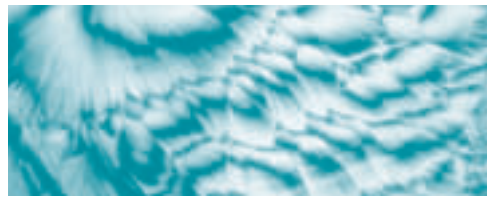


### Terapianbefaling:



Benzodiazepiner for kontroll av angst og vegring ved tannbehandling

;

...

Terapianbefaling

## Benzodiazepiner for kontroll av angst og vegring ved tannbehandling

## Utgiver

Statens legemiddelverk  
Sven Oftungvei 6, N-0950 Oslo  
Telefon sentralbord: +47 22 89 77 00  
Telefon redaksjon: +47 22 89 77 26  
Telefaks: +47 22 89 77 99  
E-post redaksjon: terapi@legemiddelverket.no

## Ansvarlig redaktør

direktør Gro Ramsten Wesenberg

## Faglig redaktør

seniorrådgiver Edel Holene

## Redaksjon

førstekonsulent Solrun Drejer  
seniorrådgiver Edel Holene  
konsulent Heidi Reinell

Opplag: 5 000

Grafisk utforming: Uniform/Statens legemiddelverk  
Dekorfoto: Laszlo Borka  
Papir: Munken Elk, 90 gram/Invercote G, 250 gram  
Sats og trykk: Optimal a.s.  
Distribusjon: Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon

Abonnementet er gratis. Bestilling av abonnement og melding om ny adresse rettes til:

Pharma Marketing  
Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon  
att. Rita Eklund  
Postboks 6 Leirdal  
N-1008 Oslo  
Telefon: +47 22 30 50 06  
Telefaks: + 47 22 30 50 66  
e-post: rita@pharmanet.no

ISSN 1502-2692

Elektronisk versjon:

[http://www.legemiddelverket.no/terapi/publiserte\\_terapi.htm](http://www.legemiddelverket.no/terapi/publiserte_terapi.htm)

Ettertrykk tillatt med kildeangivelse

## Merknader

- Det er tilstrebet at doseringsanvisninger og bruksmåte for omtalte medikamenter er i tråd med den generelle oppfatning og utvikling innen fagfeltet. Nye studier og erfaring kan føre til at anbefalinger over tid vil endre seg. Dette gjelder særlig nye medikamenter og nye behandlingsprinsipper.
- Terapianbefalingen er av generell karakter og er rådgivende for behandlingen av en pasientgruppe. Behandlingen av den enkelte pasient må tilpasses individuelt.
- I en del situasjoner vil anbefalingene angi bruk som ikke dekkes i gjeldende preparatomtaler. Det er likevel viktig at forskriverne i hvert enkelt tilfelle gjør seg kjent med preparatomtalen, da det ofte finnes generelle råd som bør følges også ved bruk på ikke godkjent indikasjon.
- Anbefalingene på side 4–27 er et resultat av felles diskusjon og gruppearbeid, men er ikke basert på formell konsensus.
- Vedleggene på side 28–100 inneholder informasjon som ligger til grunn for anbefalingene, og den enkelte forfatter står faglig ansvarlig for innholdet. Synspunktene deles ikke nødvendigvis av ekspertpanelet som helhet.



## Innhold

### Terapianbefaling

Angst og vegring for tannbehandling - definisjoner .....	4
Forekomst .....	4
Målsetninger ved tannbehandling .....	4
Definisjoner av medikamentell sedering .....	4
Våken sedering – aktuelle virkestoffer .....	5
Benzodiazepiner som sederende legemiddel .....	6
Lystgass (dinitrogenoksid) som sederende middel .....	9
Kombinasjon av lystgass og benzodiazepin .....	9
Forholdsregler og krav til kompetanse for bruk av våken sedering .....	9
Preoperativ faste .....	12
Barn og ungdom .....	13
Voksne .....	18
Kvalitetsgradering av evidens .....	23
Journalvedlegg for sedasjon .....	24
Journalvedlegg for sedasjon m/midazolam .....	25
Dosering av midazolam-mikstur .....	26

### Vedlegg

1. Erik Skaret og Gunilla Klingberg. Angst og vegring for tannbehandling – diagnostikk, prevalens og etiologi .....	28
2. Anna-Lena Hallonsten. Midler og metoder for sedasjon og smertekontroll ved tannbehandling.....	35
3. Magne Raadal. Sedasjon og anestesi ved tannbehandling - behov og tilbud .....	44
4. Kvale G. Benzodiazepiner for angstkontroll og sedasjon ved tannbehandling Ikke-farmakologisk behandling – målsetninger og metoder .....	49
5. Skomedal T. Benzodiazepiner – generell farmakologi .....	56
6. Jensen B. Sedation av barn med benzodiazepiner .....	66
7. Løkken P. Sedering av voksne og eldre med bensodiazepiner .....	71
8. Bramness J G. Angstkontroll – medikamentbruk/stoffmisbruk .....	82
9. Ræder J. Sedasjon med benzodiazepiner – forsiktighetsregler og krav til kompetanse .....	90
10. Björklund M. Samarbete mellom narkos och tandvård .....	97
11. Program og deltakere .....	99

## Angst og vegring ved tannbehandling - definisjoner

Vegring mot tannbehandling kan komme av at enkelte pasienter enten ikke ønsker å utsette seg for og/eller ikke mestrer behandlingen.

Eksempler på årsaker til vegring

- umodenhet (barn, psykisk utviklingshemming)
- manglende motivasjon hos pasienten eller foresatte
- kommunikasjonsproblemer (språklige og kulturelle forskjeller)
- krenkende behandlingsatferd
- tidligere smertefull behandling
- frykt, angst, eller fobi.

Frykt: normal reaksjon på situasjoner som oppleves truende.

Angst: uhensiktsmessig fryktreaksjon i forhold til den foreliggende trusselen.

Fobi: psykisk lidelse forankret i etablerte diagnostiske kriterier. Begrepet ”fobi” skal forbeholdes tilstander hvor en diagnose foreligger.

Det er en flytende grense mellom normal fryktreaksjon og uhensiktsmessig angstreaksjon. Begrepene frykt og angst skilles derfor ikke alltid i litteraturen. Pasienter kan også ha frykt/angst ved tannbehandling uten at de vegrer seg.

## Forekomst

Andelen av personer med vegring/frykt/angst for tannbehandling er høyest blant barn, ungdom og unge voksne, og avtar så med økende alder. Studiene som er utført innen dette området, viser at vegring/ frykt/ angst representerer et problem for en ikke liten del (5-10 %) av befolkningen i alle aldersgrupper (evidensgrad 2a).

## Målsetninger ved tannbehandling

Målsetningen ved behandling hos tannlegen er *både* å forebygge fremtidig angst og/eller vegring for tannbehandling og å løse de umiddelbare dentale behandlingsbehovene.

Overensstemmelse mellom behandler og pasient om målsetningen for behandlingen er viktig:

- Umiddelbare mål: Løse akutte dentale problemer.
- Kortsiktige mål: Gjennomføre relativt omfattende behandling i nær fremtid.
- Langsiktige mål: Gjøre pasienten fortsatt motivert for og i stand til å motta tannbehandling.

Ved etablerte angst- eller fobitilstander (odontofobi) er målsetningen først å behandle disse slik at pasienten kan mestre tannbehandlingen.

## Definisjoner av medikamentell sedering

Sedering medfører redusert nivå av bevissthet. Avhengig av hvor redusert bevissthetsnivået er, kreves økende kompetanse hos behandler og assisterende personell samt krav til overvåking av pasienten.

**Våken sedering** omfatter en kontrollert og svak reduksjon av bevissthetsnivå med intakte beskyttende reflekser som f.eks. hoste. Pasienten opprettholder selv frie

luftveier, og responderer på verbal og fysisk stimulering. Våken sedering kan videre graderes slik:

- Pasienten er våken hele tiden.
- Pasienten småsover i perioder, men kan lett vekkes.

**Dyp sedering** er redusert bevissthetsnivå med delvis tap av beskyttende reflekser.

Pasienten er ofte ikke i stand til å opprettholde frie luftveier hele tiden. Pasienten kan respondere på verbal og fysisk stimulering.

**Generell anestesi** er tap av bevisstheten og delvis eller totalt tap av reflekser. Pasienten er oftest ikke i stand til å opprettholde frie luftveier.

Våken sedering kan utføres i tannlegepraksis under tannlegens ansvar når det gjelder visse pasientgrupper. Når våken sedering induseres med intravenøs injeksjon eller inhalasjon av et sederende middel, kreves spesiell kompetanse hos behandler og assisterende personell, samt at teknikkene anvendes regelmessig og i et omfang som opprettholder kompetansen.

Dyp sedering og generell anestesi krever anestesilog, og faller derfor utenfor det som tas opp i denne terapianbefalingen.

## Våken sedering – aktuelle virkestoffer

Ønskede egenskaper for stoffer som skal brukes til våken sedering under perioperativ fase er:

- raskt tilslag
- kort varighet
- høy sikkerhetsmargin
- lett styrbar effekt

### Benzodiazepiner

Benzodiazepiner har egenskaper som gjør at de er egnet for medikamentell sedasjon.

Valg av middel innebærer en vurdering av om man ønsker rask innsettende og sterk virkning (midazolam, flunitrazepam, diazepam), eller virkning som kommer langsommere og ikke har så sterk topp-virkning (oksazepam). Av stoffene med rask og sterk virkning vil man ofte kunne vente en noe lenger virketid for flunitrazepam og diazepam, enn for midazolam. For peroralt bruk i perioperativ fase vil midazolam fungere best i samsvar med kriteriene som er nevnt innledningsvis.

Ved sterk frykt og søvnvansker kvelden før tannbehandlingen, kan benzodiazepiner gis kvelden før som innsovningshjelp.

Ved gjentatte tannbehandlinger med våken sedering bør tilvenning til benzodiazepiner hos pasienten tas i betraktning.

### Lystgass (dinitrogenoksid)

Lystgass har egenskaper som samsvarer godt med kriteriene som er nevnt innledningsvis. Innånding av lystgass blandet med oksygen kan anvendes for induksjon av våken sedering ved tannbehandling. Metoden krever at tannlegen har spesiell kompetanse og utstyr, og forutsetter at pasienten er i stand til å puste gjennom nesen og samtidig holde munnen åpen.

## Benzodiazepiner som sederende legemiddel

I det følgende fokuseres det på de farmakologiske egenskaper til benzodiazepiner som gjør dem egnede som sederende/angstdempende midler ved engangsdosering til kortvarige prosedyrer.

### Faktarute 1

**Aktuelle benzodiazepiner: Diazepam, flunitrazepam, midazolam, oksazepam**

Kliniske effekter:	Ønskelig effekt ved engangs dosering:
- angstdemping	Ja
- sedering/hypnose	Ja
- muskelrelaksasjon	Ja
- svekket innlæring	Nei
- anterograd amnesi	Nei*
- respirasjonshemming	Nei
- krampestillende effekt	Nei

\* se "Farmakodynamikk og kliniske effekter"

## Farmakodynamikk og klinisk effekt

Benzodiazepiner virker gjennom egne reseptorer i sentralnervesystemet og forsterker effekten av den hemmende neurotransmitteren gamma-aminosmørsyre (GABA). De kliniske effektene til benzodiazepinene er oppsummert i faktarute 1.

Respirasjonshemming er en uønsket effekt som behandler må ta forholdsregler mot. Anterograd amnesi kan foreligge flere timer etter administrasjon. Det diskuteres om amnesieffekten er gunstig eller ugunstig. Amnesieffekten kan hindre at pasienten husker negative opplevelser, men den kan også gi ubevisste inntrykk med negative langtidseffekter. Svekket innlæring og anterograd amnesi kan for øvrig medføre at muntlige instruksjoner gitt under sederingen ikke huskes. Behandler må sørge for at skriftlig dokumentasjon (per- og postoperativ) av tannbehandlingen foreligger (se "Forholdsregler og krav til kompetanse" side 9).

### Faktarute 2

- Benzodiazepiner har ikke analgetisk effekt, men den angstdempende og sederende effekten kan medføre at pasientens *opplevelse* av smerte minskes.
- Ved all smertefull tannbehandling skal sedering kompletteres med lokalanestesi og/eller et ikke-sederende analgetikum (f.eks. paracetamol, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs)).

## Farmakokinetikk

Benzodiazepiner er fettløselige, noe som er en forutsetning for rask overgang til sentralnervesystemet. Visse forskjeller vedrørende absorpsjon, fordeling og eliminasjon hos de enkelte stoffene gir ulik effektprofil, dvs. hvor raskt den klinisk

virkning setter inn og hvor lenge den varer. Ved engangsdosering spiller sannsynligvis metabolittene liten rolle med hensyn til klinisk effekt, unntatt for midazolam hvor  $\alpha$ -hydroksymidazolam vil bidra til effektprofilen ved peroral tilførsel.

### Absorpsjon

Diazepam, flunitrazepam, og midazolam absorberes raskt gitt peroralt, og raskere enn oksazepam. For diazepam er absorpsjonen raskere etter rektal enn etter peroral administrasjon. Midazolam gir nesten like raskt effekt gitt nasalt som etter intravenøs injeksjon. Raskere absorpsjon gir tidligere innsettene effekt, og muligens noe høyere maksimaleffekt.

### Fordeling

Diazepam og særlig flunitrazepam har en uttalt fordelingseffekt ("fortynningseffekt") som fører til et raskt fall i plasmakonsentrasjonen, på tross av lang eliminasjonshalveringstid. Dette gjør at flunitrazepam ved engangsdosering peroralt får en effektprofil som likner midazolam sin; raskt innsettende og relativt kortvarig effekt. Tilnærmet det samme gjelder for diazepam.

### Eliminasjon

Alle benzodiazepiner gjennomgår betydelig metabolisme. Midazolam har svært kort eliminasjonshalveringstid (dvs. tid til 50 % av morstoffet er fjernet fra kroppen), og fordi hovedmetabolitten er aktiv vil den bidra til midazolam sin kliniske effekt. Flunitrazepam og særlig diazepam, har lange eliminasjonshalveringstider. Lang halveringstid gir økt risiko for ettervirkninger som somnolens og redusert aktpågivenhet.

### Dose-effekt

Angstopplevelsen er subjektiv, og det er derfor vanskelig å vise et klassisk dose-effekt forhold for den angstdependente effekten av benzodiazepiner.

For den sederende effekten av benzodiazepiner er det ved objektive kriterier (elektroencefalogram, EEG) og psykomotoriske tester vist et til dels klassisk dose-effekt forhold: større dose gir både kraftigere og lengre effekt. Det er allikevel stor individuell variasjon i respons ved samme dose benzodiazepiner, noe som kan gi uforutsigbarhet i dosebehovet. Ved uteblitt eller utilstrekkelig effekt ved engangsdosering, kan dosen økes med inntil 50 % ved neste behandling såfremt det ikke registreres bivirkninger som somnolens og respirasjonshemming. Doseøkning krever spesiell aktpågivenhet.

Personer som jevnlig bruker benzodiazepiner får vanligvis mindre effekt av en gitt dose forutsatt at denne ikke tas på toppen av allerede inntatt dose, enn personer som ikke bruker benzodiazepiner.



