospektiva uppföljningen hade en patient i flumazenil-gruppen kramper mot ingen av de som inte reverserats (4).

HTA-enheten CAMTÖ / Upplysning

I en nyligen publicerad liten retrospektiv fallstudie med 23 patienter med bensodiazepinintoxikation reverserad med flumazenil förekom inga kramper trots att sju hade samtidig intoxikation med prokonvulsiva läkemedel (5).

Systematiska översikter

Se referenslista

Frågeställare USÖ

Psykiatriska klinikkens kunskapsråd, Yvonne Danielsson

Projektgrupp

Lars Berggren HTA-CAMTÖ

Referenser

1. Ngo A S-Y, Anthony C R, Samuel M et al. Should a benzodiazepine antagonist be used in unconscious patients presenting to the emergency department? *Resuscitation* 2007; 74;27-37
2. Penninga EI, Graudal N, Ladekarl, MB et al. Adverse events associated with flumazenil treatment for the management of benzodiazepine intoxication. A systematic review with meta-analyses of randomized trails. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015 ;doi:10.1111/bcpt.123434
3. Kreshak AA, Cantrell FL, Clark RF et al. A poison center`s ten-year experience with flumazenil administration to acutely poisoned adults. *J Emerg Med* 2012, 43;677-682
4. Veiraiah A, Dyas J, Cooper G et al. Flumazenil use in benzodiazepine overdose in the UK: a retrospective survey of NPIS data. *Emerg Med J* 2012; 29;565-569
5. Nguyen TT, TroendleM, Cumpson K et al. Lack of adverse effects from flumazenil administration: an ED observational study. *Am J Emerg Med* 2015; 33;1677-1679