### Faktarute 3

#### Aktuelle administrasjonsmåter av aktuelle benzodiazepiner

- Oral tilførsel av diazepam, midazolam og flunitrazepam gir maksimal plasmakonsentrasjon etter ca. 0,5-1,5 timer, men absorpsjonen forsinkes av mat. Oksazepam absorberes langsommere (2-3 timer).
- Sublingval tilførsel kan gi noe raskere effekt og økt biotilgjengelighet for diazepam, midazolam og flunitrazepam (evidensgrad 4).
- Rektal tilførsel kan benyttes for løsninger av midazolam eller diazepam, men biotilgjengelighet kan variere og være til dels lavere enn etter peroral tilførsel (evidensgrad 4). Tilslaget for diazepam etter rektal tilførsel er raskere enn etter oral tilførsel (evidensgrad 2a, b).

Nasal eller **intramuskulær** tilførsel av midazolam anbefales ikke brukt. **Intravenøs** tilførsel av midazolam eller diazepam gir mulighet for en titrering av dosen for å oppnå våken sedering. Intravenøs tilførsel forutsetter at spesialkompetanse, spesialutstyr og assistanse er tilgjengelig, og at det er hensiktsmessig for pasienten.

### Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sedasjon med benzodiazepiner skal brukes med særlig varsomhet sammen med andre substanser med sentralnervøst dempende egenskaper, som for eksempel alkohol, antipsykotika, anxiolytika, antidepressiva, antiepileptika, opioide analgetika, hypnotika, anestetika, sedative antihistaminer. Ko-administrasjon kan gi økt sedasjon, forvirringstilstander og paradoksale reaksjoner. Flunitrazepam (f.eks. Flunipam® og Rohypnol® per juni 2003) er ettertraktede midler hos stoffmisbrukere. Kombinert med alkohol kan inntaket gi en rus som kan føre til voldsutøvelse.

Benzodiazepiner potensierer den respirasjonsdepressive effekten av morfinanalgetika. Stoffer (f. eks. cimetidin, disulfiram, erytromycin, antimykotika, antivirale midler, grapefruktsaft) som hemmer visse leverenzym (cytokrom P450), kan forsterke og forlenge virkningen av benzodiazepiner.

For opplysninger om interaksjoner, se <http://www.druid.uio.no> og <http://www.drug-interactions.com>

### Bivirkninger ved korttidsbehandling med benzodiazepiner

Forvirring, ukoordinerte muskelbevegelser (ataksi), eufori, paradoksal angst og uro (unge/eldre), respirasjonshemming (hos eldre også ved lave doser) er rapporterte bivirkninger. Etervirkningene dagen etter inntak er særlig søvnighet/"hangover", nedsatt hukommelse og svekket læring. Graden av slike ettervirkninger vil variere både med når på dagen (morgen eller ettermiddag) og størrelsen på dosen som ble inntatt, samt at individuell variasjon i responsen på legemidlet vil spille inn.

### Overdosering med benzodiazepiner

Benzodiazepiner har en høy sikkerhetsmargin og er generelt sikre midler å bruke. Dersom midlene gis alene til friske pasienter (ASA-gruppe I og II) er faren for overdosering i utgangspunktet liten, forutsatt at frie luftveier er ivaretatt. Det viktigste unntaket til dette er flunitrazepam hvor det er rapportert dødelige overdoser med stoffet brukt som eneste middel hos presumtivt friske mennesker (dvs. direkte toksisk

effekt). Rapporterte dødsfall som følge av diazepam skyldes antagelig i stor grad ufrie luftveier og/eller aspirasjon av ventrikkellinnhold til lungene. Overdosering/forgiftning av benzodiazepiner forekommer vanligvis enten etter samtidig inntak av andre sederende midler, eller når benzodiazepinet er gitt til pasienter med systemsykdom (ASA-gruppe III til IV). Flumazenil, som administreres intravenøst, reverserer utilsiktet overdosering og paradoksale reaksjoner.

For ytterligere opplysninger om benzodiazepiner, se preparatomtaler for de aktuelle preparatene (<http://www.legemiddelverket.no>).

## Lystgass (dinitrogenoksid) som sederende middel

Senere års forskning tyder på at både GABA<sub>A</sub> og NMDA reseptorer påvirkes av lystgass. Lystgass har anxiolytisk og sederende effekt som er koplet til varierende grad av analgesi og muskelrelaksasjon. Bruk av lystgass har vist angstdempende langtidseffekt hos barn med angst og vegring for tannbehandling (evidensgrad 1b).

### Kontraindikasjoner

Kontraindikasjoner for pasienter i ASA gruppe I og II: luftveisobstruksjon, luftveisinfeksjon, psykose, graviditet, nylig gjennomgått øreoperasjon, sinusitt, porfyri, eller dersom pasienten er under bleomycinbehandling (fordi økt oksygentilførsel (O<sub>2</sub> ≥ 30 %), som gis sammen med lystgass, kan gi lungefibrose).

### Bivirkninger

Kvalme, brekninger, hodepine, hyperventilasjon og uro rapporteres hos ca. 1%. Overdosering med bevissthetstap forekommer hos ca. 0,1- 0,7 %.

## Kombinasjon av lystgass og benzodiazepin

Kombinasjonen lystgass og et benzodiazepin vil gi en godt kontrollerbar våken sedering. Behandler skal være oppmerksom på at den sederende effekten av lystgass kommer i tillegg til det som allerede er oppnådd med benzodiazepin (additiv effekt). Benzodiazepiner har ikke analgetisk effekt. Lystgass har en svak analgetisk effekt, men erstatter ikke lokalanestesi.

## Forholdsregler og krav til kompetanse for bruk av våken sedering

### Risikovurdering ved tannbehandling

Ved enhver tannbehandling som tilsier bruk av sederende midler må behandler innhente informasjon om pasientens helsetilstand, og foreta en vurdering av fordelene ved sedering i forhold til risikoen for den enkelte pasient i den aktuelle situasjonen. Følgende punkter skal legges til grunn ved vurdering av bruk av sedering eller ikke:

- Pasientens alder og generelle helsetilstand (ASA-gruppering).
- Aktuell helsetilstand inkludert kartlegging av forkjølelse eller andre øvre luftveisinfeksjoner, medikamentbruk, røyking, alkohol(mis)bruk, bruk av andre nytelsesmidler, misbruksstoffer.
- Det skal avklares at pasienten er fastende.
- Inngrepets art og omfang.
- Valg av sederende middel.
- Personalets kompetanse.

## Risikoklassifisering av pasienter (ASA-grupper)

Norsk Anestesiologisk forening har, basert på American Society of Anesthesiologists' physical status classification, utarbeidet en preoperativ risikovurderingstabell. Tannleger som gir medikamentell sedasjon til sine pasienter må kjenne til og kunne anvende denne klassifiseringen. Våken sedering med benzodiazepiner peroralt/rektalt til pasienter i ASA gruppe I og II kan gjøres på eget ansvar i tannlegepraksis uten tilstedeværelse av anestesilog.

Eksempler på type tilstander hos pasienter i ulike ASA-grupper.

Det presiseres at eksemplene på diagnoser i de ulike risikogruppene er veiledende og ikke absolutte

Risikogruppe I	Frisk pasient – fysisk og psykisk
Risikogruppe II	Pasient med mild system sykdom som ikke medfører funksjonell begrensning, f.eks. velregulert hypertoni, mild astma, lett bronkitt, kostregulert diabetes uten organkomplikasjoner.
Risikogruppe III	Pasient med sykdom/lidelse som gir funksjonell begrensning, f.eks. angina pectoris, invaliderende hjertesykdom, gjennomgått hjerteinfarkt (> 6 mnd), moderat lungesykdom, magesår, sykkelig fedme (*BMI ≥30). Diabetikere med organkomplikasjoner. Diabetikere som bruker insulin eller perorale antidiabetika. <small>*BMI = Body Mass Index, dvs. kroppsmasseindeks. Finnes ved å dele kroppsvekten på kroppshøyden i annen potens: vekt (kg) / høyde<sup>2</sup> (m).</small>
Risikogruppe IV	Pasient som ved hvile har tegn på sviktende vitale funksjoner, f.eks. nylig gjennomgått hjerteinfarkt (< 6 mnd) eller hjertesvikt, angina pectoris ved hvile, sterk fremskreden lunge-, nyre-, lever- eller endokrin dysfunksjon.
Risikogruppe V	Moribund (døende) pasient.

## Krav til kompetanse ved bruk av benzodiazepiner til våken sedasjon

Tannleger er, som alt annet helsepersonell, selv ansvarlige for å vurdere sin egen kompetanse innen rammen av sin autorisasjon.

### Enteral (peroral/rektal) administrasjon

- Tannleger har, med gitte begrensninger, rett til å rekvirere de legemidler som er nødvendige for utøvelse av tannlegevirksomheten. Spesifiserte legemidler i reseptgruppe A og B kan rekvireres i dosert form til oral og rektal bruk ("Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek kapittel 2 paragraf 2.2.").
- Norsk Standard for Anestesi gir anvisning om kompetansekrav som må innehas for bruk av benzodiazepiner ut over normale doseringer. Retningslinjene gjelder alle

leger, sykepleiere og andre som utfører delegert anestesilogisk arbeid. Standard åpner for bruk av sedativa til våken sedering uten å ha anestesilogisk kompetanse. (juli 2003: <http://www.legeforeningen.no/index.db2?id=18031>)

### **Intravenøs administrasjon**

- Intravenøs administrering for medikamentell sedering krever adekvat spesialkompetanse.

### **Forholdsregler ved bruk av benzodiazepiner til våken sedering**

Det er risiko for individuell overdosering av benzodiazepiner selv innenfor de anbefalte doseringsintervallene. Tannlegen har ansvar for å minimalisere risikoen for pasienter som tannbehandles under våken sedering. Følgende forholdsregler anbefales:

- Bruk av farmasøytiske spesialpreparater eller magistrelle (apotekfremstilte) preparater fremfor selvlaget blanding.
- Bruk av et begrenset antall preparater og opparbeidelse av best mulig erfaring med disse. Fortrinnsvis bør kun én styrke/konsentrasjon av hvert medikament og tilberedningsform (tablett/mikstur/rektal-løsning) anvendes.
- Det forutsettes at behandler innehar oppdatert kunnskap om interaksjonsfare mellom medikamenter. Spesielt interaksjon mellom sedativa og alkohol, opioider, og andre stoffer som virker sederende.
- Behandler skal kjenne til og kunne anvende ASA-klassifiseringen. Det viktigste skillet går mellom ASA II og ASA III.
  - ASA III pasienter skal ikke sederes av tannlege uten anestesilege.
  - For avklaring om pasienter i ASA-gruppe II har mild systemsykdom som ikke medfører funksjonell begrensning, må fastlege konsulteres.
- Behandler skal ha kunnskap om kliniske tegn og symptomer ved påvirkning av dempende medikamenter og substanser, som for eksempel små pupiller, langsom respirasjon, og psykomotorisk påvirkning.
- Ved samtidig peroral eller rektal sedering, overflateanestesi med benzokain og injeksjon med lokalanestetikum bør det utvises ekstra varsomhet. Lokalanestetika skal ikke administreres ut over de doseringer som er anbefalte i legemidlets preparatomtale. For preparatomtaler, se <http://www.legemiddelverket.no>.
- Tannlegen må beherske akutsituasjoner/komplikasjoner. Dette forutsettes at nødvendig utstyr er tilgjengelig.
- Tannlegen må ha en assistent til stede eller umiddelbart tilgjengelig ved bruk av sedasjon.

### **Skriftlige prosedyrer ved våken sedering**

#### **Rutiner mht pasienten**

- Skriftlig informasjon til pasienten om faste og sikkerhetsaspektene ved sedering.
- Informert samtykke (se under).
- Helseerklæring på ”standardskjema” for sedasjon (se ”Journalvedlegg”, side 24 og 25).

## Rutiner mht tannlegekontoret og tannlegens rettssikkerhet

- Skriftlig utarbeidede pre- og postoperative prosedyrer inkludert retningslinjer for basal hjertelunge redning.
- Utarbeidede rutiner (Standard Operating Procedure - SOP) om varsling og transport av pasient til sykehus dersom nødvendig (transport av pasient ut av klinikken, ned evt. heis/trapper, etc.).
- Dokumentasjonskrav (journal):
  - Preoperativ dokumentasjon
  - Peroperativ dokumentasjon (regelmessig nedtegnelser av vitale data under tannbehandlingen).
  - Postoperativ dokumentasjon av tilstand ved hjemsending (evt. også epikrise). (Se eksempler på “Journalvedlegg for sedasjon”, side 24 og 25)

Skriftlige prosedyrer bør oppdateres minst årlig.

## Informert samtykke

Kravet om informert samtykke forutsetter at pasienten/foresatte presenteres for ulike behandlingsalternativer med disses mulige konsekvenser og sannsynligheter før tannbehandlingen starter, og at pasienten eller foresatte basert på dette gjør et informert valg. Det påhviler tannlegen et ansvar for å forsikre seg om at pasienten eller foresatte har forstått informasjonen. Når det gjelder mer spesifikke bestemmelser for informert samtykke refereres det til Lov om pasientrettigheter, kap. 3 og 4 (<http://www.tannlegeforeningen.no/>).

## Utstyr anbefalt brukt ved våken sedering

Følgende utstyr anbefales å være tilgjengelig ved tannlegekontor som utfører medikamentell våken sedering:

- Svelgtuber i følgende størrelser: 0 (svart), 1 (hvit), 2 (grønn) og 3 (orange).
- Lærdals Pocket MASK™, OXYGEN VERSION - ”Tannlege-enheten”, som anbefales. Eventuelt selvekspanderende bag med masker i størrelsene 2, 3, 4 og 5.
- Oksygenkolbe med reduksjonsventil, flowmeter, og oksygenlange.
- Pulsoksymeter, som også angir hjertefrekvens. Automatisk alarmering ved oksygenmetning mindre enn 90%.

## Preoperativ faste

Behovet for preoperativ faste ved våken sedering er omdiskutert\*, men man skal være klar over følgende: Tannbehandling foregår i et område hvor det er lett å stimulere brekningsrefleksen. Fordi selv lett sedering gir reduserte svelg/hostereflekser, foreligger det risiko for aspirasjon under våken sedering ved tannbehandling. Faste forebygger denne risikoen.

Det anbefales derfor at alle pasienter som skal sederes peroralt, rektalt, intravenøst eller med lystgass, samt pasienter hvor behov for dette kan oppstå, skal faste (evidensgrad 1a).

*\* Det opereres med ulike fastetider for våken sedering ved tannbehandling både i Norden og i Europa. Tannlegene som deltok på terapiverkstedet, ønsker fortsatt å anbefale det som tradisjonelt har blitt anvendt i Norge for våken sedering ved tannbehandling: Pasienter (ASA-gruppe I-II) skal instrueres i kun å innta lett ikke-*

*fettholdig mat inntil 2-4 timer før tannbehandlingen. Alkohol skal ikke inntas. - Støtte for dette finnes i et forslag til retningslinjer for våken sedering ved tannbehandling (Guidelines for Conscious Sedation in the Provision of Dental Care. A Consultation Paper from the Standing Dental Advisory Committee issued by the Department of Health, England, December 2002), hvor det står at ”Faste før våken sedering er normalt ikke påkrevd. Pasienter skal instrueres i kun å innta lett ikke-fettholdig mat og klare ikke-alkoholholdige væsker før tannbehandlingen.”*

### Fastetider (evidensgrad 1a)

Klare væsker	2 timer
Morsmelk	4 timer
Fast føde/melk	6 timer

### Definisjon av klare væsker

Væsker uten faste partikler eller fett (melk defineres som fast føde i denne sammenheng):

- Saft
- Brus
- Te
- Kaffe
- Juice uten fruktkjøtt

### Praktisk gjennomføring

- Faste innebærer at pasienten ikke skal innta fast føde, inklusive melk, siste 6 timer før behandlingen.
- Ved tannbehandling sent på dagen (etter kl. 14) både kan og bør pasienten spise frokost.
- Pasienten kan drikke klare væsker (ikke utover tørstegrensen) inntil 2 timer før behandlingen.
- Barn under skolealder bør drikke sukkerholdig væske inntil 2 timer før behandlingen for å unngå lavt blodsukker.
- Etter avsluttet bruk av røyk, tyggegummi, eller pastill regnes pasienten fastende etter 2 timer.
- Premedikasjon og/eller annen peroral medikasjon kan gis i inntil et 1/2 glass vann (barn 1/4 glass) inntil 1 time før behandlingen, unntatt miksturer (f. eks. midazolam mikstur) som kan gis 30 minutter før. Knuste tablettar som løses i klar væske, kan gis 30-45 minutter før.

Det advares fra Norsk Anestesiologisk Forening om å fravike fasteregulene.

## Barn og ungdom

### Behandlingsalternativer for barn og ungdom med angst og vegring

Alle pasienter skal tilbys en behandling som er tilpasset deres mestringsnivå. Behandlingen skal være minst mulig traumatisk og mest mulig smertefri. Det som blir beskrevet i dette avsnittet gjelder også for spesielle pasientgrupper av barn og ungdom, som for eksempel psykisk utviklingshemmede, pasienter med psykiske lidelser, eller

med rusmiddel-avhengighet.

Hos barn og ungdom innebærer alder og umodenhet mindre mestringsevne for nye og vanskelige situasjoner enn hos voksne. I tillegg er smertefull behandling under tvang en høyrisikosituasjon for utvikling av angst/fobi for tannbehandling. Dette stiller krav til tannlegers evne til å skape god kontakt med barn og foreldre, og det krever kompetanse i bruk av psykologiske teknikker og eventuelt farmaka.

Tannlegen må være oppmerksom på at barn kan være redde uten å vegre seg eller si i fra. Det hviler et særlig ansvar på tannlegen for å identifisere disse barna og ta de riktige forholdsreglene. De fleste pasienter med angst eller fobi for tannbehandling utvikler dette i barne- og ungdomsårene.

Psykologiske teknikker er grunnleggende og må brukes i alle situasjoner, også før man eventuelt gjør bruk av legemidler (se Faktarute 4).

#### Faktarute 4

##### Psykologiske metoder og teknikker omfatter:

- Tilvenning ("tell-show-do")
- Desensitivisering (gradvis eksponering for angstskapende stimuli i kombinasjon med kognitiv (tankemessig) bearbeidelse)

##### Medikamentelle midler og metoder kan være:

- Lokalanestesi
- Analgetika
- Lystgass-sedering
- Sedering med benzodiazepiner
- Generell anestesi

Tannlegen bør introdusere lokalanestesi på en positiv måte som en selvfølgelig del av behandlingen der det forventes prosedyresmerte. Barn under 12 år er sjelden modne for selv å ta avgjørelsen om de ønsker lokalanestesi.

Lystgass-sedering eller våken sedering med benzodiazepiner bør brukes til å understøtte de psykologiske metodene ved manglende mestring hos pasienten når dette er kombinert med

- behov for akutt behandling
- stort og komplisert behandlingsbehov

både for å løse umiddelbare og kortsiktige behandlingsmål og for å ivareta de langsiktige målene.

Generell anestesi bør brukes når tannbehandlingsbehovet er så stort og/eller komplisert at alternativene vil medføre mange behandlinger som innebærer stor psykisk og fysisk belastning for pasienten. Behandling i generell anestesi vil i slike tilfeller også kunne være mest kostnadseffektivt.

## Bruk av benzodiazepiner hos barn og ungdom med angst og vegring

Våken sedering med benzodiazepiner peroralt/rektalt til barn og ungdom i ASA gruppe I og II kan gjøres i tannlegepraksis uten tilstedeværelse av anestesipersonell. Sedering av barn under 2 år, barn i ASA gruppe III og IV eller intravenøs sedering krever tilstedeværelse av anestesilog.

### Indikasjoner

Våken sedering med benzodiazepiner er indisert når *både* pasient- og odontologiske indikasjoner foreligger:

#### Pasientindikasjoner

- Pasienter med inadekvat mestringssevne.
- Pasienter med frykt/angst for tannbehandling/odontofobi.
- Behov for å minske pasientens smerteopplevelse (hindre angstindusert smerteopplevelse).

#### Odontologisk indikasjonsområde

Undersøkelse og behandling av moderat og/eller akutt karakter.

- Moderat behandlingsbehov: Antall behandlinger bør ikke overstige tre, fyllingsterapi bør være ukomplisert (inntil 3 flater per tann) og av begrenset omfang (inntil 6 tenner).
- Akuttbehandlinger: Ukompliserte ekstraksjoner og førstehjelp ved traumer.

### Kontraindikasjoner

- Alle former for akutt sykdom.
- Pasienter i ASA gruppe III og IV.
- Allergi mot aktuelle medikamenter.
- Nevromuskulære sykdommer, som for eksempel myasthenia gravis.
- Stoffmisbrukere.
- Eventuelle medikamentinteraksjoner.
- Ikke fastende pasient.

### Forsiktighetsregler

Ved tannbehandling må behandler ta hensyn til:

- Ryggleie og manipulasjon i munnen øker faren for komplikasjoner.
- Liten diameter på luftveiene øker faren for komplikasjoner. Risikoen er større jo mindre barnet er.
- Brystkassen/magen til barn må ikke utsettes for belastning ved for eksempel at behandler lener seg på denne.

Forsiktighet, særlig hos små barn, må utvises når både oral sedasjon, overflateanestesi med benzokain og injeksjon med lokalanestetikum foretas (se ”Forholdsregler og krav til kompetanse”).



### Aktuelle komplikasjoner

- Ufrie luftveier. Barn har ofte store tonsiller og adenoide vegetasjoner ("polypper") som under vanlig søvn delvis kan hindre luftpassasje til lungene.
- Respirasjonshemming (langsommere frekvens og/eller overfladiske pust).
- Aspirasjon til lungene av materiale fra munnen, fast eller flytende.
- Brekning og påfølgende aspirasjon av ventrikkelinhold til lungene.

### Komplikasjonshåndtering

- Basal hjerte-lunge-redning – personalet skal ha praktisk trening og skriftlige retningslinjer.
- Administrering av oksygen – oksygenkolbe med reduksjonsventil, flowmeter, oksygenlange og passende oksygenmaske.
- Skriftlig, lett tilgjengelig oppsett for hvor man skal henvende seg ved alvorlige komplikasjoner – tlf. 113.

Se også "Forholdsregler og krav til kompetanse".

### Faste før sedering

Klare væsker	2 timer
Morsmelk	4 timer
Fast føde / melk	6 timer

Se også "Preoperativ faste".

### Tidspunkt for sedering

Generelt skal sederende medikament gis på klinikken, og pasienten skal oppholde seg på klinikken frem til behandlingsstart.

### Observasjon under tannbehandling

- Pulsoksymeter, som også angir hjerterefreknens. Automatisk alarmering ved oksygenmetning < 90 %.
- Hvis pasienten småsover i perioder må man observere respirasjon fortløpende:
  1. Se at brystveggen heves og senkes.
  2. Høre passasje av luftstrøm inn og ut.
  3. Telle respirasjonsfrekvensen - jo mindre barn, jo høyere frekvens:
    - barn under skolealder > 30-20 per minutt
    - større barn > 15-12 per minutt

### Postoperativ observasjon

I tillegg til observasjon under tannbehandlingen kreves observasjon av pasienten inntil sedativ påvirkning avtar, det vil si at barnet stort sett kan holdes våken og har tilnærmet normale psykomotoriske ferdigheter. Barnet skal med andre ord lett kunne leke, gå og stå uten støtte.

## Hjemreise

Barn som har fått sedasjon skal ha følge med hjem. På forhånd må foresatte som følger barnet til/fra behandlingen, skriftlig orienteres om at barnet ikke skal sitte eller ligge alene i baksetet i bil under hjemreisen. Foresatte skal informeres om at barnet kan være ustøtt og trøtt hele dagen. Barnet skal ikke gå i barnehage/på skole samme dag, og må ha tilsyn resten av dagen slik at det ikke skader seg f.eks. ved fall.

## Medikamenter

Alternative medikamenter i dagens situasjon er midazolam, flunitrazepam og diazepam (se Faktarute 5, 6 og 7).

### Faktarute 5 MIDAZOLAM: Dosering til barn > 10 kg og > 2 år

Legemiddelform	<sup>1</sup> Dosering (mg/kg)	Maksimal dosering	Anbefalingsgrad
<sup>2</sup> Mikstur, oralt	0,4-0,5 mg/kg	12 mg	C
<sup>3</sup> Løsning, rektalt	0,3-0,4 mg/kg	10 mg	C
<sup>4</sup> Tabletter	0,5 mg/kg	12 mg	C

<sup>1</sup> For detaljer om dosering ved bestemt kroppsvekt, se side 26.

<sup>2</sup> Midazolam mikstur gis 30 min før tannbehandling.

Per juni 2003: Miksturen (2 mg/ml) rekvireres fremstilt på apotek.

<sup>3</sup> Rektal løsning (injeksjonsvæske 1 mg/ml) appliseres 10-15 min før tannbehandling.

Rumpeballene holdes sammen noen sekunder etter applisering for å hjelpe barnet å beholde løsningen.

<sup>4</sup> Knuste tabletter som er blandet med klar væske, kan gis 30-45 min før tannbehandling (se "Preoperativ faste"). Hele tabletter gis 60 min før. Per juni 2003: Midazolam tabletter å 7,5 og 15 mg rekvireres ved søknad om godkjenningssfritak gjennom apotek til Statens legemiddelverk.

### Faktarute 6 FLUNITRAZEPAM: Dosering til pasienter > 20 kg

Legemiddel-form	Kroppsvekt	Dosering (mg/kg)	Maksimal dosering	Anbefalingsgrad
Tabletter	20-40 kg	0,02-0,025 mg/kg	0,5 mg	D
	> 40 kg	0,02-0,025 mg/kg	1 mg	D

For å lette inntaket kan tablett knuses og blandes med f. eks. solbærsirup, og gis 30-45 min før tannbehandling. Hele tabletter gis 60 min før (se "Preoperativ faste").

### Faktarute 7 DIAZEPAM: Oral dosering til barn > 4 år og rektal dosering til barn > 2 år

Legemiddel-form	Alder	Dosering (mg/kg)	Maksimal dosering	Anbefalings-grad
<sup>1</sup> Tabletter	4-8 år	0,5-0,8 mg/kg	15 mg	D
	> 8 år	0,2-0,5 mg/kg	15 mg	D
<sup>2</sup> Rektal løsning	> 2 år	0,7 mg/kg	15 mg	C

<sup>1</sup>Diazepam tabletter (hele eller knuste) inntas minst 60 min før tannbehandling.

Tenåringer (≥ 13 år): Ved søvnløshet på grunn av frykt kvelden før tannbehandling kan diazepam tas etter anbefalt dosering for dette (se Felleskatalogtekst).

<sup>2</sup>Rektal løsning appliseres 10-15 min før tannbehandling

Diazepam er førstevalg dersom pasienten regelmessig får diazepam på annen indikasjon. Diskuter med behandlende lege hvilken dose som skal gis til barn, som allerede bruker benzodiazpin.

Ved bruk av våken sedering med benzodiazepiner hos *spesielle grupper barn og ungdom* anbefales samarbeid med behandlende lege og eventuelt anestesilege om dosering i hvert enkelt tilfelle. Spesielt gjelder dette for pasienter med psykisk utviklingshemming, men også for pasienter med funksjonshemming, og for pasienter med nevropsykiatriske tilstander (Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), Touretts syndrom, autisme m fl) som har store individuelle forskjeller i respons. Barn med diagnosen ADHD doseres i utgangspunktet etter de anbefalte dosene (se faktarute 5-7). Man bør være oppmerksom på at paradoksalt reaksjon på benzodiazepiner (eksitasjon og ikke sedasjon) er mer vanlig hos barn med ADHD enn hos andre barn (evidensgrad 5). Barn som har reagert paradoksalt på benzodiazepiner én gang, kommer sannsynligvis til å gjøre det igjen, uavhengig av om dosen økes.

## Voksne

### Behandlingsalternativer for voksne med angst og vegring

Det som blir beskrevet i dette avsnittet gjelder også for spesielle pasientgrupper av voksne, som for eksempel pasienter med generelle medisinske sykdommer, psykisk utviklingshemmede, pasienter med psykiske lidelser, eller med rusmiddelavhengighet. Voksne pasienter kan ha ulike grader av frykt/angst eller fobi. Behandling av frykten/angsten eller fobien gjøres ved hjelp av psykologiske teknikker (tilvenning, eksponeringsbehandling, systematisk desensitivisering, kognitiv atferdsterapi). Samarbeid med psykolog/psykiater bør vurderes i hvert enkelt tilfelle. Innledningsvis kan være nødvendig å løse deler av det dentale behandlingsbehovet (akutte- og/eller omfattende tannbehandlingsbehov). Da kan angstdempende og sederende medikamenter anvendes for å lette behandlingen, og eventuelt for å motivere pasienten til å møte opp på kontoret (dempe forventningsangst).

Tannlegen bør:

- imøtekomme pasientens ønske om lokalanestesi og/eller sedering dersom dette er i tråd med målsetningene for behandlingen.
  - være oppmerksom på pasienter som undervurderer behovet eller er redde for lokalanestesi.
  - være oppmerksom på pasienter som er redde uten å vegre seg eller si i fra om dette.
- Det hviler et særlig ansvar på tannlegen for å identifisere sistnevnte kategori pasienter og iverksette riktige psykologiske og farmakologiske tiltak.

Generell anestesi kan brukes når tannbehandlingsbehovet er så stort og/eller komplisert at alternativene vil medføre mange behandlinger som innebærer stor psykisk og fysisk belastning for pasienten. Behandling i generell anestesi vil i slike tilfeller også kunne være mest kostnadseffektivt. Behandling i generell anestesi vil i regelen ikke løse pasientens angstproblem.

Frykt/angst og fobier kan også utvikles i voksen alder, og prinsippene for forebygging av disse lidelsene gjelder for alle aldersgrupper - som omtalt under ”Barn og ungdom”.

## Bruk av benzodiazepiner hos voksne med angst og vegring

Våken sedering med benzodiazepiner peroralt/rektalt til voksne i ASA gruppe I og II kan gjøres i tannlegepraksis uten tilstedeværelse av anestesipersonell.

Bruk av våken sedering hos voksne forutsetter følgende:

- Det skal være klarlagt om pasienten har alvorlig hjerte-/lunge-sykdom, alvorlig hypertoni, sykkelig fedme eller har hatt hjerteinfarkt/hjerneslag i løpet av de siste 6 måneder eller av andre grunner er i ASA gruppe III - IV.
- Registrert medisinsk informasjon på standardskjema (omfatter bl.a. vekt, opplysninger om både legalt legemiddelbruk og eventuelt legemiddel-/stoffmisbruk, graviditet, amming).
- Dersom pasienten bruker andre midler med dempende effekt på sentralnervesystemet eller stoffer som ved interaksjon forsterker effekten av benzodiazepiner, må det tas hensyn til dette ved doseringen og eventuelt konfereres med fastlegen.
- Pasienten skal på forhånd ha fått skriftlig informasjon om hvorfor det sederende midlet gis og om sikkerhetsaspektene ved denne behandlingsformen.
- Informert samtykke skal innhentes.

For mer utførlig informasjon, se ”Forholdsregler og krav til kompetanse”.

## Indikasjoner

Akutt- og/eller omfattende tannbehandling hos engstelige pasienter (se ”Behandlingsalternativer – voksne”).

## Dosering til personer under 65 år

Hovedregelen er at det gis peroral behandling med godkjente preparater i anbefalte doser til pasienter i ASA-gruppe I og II. For våken sedering av voksne kan 1 mg flunitrazepam gis per os eller appliseres sublingualt før behandlingen (anbefalingsgrad C). Alternativt kan midazolam gis i dose 0,2 mg/kg (inntil 15 mg) (anbefalingsgrad C). Ved utilstrekkelig effekt kan dosen økes noe ut over dette ved neste behandling såfremt det ikke registreres bivirkninger som somnolens og respirasjonshemming. Midazolam er ikke registrert som peroral legemiddelform i Norge eller i Sverige og

må fremstilles magistrelt eller søkes om på spesielt godkjenningsfritak (se faktarute 8). Se Felleskatalogen/Norsk legemiddelhåndbok for informasjon om benzodiazepiner med hensyn til graviditet og amming.

### Faktarute 8 Alternative benzodiazepiner for våken sedering hos voksne under 65 år ved oral eller sublingual administrasjon

Legemiddel	Tentativ dose	Maksimal dosering	Inntak før tannbehandling	Anbefalingsgrad	Tilgjengelighet (per juni 2003)
<sup>1</sup> Diazepam	10-15 mg	20 mg	60 min*	C	Tbl. á 2,5 og 10 mg
Oksazepam	15-25 mg	30 mg	2-3 timer	D	Tbl. á 10, 15 og 25 mg
Flunitrazepam	1,0 mg	1,5 mg	60 min*	C	Tbl. á 0,5 og 1 mg (reseptgruppe A)
Midazolam	7,5 mg (0,2 mg/kg)	15 mg	60 min (tabletter)* 30-45 min (mikstur)	C	<sup>2</sup> Tabletter, <sup>3</sup> mikstur

<sup>1</sup> Diazepam anbefales ikke for eldre pasienter eller pasienter med nedsatt leverfunksjon fordi aktive metabolitter kan virke sederende i 2-3 døgn.

<sup>2</sup> Midazolam tabletter á 7,5 og 15 mg rekvireres ved søknad om godkjenningsfritak gjennom apotek til Statens legemiddelverk.

<sup>3</sup> Midazolam mikstur (2 mg/ml) fremstilt på apotek.

\*Knust(e) tablett(er) løst i klar væske kan gis 30-45 min før (se "Preoperativ faste")

For å hindre at pasienten er søvnløs og plaget av frykt, kan det være hensiktsmessig å gi 10-15 mg diazepam kvelden før (anbefalingsgrad B), og eventuelt supplere med 0,5 mg flunitrazepam før tannbehandlingen (anbefalingsgrad C). Skjer behandlingen sent på dagen (etter kl. 13) kan det være aktuelt også å gi inntil 5 mg diazepam eller 10-15 mg oksazepam om morgenen, uten å supplere med flunitrazepam. Et alternativ til diazepam kvelden før er oksazepam 10-30 mg (anbefalingsgrad C).

### Dosering til personer over 65 år

Det er gjort lite forskning på eldre når det gjelder bruk av benzodiazepiner i tannbehandling. Eldre har redusert toleranse for dempende legemidler.

***Doseringen må som en generell regel, halveres for pasienter over 65 år.***

Se faktarute 8 som utgangspunkt for valg av virkestoff og doseringer. Fordi variabiliteten i respons øker med alderen, er det vanskeligere å finne optimal dose hos eldre. Ved gjentatte behandlinger med behov for våken sedering kan man justere doseringen ut fra responsen. I utgangspunktet brukes en lav dose og effektene av denne registreres.

## Dosering til personer over 65 år med forvirringstilstander

Pasienter med demens (Alzheimers sykdom, vaskulær demens, annen form for demens) eller andre forvirringstilstander reiser spesielle problemer. Dette er diagnoser som ofte overses. Disse pasientene mangler innsikt og har ofte kommunikasjonsproblemer.

Det kan være problematisk å få slike pasienter til å overholde fasteregler, og tilsynspersoner/pårørende må derfor påse at disse reglene følges. Retten til å gi informert samtykke kan hos slike pasienter overføres til nærmeste pårørende, men man må ikke glemme at behandlingsvegring kan være uttrykk for at pasienten faktisk nekter behandling. Lov om helsepersonell og Psykisk helsevern loven regulerer forholdene rundt tvangsbehandling i slike tilfeller.

Når det gjelder preparatvalg for våken sedering hos eldre med forvirringstilstander, må det tas i betraktning at mange av disse pasientene allerede stå på ett eller flere sederende legemiddel. En eventuell våken sedering må gjennomføres i lys av dette. Valg av medikament og dose anbefales diskutert med behandlende lege.

For eldre med forvirringstilstander foreligger det ingen dokumentasjon for nytten av midazolam, og midlet kan derfor ikke anbefales.

### Faktarute 9 Valg av benzodiazepin hos eldre med forvirringstilstander

**Oksazepam:** Det er lang tradisjon for bruk av oksazepam hos demente i Norge.

Halveringstiden er ikke forlenget hos eldre, men absorpsjonen er langsom og full effekt kan først forventes etter 2-3 timer. Halvert dose fra faktarute 8 kan benyttes som utgangspunkt.

**Flunitrazepam:** Flunitrazepam i dose 0,125 – 0,25 mg kan forsøkes (anbefalingsgrad D).

Benzodiazepiner kan, som alle andre sentralnervøse, dempende midler, gi betydelig økt forvirring hos eldre med forvirringstilstander, og dosene må være lave.

## Vær oppmerksom på følgende

- Sederende medikament bør helst gis på klinikken.
- Hos eldre som har flere helseproblemer, bør det innhentes informasjon fra fastlegen før våken sedering gjennomføres.
- Når det gjelder pasienter med hjerneorganiske eller nevromuskulære sykdommer må våken sedering skje med stor forsiktighet, og bare i nært samarbeid med anestesilege.
- Pasienter som er eller har vært misbrukere av alkohol, illegale rusmidler og/eller legemidler, kan ha uforutsigbare reaksjoner på dempende midler. Risikoen for å få tilbakefall hos tidligere misbrukere av dempende midler anses for å være liten (evidensgrad 5). Hvis man ikke kommer til målet med de vanlige anbefalte dosene, bør pasienten behandles i samråd med anestesilege.
- Behandling i halvt oppreist stilling er en fordel for eldre, fordi dette gir mindre angst og kvelningsfornemmelser, samt reduserer risikoen for aspirasjon til luftveiene.
- For eldre med forvirringstilstander er det spesielt viktig at det iverksettes tiltak for å unngå fall og skader i forbindelse med våken sedering.

## Transport til/fra tannlegen

Pasienter som har tatt benzodiazepiner mot frykt og søvnløshet kvelden før tannbehandling, eller pasienter som har tatt benzodiazepiner mot frykt for tannbehandling om morgenen tannbehandlingsdagen, skal ikke selv kjøre bil til tannlegen. Pasienter som har fått sedering skal ha følge hjem etter behandlingen og kan tidligst kjøre bil dagen etter.

### Faktarute 10 Øvrig informasjon pasienten bør ha:

#### **Pasienten skal før sedering behandlingsdagen**

- Ta eventuelle rutinemedisiner som vanlig.
- Ikke drikke alkohol.
- Faste:
  - Siste måltid inntas senest 6 timer før avtalt oppmøte.
  - Siste drikke (klare væsker) senest 2 timer før avtalt oppmøte.
- Komme med ledsager som kan følge pasienten hjem.

#### **Pasienten bør etter sedering behandlingsdagen**

- Ikke returnere til arbeidet.
- Ikke signere forretnings- eller legale dokumenter.
- Ikke drikke alkohol.

### Kvalitetsgradering av evidens

(etter NHS Research and Development, 1999; <http://cebmrj2.ox.ac.uk/docs/levels.html>)

- 1a Systematisk analyse av randomiserte kontrollerte studier med homogenitet.
- 1b Minst én stor randomisert kontrollert studie.
- 1c «Alt eller intet»-kriteriet oppfylles når alle pasienter døde før behandlingen ble tilgjengelig, men noen overlever med behandlingen, eller – noen overlevde uten behandling, men med behandling overlevde alle.
  
- 2a Systematisk analyse av kohortstudier med homogenitet.
- 2b Individuelle kohortstudier inklusive randomiserte kontrollerte studier med lav bevisverdi (lav kvalitet, vide konfidensintervall, lav inklusjon av visse subgrupper i en studie).
- 2c «Utfallsstudier» («Outcomes Research»).
  
- 3a Systematisk analyse av kaskontrollstudier med homogenitet.
- 3b Individuelle kaskontrollstudier.
  
- 4 Kasus-serier, i tillegg til kaskontrollstudier og kohortstudier med lav kvalitet.
  
- 5 Ekspertsynpunkter uten kritiske analyser eller basert på fysiologi.

### Gradering av anbefalinger

- A Baseres på evidensgrad 1a, b og c
- B Baseres på evidensgrad 2a, b og c samt 3a og b
- C Baseres på evidensgrad 4
- D Baseres på evidensgrad 5



**JOURNALVEDLEGG FOR SEDASJON**

Behandlerende tannlege		Navn	
		Adresse	
		Født	
		Vekt (Kg)	
<b>Generell anamnese</b>	Ja	Ja	
	<input type="checkbox"/> Hjerte og sirkulasjonssykdom.....	<input type="checkbox"/> Kontraindikasjon for generell anestesi.....	
	<input type="checkbox"/> Respirasjonssykdom.....	<input type="checkbox"/> Annet.....	
	<input type="checkbox"/> Blødningssykdom.....	<input type="checkbox"/> Konsultert lege.....	
	<input type="checkbox"/> Nerve-muskelsykdom.....	<input type="checkbox"/> Lystgass-sedasjon.....	
	<input type="checkbox"/> Allergi.....		
	<input type="checkbox"/> Psykisk utviklingshemming.....		
<b>Spesiell anamnese</b>	<input type="checkbox"/> Medikamenter Preparat.....		
	<input type="checkbox"/> Tidligere behandling i narkose.....		
<b>Preoperativ vurdering</b>	Risikogruppering (ASA):		
	<input type="checkbox"/> I. Helt frisk		
<b>Indikasjoner</b>	<input type="checkbox"/> II. Mild systemisk sykdom uten funksjonsbegrensning		
	<input type="checkbox"/> III. Alvorlig systemisk sykdom med funksjonsbegrensning		
	<input type="checkbox"/> Behandlingsumoden (lav alder, sen utvikling, ingen utholdenhet)		
	<input type="checkbox"/> Generell redsel (angst, lav psykisk toleranse)		
	<input type="checkbox"/> Redsel basert på tidligere negativ erfaring av tannbehandling og eller medisinsk behandling		
	<input type="checkbox"/> Sprøyteskrekk		
	<input type="checkbox"/> Kontraindikasjon på lokalanestesi		
	<input type="checkbox"/> Behandling som krever generell analgesi ( f.eks. for å gjennomføre behandling i flere kvadranter, visse oralkirurgiske inngrep eller depurasjon).		
	<input type="checkbox"/> Uttalt brekningstendens		
	<input type="checkbox"/> Muskelforstyrelser ( f.eks. spasme, tremor)		
<input type="checkbox"/> Annet.....			
<b>Behandling</b>	1. Planlagt behandling	2. Akutt Behandling	Dato
	Faste	JANEI	
	1.Introduksjon	6.Konserverende tannbehandling	
	2.Undersekelse	7.Ekstraksjon	
	3.For & sette lokalanestesi	8.Perio. kirurgi	
	4.Oral kirurg	9.Avtrykk	
	5.Sliping	10.Traumebehandl.	
		11.Annet.....	
	Sedativ: type/mengde		
	Sedativ: administrasjonsform		
	Lokalanestesi: type/mengde		
	Behandlingens varighet (min.)		
	<b>Pulsokymeter:</b>		
	Preoperativ (før sedering): SaO <sub>2</sub>		
	Under sedering (laveste verdi): SaO <sub>2</sub>		
<b>Resultat</b>	Behandlingen lot seg		
	1. ikke gjennomføre		
	2. gjennomføre med problemer		
	3. gjennomføre uten problemer		
<b>Komplikasjoner</b>	Under behandlingen (dvs. i klinikken)		
	Etter behandlingen (spesieskjema)		
	1.Kvalme 2.Brekninger 3.Hodepine 4.Pustebeviser 5.Uro 6. Annet.....		

Klinikk for barnetannpleie

**Journalvedlegg for sedasjon med midazolam**

DATO: \_\_\_\_\_

Navn: \_\_\_\_\_

Tannlege: \_\_\_\_\_

Født: \_\_\_\_\_

Student: \_\_\_\_\_

**Anamnese:**

Hjerte/karsykdom .....  
 Respirasjonssykdom .....  
 Blødningssykdom .....  
 Nerve/muskelsykdom .....  
 Psykisk utviklingsh. ....  
 Allergi .....  
 Annet .....

**Medikamenter:**
 Ja  
 Nei

Evt. hvilke: .....

**Preoperativ vurdering (ASA):**

1. Helt frisk  
 2. Mild systemisk sykdom uten funksjonsbegrensning  
 3. Alvorlig systemisk sykdom med funksjonsbegrensning

**Indikasjon:**

- Behandlingsumoden  
 Frykt/angst for tannbehandling  
 Sprøyteskrekk  
 Brekningstendens  
 Annet: .....

**Behandling:** Planlagt Akutt

VEKT: \_\_\_\_\_ kg

**Medikament:** Dormicum-saft Dormicum rektal

Dose: ..... (mg midazolam)

Lokalanestesi: Type..... Mengde (ml):.....

**Tannbehandling:**

- Undersøkelse  
 Fyllingsterapi  
 Ekstraksjon  
 Traumerapi  
 Annet:

**Tidsbruk:**

Fra adm. av medikament til tannbeh.: .....min

Tannbehandlingen: .....min

Fra tannbeh. til utskrivning: .....min

**Behandlingsresultat:**

- Tannbehandlingen lot seg  
 1. ikke gjennomføre  
 2. gjennomføre med problemer  
 3. gjennomføre uten problemer

**Pulsoksimeter:**Preoperativt (før sedasjonen): .....(SaO<sub>2</sub>)Under sedasjonen (laveste verdi): .....(SaO<sub>2</sub>) Ikke målt**Komplikasjoner:**

Evt. kommentarer:

Magne Raadal nov.02

**DOSERING AV MIDAZOLAM-MIKSTUR (2 mg/ml) PER OS****Dose: 0,5 mg/kg kroppsvekt**

Merk at volum mikstur som gis er basert på en konsentrasjonen av midazolam på 2 mg/ml mikstur.

Miksturen gis 30 min. før behandling.

Vekt	Dose (ca. 0,5 mg/kg)	Mengde
10 - 11 kg	5 mg	2,5 ml
12-13 kg	6 mg	3,0 ml
14-15 kg	7 mg	3,5 ml
16-17 kg	8 mg	4,0 ml
18-19 kg	9 mg	4,5 ml
20-21 kg	10 mg	5,0 ml
22-23 kg	11 mg	5,5 ml
24-25 kg	12 mg	6,0 ml
> 25 kg	12 mg	6,0 ml

Doseringsskjemaet er hentet fra "Dormicumsaft", Ullevål sykehusapotek.

**DOSERING AV MIDAZOLAM IV-LØSNING (1 mg/ml) REKTALT****Dose: ca. 0,4 mg/kg kroppsvekt**

Appliseres 10-15 min. før behandling

Doseringsskjemaet er basert på bruk av ROCHE REKTALSPISSER som har et volum på ca 0,2 ml.

Det angitte volum skal trekkes opp i sprøyten før rektalspissen settes på. Etter injeksjonen vil det da være ca 0,2 ml igjen i rektalspissen.

Bruk av andre "spisser" med andre volum krever justering av opptrukket dose.

Vekt	Dose (ca. 0,4 mg/kg)	Volum
10-11 kg	4 mg	4,2 ml
12-13 kg	5 mg	5,2 ml
14-15 kg	6 mg	6,2 ml
16-17 kg	7 mg	7,2 ml
18-19 kg	8 mg	8,2 ml
20-21 kg	9 mg	9,2 ml
22-23 kg	10 mg	10,2 ml
24-25kg	11 mg	11,2 ml
> 25 kg	12 mg	12,2 ml

Doseringsskjemaet er oppdatert februar i 2003 i samarbeid med anestesilegene C. Arnesen og J. Ræder.



# Angst og vegring for tannbehandling – diagnostikk, prevalens og etiologi

ERIK SKARET OG GUNILLA KLINGBERG

## Diagnostikk

Responser som utløses i forbindelse med frykt og angst inndeles vanligvis i tre responssystemer og måles ved hjelp av tre tilsvarende indikatorer: 1) fysiologiske målinger (sympaticus-aktivering), 2) måling av atferd (hva personen gjør) og 3) måling av kognisjon (tankemessig vurdering av situasjonen).

Kognisjon måles ved bruk av spørreskjemaer (psykometriske instrumenter) eller ved intervju. De forskjellige måtene å måle frykt/ angst på utfyller hverandre, med individuelle variasjoner når det gjelder hvilke responssystem som dominerer i en gitt situasjon (Lang & Cuthbert, 1984).

## Fysiologiske målinger

Endringer i sympaticus-aktivering kan måles med ulike fysiologiske indikatorer, og det foreligger mange studier av fysiologiske responser ved angsttilstander (Lundgren, Berggren, & Carlsson, 2001; Wilhelm & Roth, 2001). Endringer i sympaticus-aktivering kan imidlertid også påvirkes av en rekke andre forhold, og er derfor ikke alene en indikator på frykt- eller angst.

## Atferdsindikatorer

I barnetannpleien blir ofte barnets atferd eller aksept under tannbehandling registrert, og kan klassifiseres i forskjellige kategorier som: samarbeid, nøytral, motvillig, og ikke-aksept (Rud & Kisling, 1973). Når det gjelder registrering av barnets atferd under tannbehandling er det imidlertid viktig å skille mellom begrepene frykt, angst og vegring (se eget avsnitt).

Atferdsregistreringer er også brukt i kontrollerte kliniske studier på angstlidelser og spesifikke fobier blant ungdom og voksne (Hellström, Fellenius, & Öst, 1996; Ost, 1989), men har til nå vært brukt i lite omfang når det gjelder odontofobi. Kriteriene for vellykket behandling er her først og fremst knyttet opp til hvorvidt pasienten blir i stand til å gjennomføre ordinær tannbehandling i fremtiden (Öst, 1996).

## Måling av kognisjon (spørreskjema)

Forskjellige psykometriske instrumenter er utviklet for bruk på henholdsvis voksne og barn, og noen av dem vil kort beskrives her.

## Psykometriske instrumenter utviklet for voksne

Dental Anxiety Scale (DAS) (Corah, 1969; Corah, Gale, & Illig, 1978) er det instrumentet som er mest brukt når det gjelder måling av frykt/ angst for tannbehandling i populasjonsstudier. Skalaen består av fire spørsmål gradert på en fem-punkts skala, og gir en oversikt over omfanget av angsten. DAS er lett å administrere, og har gode psykometriske kvaliteter (Berggren & Carlsson, 1985; Kvale, Berg, & Raadal, 1998; Moore, Berggren, & Carlsson, 1991). Kleinknecht's Dental Fear Survey (DFS) (Kleinknecht, 1978; Klemendz & Soderfeldt, 2000) består av 20 spørsmål (fem-punkts skala) som tilsammen dekker de tre responssystemene atferd (unngåelse), fysiologisk respons og tankemessig vurdering. DFS gir dermed mer spesifikk informasjon om pasientens subjektive opplevelse av situasjonen og om hvilke sider ved behandlingen som pasienten opplever som vanskeligst (eks. sprøyte, bor). DFS er testet, også i Skandinavia, og har

gode psykometriske egenskaper (Hakeberg & Berggren, 1997; Kvale et al., 1997).

## Psykometriske instrumenter utviklet for barn

Når det gjelder barn og unge er Children's Fear Survey Schedule-Dental Subscale (CFSS-DS) (Cuthbert & Melamed, 1982) mest brukt. Skalaen består av femten spørsmål (gradert fra «ikke i det hele tatt» til «livredd»), og finnes i to versjoner, en for små barn (fylles ut av foreldrene på vegne av barnet), og en for barn i skolealder (fylles ut av barnet selv). CFSS-DS har vært brukt i flere store studier, også i Skandinavia (Alvesalo et al., 1993, Klingberg, 1995).

Visuelt-analoge skalaer (VAS) er et enkelt instrument der pasienten skal sette et kryss på en 10 cm lang linje. VAS er mye brukt for selvrapportering av smerteopplevelse, men kan også brukes på frykt/angst. For måling av smerte vil ytterpunktene på linjen representere henholdsvis «ingen smerte» og «verst tenkelige smerte». For barn kan grader av smerteopplevelse i forbindelse med tannbehandling representeres av ansikter med ulike uttrykk (Bergius, Kiliaridis, & Berggren, 2000). Utgaver av VAS-skalaen egner seg også til bruk på voksne.

## Forekomst av angst og vegring for tannbehandling

Angst for tannbehandling utgjør en av de viktigste faktorene som styrer menneskers tannhelsevaner, og epidemiologiske studier som kartlegger forekomst er presentert de siste førti år. De fleste studier har vist at forekomsten av høy angst for tannbehandling ikke reduseres, på tross av en stadig utvikling når det gjelder metoder for tannbehandling. Andelen av personer som er redde for tannbehandling er høyest blant barn, ungdom og unge voksne, og avtar så med økende alder.

Målinger av forekomst av angst og vegring for tannbehandling i forskjellige populasjoner blir kun sammenlignbart dersom samme instrument og samme kriterier for høyt vs. lavt

score blir benyttet. Begrepene vegring, frykt, angst og fobi blir ofte brukt om hverandre, noe som også bidrar til at sammenligninger av forekomst i forskjellige befolkninger blir vanskelig. Alle studier viser dog at uansett hvilken betegnelse som er benyttet, representerer dette et stort problem for en betydelig del av befolkningen i alle aldersgrupper (Tabell 1).

### 1. Vegring

Tannleger i ordinær praksis vil sjelden treffe pasienter med odontofobi, fordi disse pasientene unngår behandling. Imidlertid vil tannhelsepersonell ofte kunne stå overfor pasienter som har problemer med å klare tannbehandling. Denne type atferd kalles generelt behandlingsvegring (behavior management problems), og refererer til tannlegens opplevelse av hvordan en pasient klarer å samarbeide i selve behandlingssituasjonen (Holst, 1988). Rent klinisk er det ofte vanskelig å skille mellom vegring/redsel/angst. Det er uproblematisk å diagnostisere vegring, men det er derimot en åpenbar risiko for å ikke diagnostisere frykt/angst, da en del pasienter ikke viser ytre tegn på dette. Spesielt hos yngre barn vil en kunne oppleve atferd som gjør behandlingen vanskelig, uten at dette behøver å være indikatorer på frykt eller angst (Klingberg, 1995; Klingberg, Berggren, Carlsson & Noren, 1995; Klingberg, Vannas Löfqvist, Bjarnason, & Norèn, 1994). Atferdsprobleme har av og til sammenheng med tannbehandlingsfrykt/angst (Klingberg, Berggren, Carlsson, & Noren, 1995, Klingberg, 1995), men ofte kan andre faktorer, for eksempel det at barnet ikke vil, eller har vansker med å konsentrere seg om tannbehandlingen, være årsaken. Også smerte eller opplevelse av krenkende behandling kan forårsake atferdsproblem/vegring. I en svensk populasjonsbasert studie viste 61% av barn med tannbehandlingsfrykt også behandlingsvegring, mens 17% av de med behandlingsvegring var redd for tannbehandling, basert på en psykometrisk test (Klingberg, 1995). Prevalens

for vegring og frykt er vist i Tabell 1. Også for behavior management problems vil barnets kognitive, sosiale og emosjonelle utvikling være av stor betydning. For et lite barn er det ikke naturlig å la seg behandle uten først å ha blitt forberedt på hva som skal skje, og man kan ikke forvente at barnet uten videre skal forstå hvorfor behandlingen må gjøres.

For noen pasientgrupper er atferdsproblematikken annerledes. Det gjelder først og fremst personer med neuro-psykiatriske problemer med forskjellige former av autisme (autism, autism spectrum disorders) og ADHD (attention deficit and hyperactivity disorder). I barne- og ungdomspopulasjonen kan man regne med at opp til 9% kan ha problemer på dette området (Gillberg, 1995). Hos disse pasientene er atferdsproblemer og vanskeligheter med å akseptere eller samarbeide i forbindelse med tannbehandling vanlig. Nye ukjente situasjoner er for mange noe som gir uro og dermed vegring. Det er viktig at tannhelsepersonell er klar over at disse pasientene kan ha både angst og vegringsproblemer, eller i mange tilfeller en kombinasjon av begge.

## 2. Frykt/ angst for tannbehandling

Begrepe frykt, angst og fobi er i litteraturen ofte brukt om hverandre om det samme generelle konseptet. Klinisk er det ingen klare skillelinjer mellom frykt og angst, og begrepene kan kun skilles rent operasjonelt. Frykt er en naturlig respons som skal beskytte oss mot ubehagelige situasjoner og potensielle farer (se avsnittet om etiologi). Et barn uten behandlingserfaring vil derfor oppleve en normal frykt utløst i et møte med ukjente ting/situasjoner/ personer, og vil vegre seg. Denne responsen er adaptiv på den måten at den skal lære barnet å unngå farer for fremtiden. Barnet vil raskt lære, basert på egne eller andres erfaringer, at tannbehandling kan representere smerte/ ubehag. Dette fører til at det naturlig utløses en fryktrespons både før og i forbindelse med fremtidige behandlinger. Utvikling av en mer irrasjonell fryktrespons knyttet til følelse av manglende mestring kan

utvikles over tid, og vil gradvis knyttes opp til unngåelsesatferd. Denne responsen (angst) er derfor ikke lenger adaptiv. I studier som måler forekomst, er det som regel ikke skilt mellom begrepene frykt/angst for tannbehandling, og betegnelsene frykt/redsel/angst er brukt om hverandre. Siden angst utvikles over tid vil betegnelsen frykt være mest dekkende når det gjelder små barn. Da angst inkluderer begrepet frykt, men ikke omvendt, blir ordet angst her ofte brukt som betegnelse for begge.

Når det gjelder forekomst av sterk angst for tannbehandling, viser litteraturen store variasjoner (ulike målemetoder). Som vist i Tabell 1, angir de fleste studier forekomsten av høy angst for tannbehandling til mellom 4 og 20 %.

## 3. Odontofobi

For spesifikke fobier (inkludert odontofobi) foreligger det klare kriterier for diagnostikk i henhold til Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994) men det er få studier som har målt forekomsten av odontofobi basert på disse kriteriene. Det foreligger derimot mange studier som har målt forekomsten av spesifikke fobier som samlediagnose, og forekomsten her er angitt til ca.10-12 %. Ved Senter for odontofobi i Bergen, fikk 47 % av de innskrevne pasientene diagnosen odontofobi, basert på DSM-IV kriteriene (Kvale, Raadal, Vika, Johnsen, Skaret, Vatnelid et al., 2002). Måling av forekomsten av odontofobi i befolkningen er vanskelig, da et av kriteriene er at disse pasientene ikke går til tannlegen. Forekomsten må derfor baseres på populasjonsstudier der det ofte er uklare skiller mellom høy angst/odontofobi, men det er vist at mange pasienter med høy angst for tannbehandling har vært til tannlegen de siste to år, og derved ikke ville fylt kriteriene for spesifikke fobi (Hakeberg, Berggren & Carlsson, 1992). Basert på disse studiene er det naturlig å anta at forekomsten av odontofobi i Norge er på ca. 2-3 % av den voksne befolkningen.



## Etiologi

De etiologiske mekanismene bak utviklingen av frykt/angst for tannbehandling og odontofobi skiller seg ikke fra andre angstlidelser, men er basert på de 3 hovedmekanismene klassisk betinging, modellæring (observere andre) og informasjonslæring (informasjon fra media og andre). Når læringen er etablert, fører den til unngåelse eller flukt fra situasjonen.

Frykt/angst for tannbehandling har en multifaktoriell årsakssammenheng, og utvikles oftest i ung alder, med klassisk betinging basert på smertefulle /ubehagelige opplevelser som en av de viktigste etiologiske mekanismene. Betydningen av både klassisk betinging og modellæring er godt empirisk dokumentert (Öst & Hugdahl, 1985; Berggren, Carlsson, Hägglin, Hakeberg & Samsonowitz, 1997; Locker, Thomson & Poulton, 2001). Mange studier har vist at de fleste individer utvikler sin angst for tannbehandling i barne- og ungdomstiden. Öst og medarbeidere fant at gjennomsnittsalder for utvikling av odontofobi var 12 år (Öst, 1985), og studier i Norge har vist at forekomsten av høy angst for tannbehandling var den samme blant 18-åringer som i den voksne befolkningen (Skaret, Raadal, Berg & Kvale, 1998). Dette indikerer at angstproblemet allerede er etablert ved 18-års alder. Empiriske studier har vist korrelasjon med faktorer som alder, kjønn (flere kvinner), tidlige smertefulle opplevelser, tannhelsevaner (irregulær tannbehandling), oral helse og psykososiale faktorer. For barn er, i tillegg til alder og modning, faktorer som generell angst relatert til frykt/angst for tannbehandling. Det er åpenbart at faktorer knyttet til personlighet gjør noen barn mer sårbare enn andre og dermed høyere risiko for å utvikle angst for tannbehandling.

Skaret og medarbeider fant at mer enn en tidlig smerteopplevelse hos tannlegen, generell fobisk angst og smerteopplevelse i forbindelse med siste tannbehandling forklarte 50 % av variansen av angst for tannbehandling blant 18-åringer i Norge (Skaret, Raadal, Berg & Kvale, 1998). Norske ungdommer som

rapporterte en eller flere smertefulle opplevelser hos tannlegen i perioden 12-18 år, hadde 10 ganger større risiko for å rapportere høy angst for tannbehandling ved 18-års alder. Andre studier har vist at for ungdom som rapporterer smerte i forbindelse med siste tannbehandling er sannsynligheten for at de også rapporterer høy angst for tannbehandling fem ganger større enn for de som ikke rapporterer smerte (Milgrom, Vignehsa & Weinstein, 1992). For de som i tillegg til smerte også rapporterte følelse av manglende kontroll, var den samme sannsynligheten 14 ganger større enn for resten av gruppen. Økning i opplevelsen av kontroll reduserte opplevelsen av smerte. Opplevelsen av smerte er subjektiv, og vil modifiseres av psykologiske mekanismer som forventning, tolkning (potensielt ubehag) og følelse av mestring. Følelsen av manglende kontroll vil øke stress og frykt under tannbehandling for pasienter med stort behov for kontroll (Logan, Baron, Keeley, Law & Stein, 1991). Kunnskap om at smerteopplevelse også i stor grad er et kognitivt og emosjonelt fenomen som dermed kan modifiseres, vil kunne gi behandleren økte muligheter for smertekontroll, også utover bruk av lokalanestesi. Tannbehandling representerer i seg selv en situasjon der det er lett for pasienten å føle manglende kontroll, og i arbeidet med å forebygge frykt og angst blir kontrollaspektet i seg selv en viktig faktor, også uten å være knyttet opp til smerte.

## Sammendrag

Angst for tannbehandling er et velkjent problem i tannhelsetjenesten, og når det gjelder forekomst er mellom 4 og 20 % ofte rapportert fra ulike nordiske studier. Det finnes flere ulike begreper som anvendes for å definere problemet. Frykt, angst og fobi beskriver pasientens opplevelse uavhengig av om det gjelder et barn eller en voksen pasient. Vegring er ofte tannlegens beskrivelse på først og fremst barn som ikke samarbeider eller aksepterer tannbehandling. For å diagnostisere frykt, angst og vegring anvendes i hovedsak



tre ulike typer av målemetoder: fysiologiske målinger, atferdsregistreringer og psykometriske instrumenter. Angst og vegring har en multifaktoriell etiologi. De vanligste faktorer som rapporteres er smerte, opplevelser av manglende kontroll, lav alder, generell uro/angst og psykososiale faktorer.

Tabell 1. Forekomst av angst og vegring for tannbehandling blant barn, ungdom og voksne i de nordiske land.

Land	Forfatter	Alder	%
<b>Angst; barn og ungdom</b>			
Finland	Tuutti	7-10	6
Finland	Alvesalo et al.	12-13	21
Norge	Neverlien	10-13	3.8
Norge	Skaret et al.	18	19
Sverige	Klingberg et al.	4-11	6.7
<b>Vegring; barn og ungdom</b>			
Danmark	Rud & Kisling	3-9	40
Danmark	Kisling & Krebs	3	5
Finland	Tuutti	7-10	17
Norge	Neverlien	10-13	3
Sverige	Holst & Crossner	3-16	3-8
Sverige	Klingberg et al.	4-11	10,5
<b>Angst; voksne</b>			
Danmark	Schwarz		7,7-10,1
Danmark	Moore et al.		10,2
Norge	Vassend		4,2-7,1
Sverige	SIFO		14
Sverige	Hällström & Halling	kvinner	13.4
Sverige	Hakeberg et al.		5,4-6,7
Sverige	Hägglin et al.	kvinner	3,9-39,7 (severe-high)

## Referanser

1. Alvesalo, I., Murtamaa, H., Milgrom, P., Honkanen, A., Karjalainen, M., & Tay, K. M. (1993). The Dental Fear Survey Schedule: a study with Finnish children. *Int J Paediatr Dent*, 3, 193–198.
2. American Psychiatric Association (APA) (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*. Fourth ed. Washington DC: American Psychiatric Association.
3. Berggren, U., & Carlsson, S. G. (1985). Usefulness of two psychometric scales in Swedish patients with severe dental fear. *Community Dent Oral Epidemiol*, 13(2), 70–74.
4. Berggren U, Carlsson SG, Hägglin C, Hakeberg M & Samsonowitz V (1997). Assessment of patients with direct conditioned and indirect cognitive reported origin of dental fear. *Eur J Oral Sci*; 105: 213–220.
5. Bergius, M., Kiliaridis, S., & Berggren, U. (2000). Pain in orthodontics. A review and discussion of the literature. *J Orofac Orthop*, 61(2), 125–137.
6. Corah, N. L. (1969). Development of a dental anxiety scale. *J Dent Res*, 48(4), 596.
7. Corah, N. L., Gale, E. N., & Illig, S. J. (1978). Assessment of a dental anxiety scale. *J Am Dent Assoc*, 97, 816–819.
8. Cuthbert, M. I., & Melamed, B. G. (1982). A screening device: children at risk for dental fears and management problems. *ASDC J Dent Child*, 49(6), 432–436.
9. Gillberg C. (1995). Epidemiological overview. In: Gillberg C. *Clinical child neuropsychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press, pp 4–11.
10. Hakeberg M., Berggren U. & Carlsson SG. (1992). Prevalence of dental anxiety in an urban adult population in a major urban area in Sweden. *Community Dent Oral Epidemiol* ;20:97–101.
11. Hakeberg, M., & Berggren, U. (1997). Dimensions of the Dental Fear Survey among patients with dental phobia. *Acta Odontol Scand*, 55, 314–318.
12. Hellström, K., Fellenius, J., & Öst, L.-G. (1996). One versus five sessions of applied tension in the treatment of blood phobia. *Behav Res Ther*, 101–112.
13. Holst, A. (1988). Behavior management problems in child dentistry. Frequency, therapy and prediction. Unpublished Thesis, University of Lund, Malmö, Sweden.
14. Holst A. & Crossner C-G. (1987). Direct ratings of acceptance of dental treatment in Swedish children. *Community Dent Oral Epidemiol* ;15:258–63.
15. Hägglin C., Berggren U., Hakeberg M. & Ahlqwist M. (1996). Dental anxiety among middle-aged and elderly women in Sweden. A study of oral state, utilisation of dental services and concomitant factors. *Gerodontology* ;13:25–34.
16. Kisting E. & Krebs G. (1973). Kvantitative og kvalitative variationer i borns aksept af tandbehandling. *Tandlaegebladet* ;77:585–92.
17. Kleinknecht, R. A. (1978). The assessment of Dental Fear. *Behav Res Ther*, 9, 626–634.
18. Klemenz, G., & Soderfeldt, B. (2000). The factor structure of the dental fear survey applied to private general practice patients awaiting dental treatment. *Community Dent Health*, 17(2), 114–120.
19. Klingberg, G. (1995). Dental fear and behavior management problems in children. A study of measurement, prevalence, concomitant factors, and clinical effects. Unpublished Thesis, Göteborg University, Göteborg, Sweden.
20. Klingberg, G., Berggren, U., Carlsson, S. G., & Noren, J. G. (1995). Child dental fear: cause-related factors and clinical effects. *Eur J Oral Sci*, 103, 405–412.
21. Klingberg, G., Vannas Löfqvist, L., Bjarnason, S., & Norèn, J. G. (1994). Dental behavior management problems in Swedish children. *Community Dent Oral Epidemiol*, 22, 201–205.
22. Kvale, G., Berg, E., Nilsen, C. M., Raadal, M., Nielsen, G. H., Johnsen, T. B., & Wormnes, B. (1997). Validation of the Dental Fear Scale and the Dental Beliefs Survey in a Norwegian sample. *Community Dent Oral Epidemiol*, 25, 160–164.
23. Kvale, G., Berg, E., & Raadal, M. (1998). The ability of Corah's Dental Anxiety Scale and Spielberger's State Anxiety Inventory to distinguish between fearful and regular Norwegian dental patients. *Acta Odontol Scand*, 56(2), 105–109.
24. Kvale G., Raadal M., Vika M., Johnsen B.H., Skaret E., Vatnelid H., et al (2002). Treatment of dental anxiety disorders. Outcome related to DSM-IV diagnoses. *Eur J Oral Sci* ; 110: 69–74.
25. Lang, P. J., & Cuthbert, B. N. (1984). Affective information processing and the assessment of anxiety. *J Behav Assess*, 6(4), 369–395.

26. Locker D., Thomson W.M. & Poulton R. (2001). Psychological disorder, conditioning experiences, and the onset of dental anxiety in early adulthood. *J Dent Res* ; 80: 1588–1592.
27. Logan H.L., Baron R.S., Keeley K., Law A. & Stein S. (1991). Desired control and felt control as mediators of stress in a dental setting. *Health Psychology* ; 10: 352–359
28. Lundgren, J., Berggren, U., & Carlsson, S. G. (2001). Psychophysiological reactions in dental phobic patients during video stimulation. *Eur J Oral Sci*, 109(3), 172–177.
29. Milgrom P., Vignehsa H. & Weinstein P. (1992). Adolescent dental fear and control: Prevalence and theoretical implications. *Behav Res Ther* ; 30: 367–373.
30. Moore, R., Brødsgaard, I., & Birn, H. (1991). Manifestations, acquisition and diagnostic categories of dental fear in a self-referred population. *Behav Res Ther*, 29(1), 51–60.
31. Moore R., Berggren U. & Carlsson SG. (1991). Reliability and clinical usefulness of psychometric measures in a self-referred population of odontophobics. *Community Dent Oral Epidemiol*; 19: 347–351.
32. Neverlien PO. (1991). Dental anxiety in children and adults. Empirical studies in Norway. Thesis. Bergen: University of Bergen, Norway.
33. Rud, B., & Kisling, E. (1973). The influence of mental development on children's acceptance of dental treatment. *Scand J Dent Res*, 81(5), 343–352.
34. Schwarz E. (1990). Dental anxiety in young adult Danes under alternative dental care programs. *Scand J Dent Res*, 98(5): 442–50.
35. SIFO, The Swedish Institute of Public Opinion Research. Tandläkarbesök - intervjuundersökning för Tandvärnet. Stockholm 1962.
36. Skaret E., Raadal M., Berg E. & Kvale G. (1998). Dental anxiety among 18-yr-olds in Norway. Prevalence and related factors. *Eur J Oral Sci*; 106:835–43.
37. Tuutti H. (1986). Dental anxiety in children and adolescents. Thesis. Kuopio: Publications of the University of Kuopio, Original Reports, Community Health, March 1986.
38. Vassend O. (1993). Anxiety, pain and discomfort associated with dental treatment. *Behav Res Ther*, 31: 659–666.
39. Wilhelm, F. H., & Roth, W. T. (2001). The somatic symptom paradox in DSM-IV anxiety disorders: suggestions for a clinical focus in psychophysiology. *Biol Psychol*, 57(1–3), 105–140.
40. Öst L-G, Hugdahl K (1985). Acquisition of blood and dental phobia and anxiety response patterns in clinical patients. *Behav Res Ther*; 23: 27–34.
41. Öst, L. G. (1989). One-session treatment for specific phobias. *Behav Res Ther*, 27(1), 1–7. 96(3), 223–229.
42. Öst, L.-G. (1996). Long-term effects of behavior therapy for specific phobia. In M. R. M. R. F. Prien (Ed.), *Long-term treatment of anxiety disorders*. Washington: American Psychiatric Press Inc.

## Vedlegg 2

## Midler og metoder for sedasjon og smertekontroll ved tannbehandling

ANNA-LENA HALLONSTEN

Att erbjuda smärtfria tandvård och att effektivt behandla smärtsamma tillstånd bör vara ett mål för all tandvård av hög kvalitet. Efter hand som tillgängligheten till tandvård ökar är risken stor att procedursmärta (t.ex. smärta vid tandbehandling) blir vanligare än smärta p.g.a. patologiska tillstånd, som t.ex. karies följdtillstånd. Målet smärtfri tandvård kan delas upp i delmål som

- Patienter skall inte uppleva procedursmärta
- Patienter med smärta p.g.a. patologiska tillstånd i orofaciala strukturer skall erhålla optimal smärt lindring

I detta avsnitt behandlas översiktligt medel och metoder för att uppnå det första delmålet.

### Definitioner

För den vidare förståelsen är två begrepp – smärta och sedering – beskrivet mera i detalj utifrån kända definitioner.

#### Smärta

Smärta definierat enligt International Association for the Study of Pain (26):

Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage.

Note: Pain is always subjective. Each individual learns the application of the word through experiences related to injury in early life.

#### Sedering

Vid konferensen «Consensus Development Conference on Anesthesia and Sedation in the Dental Office» arrangerad 1985 av National Institute of Health (NIH), USA enades man kring

följande definitioner (9):

- Sedation describes a depressed level of consciousness, which may vary from light to deep. At light levels, termed conscious sedation, the patient retains the ability present before sedation to independently maintain an airway and respond appropriately to verbal command. The patient may have amnesia, and protective reflexes are normal or minimally altered. In deep sedation, some depression of protective reflexes occurs, and although more difficult, it is still possible to arouse the patient.
- General anaesthesia describes a controlled state of unconsciousness, accompanied by partial or complete loss of protective reflexes, including the inability to independently maintain an airway or respond purposefully to verbal command.

General Dental Council i England definierar conscious sedation som (14.):

- A technique in which the use of a drug or drugs produces a state of depression of the central nervous system enabling treatment to be carried out, but during which verbal contact with the patient is maintained throughout the period of sedation. The drugs and techniques used to provide conscious sedation for dental treatment should carry a margin of safety wide enough to render unintended loss of consciousness unlikely. The level of sedation must be such that the patient remains conscious, retains protective reflexes, and is able to understand and to respond to verbal commands.

I både USA och England har det under de senare åren förts en intensiv debatt kring definitioner, utbildningskrav, patientsäkerhet, krav på patientövervakning, krav på pre- och postoperativ patientinformation, bruk av enbart ett läkemedel i förhållande till kombinationer

av läkemedel. Speciella och mera vittgående krav har föreslagits vid bruket av intravenös sedering(42)

Djup sedering likställs numera oftast med generell anestesi mediko-legalt (48). För att markera betydelsen, komplexiteten och behovet av speciell kompetens har flera odontologiska professionella grupperingar (som till exempel inom pedodonti (16, 24), oral och maxillofacial kirurgi, parodontologi ) utvecklat riktlinjer för bruk av sedering och generell anestesi.

## Metoder och medel - allmänt

Basen för patientbehandling utgör en förtroendefull introduktion och kontinuerlig information anpassad till patientens ålder och mentala förmåga. Patientens känsla av att ha kontroll är av stor vikt för behandlingsresultatet. Farmakologiska hjälpmedel kan aldrig ersätta en effektiv kommunikation.

Det förligger ett antal olika metoder för att kontrollera smärta vid och ångslan inför och under tandbehandling (Fig.1).

Att föredra är metoder där

- patienten bibehåller medvetande framför generell anestesi (42).
- operatören (tandläkaren) samtidigt kan administrera/övervaka sederingen utan att patientsäkerheten åsidosättes.
- ett minimum av exta utrustning för patientövervakning är nödvändig.

Peroral sedering accepteras oftast av patienten, är lätt att administrera, har en låg kostnad och kräver oftast ingen speciell utrustning. Nackdelarna är att det kräver patienten medverkan, vilket kan brista hos en del barnpatienter (30), psykiskt utvecklingsstörda(36) och äldre patienter. Peroral sedering är svår att dosera, är beroende av absorption i magen, har ofta lång duration och det är svårt att påverka sederingsdjupet (minska/öka).

Nasal tillförsel har ett snabbt tillslag och förekommer både i sprayform och droppar. Erfarenheterna av denna form för

administrering av sederande läkemedel börjar nu bli relativt stor och oftast god (2, 23, 29). Vissa läkemedel som har ett surt pH, kan verka irriterande på nässlemhinnan och därför kan administrationsformen vara mindre accepterad av barn. Kliniska studier har visat att absorptionen och biotillgängligheten vid intranasalt administrerade farmaka är nära intravenös administrering med peak-plasmakoncentrationer 10 min. efter administrering (1, 6).

Sublingual tillförsel (34) av läkemedel har länge varit i bruk (t.ex nitroglycerin). Erfarenheterna av sublingual tillförsel av sederande farmaka är relativt stor. Vid sublingual tillförsel uppnås sederingsnivåer som liknar oral tillförsel. Metoden kräver god kooperation från patienten. Absorptionen är snabb.

Rektal tillförsel av läkemedel utnyttjas främst i form av suppositorier och lösningar, som administreras med specialdesignad applikator eller spruta med rektal spets. Lösningar har ett snabbare tillslag och säkrare effekt än läkemedlet tillfört som suppositorier(34). Patientacceptansen är kulturellt beroende. Många patienter i de skandinaviska länderna är vana vid denna administrationsform medan erfarenheter från bl. a. England har visat dålig acceptans av rektal administrering av läkemedel.

Intramuskulär tillförsel har på grund av sin långsamma och svårkontrollerade resorption visat sig ha begränsad användning vid behandling av smärta och oro i samband med tandbehandling(34).

Submukös tillförsel är den vanligaste använda administrationssättet av lokalanestetika. Preparat mot oro och ångest kan också administreras submuköst, då vanligen som injektion i munbotten. Absorptionen är snabb, dock är erfarenheterna av administrering av sederande läkemedel på detta sätt begränsad(34).

Inhalationssedering (i form av lustgas-sedering) är en effektiv och ofta använt administrationssätt inom tandvård (22). Tillslaget är snabbt. Sederingsdjupet är lätt att justera. Metoden accepteras oftast av patienterna.

Intravenös tillförsel av sederande läkemedel

utnyttjas främst vid oralkirurgiska ingrepp och inom sjukhustandvård (42,48). Effekten inträder snabbt. Doseringen kan därför vara svår att avväga med risk för att sedering övergår i medvetslöshet och generell anestesi. Patientkontrollerad tillförsel av sedativa intravenöst är en utveckling som kanske kan komma mera i bruk framöver(29).

Val av metod är beroende av faktorer som patientens

- ålder
- grad av tandvårdsrädsla (ängslan/ångest)
- psykisk utvecklingsstörning
- fysiska hälsa
- typ av tandbehandling

Patientens grad av tandvårdsrädsla kan värderas enligt valida psykometriska tester (behandlas i ett annat kapitel). Försök har gjorts att värdera behovet av sedering i förhållande till graden av psykisk utvecklingsstörning (30, 35). Här föreligger ett stort behov av metodutveckling.

Patientens fysiska hälsa värderas utifrån en klassificering som bygger på «ASA-klasser»

(American Association of Anesthesiologists' classification) (Tabell 1) (3).

Patienter klassade i ASA klass I och II kan behandlas i allmän tandvård medan patienter i klass III och IV hänvisas till behandling på sjukhus eller i allmän tandvård efter speciell konsultation med anestesilog.

## Smärtlindring, metoder och medel

Smärta är alltid en subjektiv upplevelse.

Upplevelsen kan påverkas på olika nivåer i nervsystemet. I Fig.2 beskrives schematiskt de olika nivåerna i nervus trigeminus, från perifer till mera central påverkan. För att uppnå en fullständig smärtkontroll måste perifert verkande metoder ibland kombineras med mera centralt verkande. Smärtlindring kan inte ersätta sedering, precis som sedering inte kan ersätta smärtlindring, men metoderna kan samverka till att optimera smärtlindring och sedering.

Den vanligaste metoden att uppnå smärtfrihet vid tandbehandling är injektion (infiltrations- eller ledningsanestesi) av

lokanestetika (LA) (33). Lokalanestesi kan definieras som ett reversibelt, temporärt avbrott av smärtvällande impulser från en specifik del av kroppen. LA verkar genom att stabilisera cellmembran. LA's verkningsgrad förlängs och toxisiteten minskar genom tillsättning av vasokonstriktorer (adrenalin, 12.5 µg/ml alt. felypressin, 0.54 µg/ml). Lidokain (20 mg/ml), prilokain (30 eller 40 mg/ml), mepivakain (20 eller 30 mg/ml), bupivakain (0,5 mg/ml), och artikain (40 mg/ml) är generiska namn (och ofta använda koncentrationer) av de läkemedel som används vid tandvård. LA kombineras med fördel med ytanalgesi (salva/gel 5-20 % lidokain alt. 20 % benzokain eller 5 % lidokain/5 % prilokain) för att minska smärtan vid injektion (25).

LA kan användas i alla tillfällen där smärta förväntas samt till terapeutiska och diagnostiska blockade. I de tillfällen där man förväntar att det odontologiska ingreppet är smärtsamt har det diskuterats om LA skall användas rutinmässigt vid sedering och generell anestesi för att blockera smärtimpulserna perifert och undvika mera central aktivering (sensibilisering) (9). I de nordiska länderna har detta synsätt på smärtkontroll blivit allt vanligare. De vanligaste kontraindikationerna är patientens ovilja eller oförmåga till att samarbeta. LA är också kontraindicerat vid överkänslighet mot lokalanestetika av amidtyp, vilket är ytterst ovanligt. Toxisk reaktion kan vara orsakat av accidentel intravasal injektion, kraftfull snabb injektion eller överdosering.

För att ge en effektivare smärtlindring alternativt minska obehag vid injektion har alternativ till konventionell injektion utvecklats som intraligamentell anestesi (38,52), intraossös injektion(44) samt datastyrd injektion(5).

Kemisk upplösning av kariöst dentin (Carisolv®)(11) och ART (atraumatisk restorative treatment) (43) är nya metoder att avlägsna kariöst dentin, som påstås vara mindre smärtsamma än traditionell borring.

Generell analgesi är ett tillstånd av reducerad smärtperception hos en medveten patient. För

att motverka smærta vid tandbehandling har generella analgetika anvænts dels for å hya smærtrrosken preoperativt og operativt, dels for å minska postoperativ smærta. NSAID-preparat (t.ex. Ibuprofen) eller paracetamolbaserte farmaka har vist få biverkninger og god effect (15).

### Sedering, metoder og medel

Ett stort antal metoder ( Fig.1) og medel har presenterats for sedering inom tandvården. For oversikt og detaljer se Malamed : Sedation – a guide to patient management (34). Melamed framhåller behovet av att som tandlåkare kænna till flera medel og metoder for å kunna välja rätt medel og metod till rätt patient. Senare års debatt skulle kunna sammanfattas i ett nästan motsatt påstående – det r bättre att kænna till ett mindre antal metoder og medel, men kænna dem väl og utnyttja dess hela potential.

Sedering med hjalp av bensodiazepiner, som är denna konferens huvudtema og presenteras i detalj i flere artiklar, og N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>-inhalationssedering r de oftast anvndte formerna for sedering inom odontologi (15).

### Lustgas

Lustgassedering r den vanligaste formen for lätt sedering vid tandbehandling (34). Erfarenheterna r så väl dokumenterte og gode att man allt oftare ser lustgassedering använt som kontroll vid randomiserte, kontrollerte, crossover studier (32).

Vid lustgassedering inandas patienten en blanding av lustgas og oxygen. Lustgas har en god anxiolytisk effect kopplat till varierende grad av sedering og analgesi. Lustgasens verkningsmekanisme har länge varit okänd. Senare års forskningsresultat tyder på å både GABA<sub>A</sub> og NMDA-receptorer påverkas av lustgas(10, 28).

Koncentrationen lustgas anpassas individuelt og kan lätt justeres (ka eller minske sederingsdjup). Den vanligte anvndte koncentrationen r mellom 30-50 % (18). Metoden forutstter att patienten är villig

eller har förmögen att andas genom nsen og samtidigt hålla munnen öppen for tandlkararbeite.

Vid administrering av lustgas till patienter i ASA-klass I og II krävs ingen apparatur for övervakning som t.ex. pulsoxymeter. Det r tillfredsstillende med klinisk övervakning(45, 46, 47).

I en svensk studie omfattende 1719 behandlingar på 823 patienter oppviste 8,3% av patienterna bieffekte og i 0,1 % av behandlingstillfllena versedering (Tabell 2) (18). Jastak og Paraveccio fann versedering i 0,7 % av 1060 sederingar og mindre bieffekter i 7,5 % (27).

Den vanligte indikasjonen for användning av lustgas r ngslan, rädsla. Andre indikationsomrden for lustgassedering r tandbehandling på medisinske riskpatienter, muskeltonusstrning som CP-skada, muskelavslapping, uttalde kvlningssreflex, behandlingssstress, den odontologiske behandlingens art som t.ex. oralkirurgiske ingrepp på barn(17, 18, 56). Kontraindikasjoner for patienter tilhørende ASA-klass I og II utgr partiell obstruktion av andningsvger (som t.ex. vre luftvägsinfektion, ovilja eller ofrmge att samarbeite till andning i näsmask), psykos, graviditet, nyligen gjennomgngen ronoperation, sinusit, porfyri og bleomycinbehandling(12, 17). Ett flertal studier har vist att lustgassedering har kunnet erstte bruk av generell anestesi vilket både är kostnadseffektivt og tillfredsstillende for patienten (4, 7, 18, 35, 57). Utveckling av metoden har framfor allt skett etter andre världskriget även om det är mer än 150 r sedan dess användning inom odontologi/medicin introducerades. Det ställes spesifikke krav på den utrustning som användes, hvilket bl.a. innebär att patienten aldrig kan utsättes for risken att andas ren lustgas, hvilket kan lede till hypoksi. O<sub>2</sub>-koncentrationen skall minst vara 30 % (46). Vissa länder har satt maximumkoncentrationen lustgas till 70% (Danmark, Storbritannien), andre 60% (Sverige, Norge) og ytterligere andre 50% (Nederlanderna).



Då kronisk, yrkesmessig eksponering även för mycket låga koncentrationer lustgas kan utgöra en hälsorisk (8, 40, 49, 50) ställs det krav på att utrustningen är försedd med utsug av överskotts- och utandningssgaser (20, 21).

Det krävs speciell utbildning för att tandläkare skall arbeta med lustgassedering.

## Andra sedativa/anxiolytika

- Barbiturater var tidigare ett ofta använt sedativum och hypnotika, som nu i stort sett bara används till intravenös anestesi.
- Kloral hydrat ensamt eller i kombination med andra farmaka har varit ett vanligt använt sedativum i USA, rekommenderat till barnpatienter, äldre och funktionshindrade (34). Risken för andningsdepression är stor samt bieffekter som illamående och uppkastningar förekommer relativt ofta.
- Antihistaminer t.ex. prometazin har länge använts inom pedodonti. Dock är effekten inte övertygande. Förligger det kontraindikationer för bruk av benzodiazepiner, som vid missbruk, kan antihistaminer övervägas. Detta gör att dess bruk idag minskat markant. . Rekommenderade doser för prometazin är 1-2 mg/kg kroppsvikt för barn och 25 – 50 mg för vuxna(34).
- Beta-adrenoceptor antagonisterna som t.ex. propranolol, dämpar somatiska ångestsymptom, som hjärtklappning.
- Alfa2 – adrenoceptor agonister som klonidin har föreslagits att användas till sedering och ångestdämpning och jämförs med bensodiazepiner.
- Propofol, ett snabbt verkande sedativum, har rekommenderats för intravenöst bruk med goda resultat vid tandbehandling av barn (55), funktionshindrade (41) och inom oral kirurgi. En stor fördel med propofol är snabb elimination. Propofol administreras kontinuerligt via en infusionspump. Från patientsäkerhetssynpunkt krävs det att en person administrerar sedering och en annan utför tandbehandling.
- En grupp forskare från England har genom att kombinera N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> med låga doser (0.1-0.3)

serofluran fått goda resultat (13, 31, 32). Ytterliga studier krävs dock.

De flesta studier har som effektvariabel lyckat genomförande av tandbehandling eller uppnådd sederingsgrad. En inte så ofta använd variabel är långtidseffekten av behandling under sedering. I en randomiserad, kontrollerad studie från Holland har N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> sedering jämförts med traditionell tillvänjningsbehandling i en grupp tandvårdsrädda barn. Två år efter uppvisade barnen som behandlats med N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>-sedering signifikant mindre ångslan och var lättare att behandla även utan lustgas(53, 54).

Avslutningsvis kan det vara av intresse att påpeka att det i Cochrane-biblioteket förligger ett protokoll med titeln «Conscious sedation for dental anxiety» (37). Någon färdig rapport finns ännu inte. Detta dokument kan komma att tillföra värdefull information till ämnet sedering och ångslan/ångest vid tandbehandling.

## References

1. Abrams R, Morris JE, Villasenor A, Hencmann D, Da Fonseca M, Mueller W. Safety and effectiveness of intra-nasal administration of sedative medications (ketamine, midazolam, or sufentanil) for urgent brief pediatric dental procedures. *Anesthesia Progress* 1993; 40: 63–66.
2. Adrian ER. Intranasal versed: The future of paediatric conscious sedation. *Ped Nurs* 1994; 20: 278–91.
3. American Society of Anesthesiologist: New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963; 24: 11.
4. Arch LM, Humphris GM, Lee GT. Children choosing between general anaesthesia or inhalation sedation for dental extractions: the effect on dental anxiety. *Int J Paediatr Dent*. 2001; 11: 41–8.
5. Asarh T, Allen K, Petersen B, Beiraghi S: Efficacy of a computerized local anesthesia device in pediatric dentistry. *Pediatr Dentr* 1999; 2: 421–4.
6. Bjorkman S, Rigemar G, Idvall J. Pharmacokinetics of midazolam given as intranasal spray to adult surgical patients. *Br J Anaesth* 1997; 79: 575–80.



7. Blain KM, Hill FJ. The use of inhalation sedation and local anaesthesia as an alternative to general anaesthesia for dental extraction in children. *Br Dent J* 1998; 184: 608–11.
8. Cohen EN, Brown BW, Wu ML, Whitcher CE, Brodsky JB, Gift HC, Greenfield W, Jones TW, Driscoll EJ. Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *JADA* 1980; 101: 21–31.
9. Dionne RA, Laskin DM, eds. *Anesthesia and sedation in the dental office*. Amsterdam, Elsevier, 1986.
10. Dzoljic M. Nitrous Oxide: a study on neurons. [Thesis]. Academic Medical Center, University of Amsterdam; 1996.
11. Ericson D, Zimmerman M, Raber H, Gotrick B, Bornstein R, Thorell J. Clinical evaluation of efficacy and safety of a new method for chemo-mechanical removal of caries. A multi-center study. *Caries Res* 1999; 33: 171–7.
12. Fleming P, Walker PO, Priest JR. Bleomycin therapy: a contraindication to the use of nitrous oxide-oxygen psychosedation in the dental office. *Pediatric Dentistry* 1988; 10: 345–46.
13. Ganzberg S, Weaver J, Beck FM, McCaffrey G. Use of sevoflurane inhalation sedation for outpatient third molar surgery. *Anesthesia Progress* 1999; 46: 21–29.
14. General Dental Council. *Maintaining Standards. Guidance to dentists on professional and personal conduct*. Publisher City, Country: Publisher, 1997; modified 1998.
15. Girdler NM & Hill CM. *Sedation in dentistry*. Oxford: Wright. Reed Educational and Professional Publishing Ltd, 1998.
16. Guidelines for the elective use for conscious sedation, deep sedation and general anaesthesia in pediatric dental patients: Reference manual 1999-2000. *Pediatric Dentistry* 1999; 21: 68–73.
17. Hallonsten A-L, Koch G, Löfström B. *Lustgassedering inom tandvården*. Tandläkarförlaget, Goterna, Kungälv, 1988.
18. Hallonsten A-L, Koch G, Schröder U. Nitrous oxide-oxygen sedation in dental care. *Community Dent Oral Epidemiol* 1983; 11: 347–355.
19. Hallonsten A-L, Veerkamp J, Rölling I. Pain, pain control and sedation in children and adolescents. In: Koch G, Poulsen S. *Pediatric Dentistry* (ed.). A clinical approach. Copenhagen: Munksgaard, 2001.
20. Hallonsten A-L. Nitrous oxide scavenging in dental surgery. I. A comparison of the efficiency of different scavenging devices. *Swed Dent J* 1982; 6: 203–13.
21. Hallonsten A-L. Nitrous oxide scavenging in dental surgery. II. An evaluation of a local exhaust system. *Swed Dent J* 1983; 6: 215–23.
22. Hallonsten A-L. Nitrous oxide-oxygen sedation in dentistry. *Swed Dent J* 1982, suppl. 14.
23. Hartgraves PM, Primosch RE. An evaluation of oral and nasal midazolam for pediatric dental sedation. *ASDC Journal of Dentistry for Children* 1994; 61: 175–181.
24. Hosey MT. Managing anxious children: the use of conscious sedation in paediatric dentistry. *UK National Clinical Guidelines in Paediatric Dentistry*. *Int J Paediatric Dent* 2002; 12: 359–72.
25. Houpt MI, Heins P, Lamster I, Stone C, Wolff MS. An evaluation of intraoral lidocaine patches in reducing needle-insertion pain. *Compend Contin Educ Dent* 1997; 18: 309–16.
26. International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain* 1979; 6: 249–52.
27. Jastak JT, Paravecchio R. An analysis of 1,331 sedations using inhalation, intravenous, or other techniques. *JADA* 1975; 91: 1242–49.
28. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benschhoff N, Zorumski CF, Onley JW. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med* 1998; 4: 460–3.
29. Kaufman E, Davidson E, Sheinkman Z, Magora F. Comparison between intranasal and intravenous midazolam sedation (with or without patient control) in a dental phobia clinic. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52: 840–43.
30. Klingberg G. Behaviour Management – Childrens and Adolescents. In: Nunn J (ed.). *Disability and Oral Care*. London: World Dental Press, 2000: 82–.
31. Lahoud GY, Averley PA, Hanhol MR. Sevoflurane inhalation conscious sedation for children having dental treatment. *Anaesth* 2001; 56: 476–80.
32. Lahoud GY, Averley PA. Comparison of sevoflurane and nitrous oxide mixture with nitrous oxide alone for inhalation conscious sedation in children having dental treatment: a randomised controlled trial. *Anaesth* 2002; 57: 446–50.

33. Malamed SF. Handbook of Local Anesthesia. 4th edn. St. Louis: CV Mosby, 1997.
34. Malamed SF. Sedation – a Guide to Patient Management. 3rd edn. St. Louis: CV Mosby, 1995.
35. Manford MLM, Roberts GJ. Dental treatment in young handicapped patients. An assessment of relative analgesia as an alternative to general anaesthesia. *Anaesth* 1980; 35: 1157–68.
36. Manley G, Skelly M. The Use of Sedation in the Treatment of People with Disability. In: Nunn J (ed.). *Disability and Oral Care*. London: World Dental Press, 2000: 93-.
37. McGoldrick P, Bannister J, de Jongh A, Durham R, Levitt J. Conscious sedation for dental anxiety (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
38. Meechan JG. Intra-ligamentary anaesthesia. *J Dent* 1992; 20: 325–32.
39. Milgrom P, Coldwell SE, Getz T, Weinstein P, Ramsay DS. Four dimensions of fear of dental injections. *J Am Dent Assoc* 1997; 128: 756–66.
40. Nunn J F, Chanarin I. Nitrous oxide inactivates methionine synthetase. Chapter 13, *Nitrous oxide/ N<sub>2</sub>O*, Eger E I, II (ed), Edward Arnold, London, 1985: 203–10.
41. Oei-Lim VL, Kalkman CJ, Makkes PC, Ooms WG, Hoogstraten J. Computer controlled infusion of propofol for conscious sedation in dental treatment. *Br Dent J* 1997; 183: 204–8.
42. Poswillo D. General anaesthesia, sedation and resuscitation in Dentistry. Report of an Expert Working Party for the Standing Dental Advisory Committee. London: Department of Health, 1990.
43. Rahimtoola S, Amerongen WE van, Maher R, Groen H. Pain related to different ways of minimal intervention in the treatment of small caries lesions. *J Dent Child* 2000; 67: 123–8.
44. Repogle K, Reader A, Nist R, Beck M, Weaver J, Meyers WJ. Anesthetic efficacy of the intraosseous injection of 2% lidocaine (1:100000 epinephrine) and 3% mepivacaine in mandibular first molars. *Oral Surg* 1997; 83: 30–7.
45. Roberts GJ, Gibson A, Porter J, de Zoysa S. Physiological changes during relative analgesia – a clinical study. *J Dent* 1982; 10: 55–64.
46. Roberts GJ, Gibson A, Porter J, de Zoysa S. Relative analgesia. An evaluation of the efficacy and safety. *Br Dent J*. 1979; 146: 177–82.
47. Roberts GJ, Wignall KK. Efficacy of laryngeal reflex during oxygen nitrous oxide sedation (relative analgesia). *Br J Anaesth* 1982; 54: 1277–80.
48. Rosenberg MB, Lind LJ. Deep Sedation and General Anesthesia. In: *Management of Pain and Anxiety in the Dental Office*. Dionne RA, Phero JC, Becker DE (ed.). Philadelphia: WB Saunders Company, 2002: p. 261–80.
49. Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, Shore DL, Shy CM, Wilcox AJ. Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *The N Engl J of Med*. 1992; 327: 993–7.
50. Rowland AS, Baird DD, Shore DL, Weinberg CR, Savitz DA, Wilcox AJ. Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *Am J of Epidemiol*. 1995; 141: 531–8.
51. Shepherd AR, Hill FJ. An investigation of patient management methods used for orthodontic extractions by general dental practitioners in north west England. *Br Dent J*. 2000; 188: 614–6.
52. Smith GN, Walton RE, Abbot BJ. Clinical evaluation of periodontal ligament anaesthesia using a pressure syringe. *J Am Dent Assoc*. 1983; 107: 953–6.
53. Veerkamp JS, Gruythuysen RJ, Hoogstraten J, van Amerongen WE. Anxiety reduction with nitrous oxide: a permanent solution? *ASDC Journal of Dentistry for Children* 1995; 62: 44–48.
54. Veerkamp JS, Gruythuysen RJ, Hoogstraten J, van Amerongen WE. Dental treatment of fearful children using nitrous oxide. Part 4: Anxiety after two years. *ASDC Journal of Dentistry for Children* 1993; 60: 372–76.
55. Veerkamp JS, Porcelijn T, Gruythuysen RJ. Intravenous sedation for outpatient treatment of children dental patients: an exploratory study. *ASDC Journal of Dentistry for Children* 1997; 64: 48–54.
56. Willumsen T, Vassend O, Hoffart A. One-year follow-up of patients treated for dental fear: effect of cognitive therapy, applied relaxation, and nitrous oxide sedation. *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 335–40.
57. Wilson KE, Welbury RR, Girdler NM. A randomised, controlled, crossover trial of oral midazolam and nitrous oxide for paediatric dental sedation. *Anaesthesia* 2002 Sep; 57(9): 860–7.

Tabell 1

Riskbedømming av patient inför operation under generell anestesi (överensstämmer i stort med den som angetts av the **American Society of Anesthesiologists**, physical status classification)

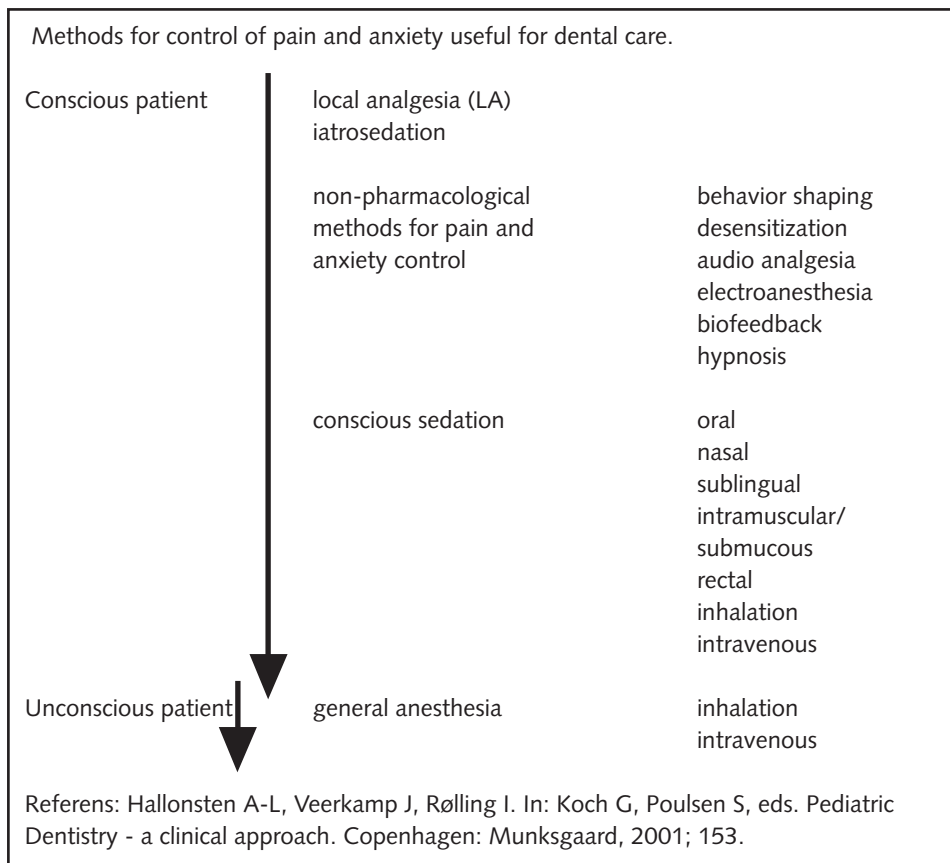
- Riskgrupp I** Frisk patient
- Riskgrupp II** Patient med mild systemsjukdom (t.ex. magsår, lätt bronkit, lindrig välreglerad hypertoni, lindrig astma, välbalanserad diabetes)
- Riskgrupp III** Patient med begränsad fysisk kapacitet med generell allmänpåverkan (t.ex. koronarkärlsjukdom med angina pectoris, sjuklig fetma, måttlig lunginsufficiens)
- Riskgrupp IV** Patient som i vila har tecken på sviktande vitala funktioner (t.ex. organisk hjärtsjukdom med uttalad hjärtinsufficiens, angina pectoris i vila, avancerad lunginsufficiens, njurinsufficiens eller leverinsufficiens)
- Riskgrupp V** Moribund patient som inte förväntas överleva 24 timmar utan operation

Tabell 2

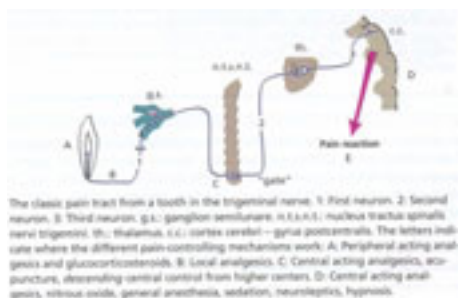
Fördelning av bieffekter vid och efter tandbehandling under lustgassedering. Resultaten baseras på observationer från 1719 behandlingstillfällen. (20).

Bieffekt	Under behandling %	Efter avslutad behandling %
Illamående	1,3	0,3
Kräkningar	0,6	0,3
Huvudvärk	0,2	0,1
Hyperventilation	0,4	
Oro	1,4	
Översedering	0,1	
Övrigt (t ex hicka, trötthet, hyperaktivitet, inkontinens)	0,4	0,2

Figur 1.



Figur 2.



Referens

Hallonsten A-L, Veerkamp J, Rølling I. In: Koch G, Poulsen S, eds. Pediatric Dentistry – a clinical approach. Copenhagen: Munksgaard, 2001; 149.

## Sedasjon og anestesi ved tannbehandling - behov og tilbud

MAGNE RAADAL

### Innledning

Sedasjon og anestesi kan oppnås ved bruk av en rekke forskjellige medikamenter og doseringer av disse, og man skiller gjerne mellom 3 definisjoner (1-3):

- Lett sedasjon (conscious sedation): Minimalt redusert bevissthetsnivå, pasienten opprettholder selv frie luftveger, de beskyttende refleksene er bibeholdt og pasienten responderer på verbal og fysisk stimulering
- Dyp sedasjon: Kontrollert redusert bevissthetsnivå, delvis tap av reflekser og pasienten er ikke i stand til å respondere på verbal og fysisk stimulering
- Generell anestesi: Kontrollert tap av bevisstheden, delvis eller total tap av reflekser, pasienten er ikke i stand til selv å opprettholde frie luftveger

Ettersom både generell anestesi og dyp sedasjon innebærer tap av reflekser og at pasienten har vanskeligheter med opprettholdelse av frie luftveger, og at det dermed er spesiell stor risiko for kompromittering av luftvegene ved operative inngrep i munnhulen, er det en generell oppfatning at det kun er lette sedasjoner som skal utføres i tannlegepraksis under tannlegens ansvar og uten tilstedeværelse og tilsyn av spesialisert anestesipersonell (2, 4, 5). I tillegg til at pasienter skal behandles på lavest mulig risikonivå, ønsker man dessuten å velge den type behandling som er mest kostnadseffektiv for samfunnet. På denne bakgrunn vil det alltid være et valg mellom hva den enkelte tannlege mener han/hun kan behandle selv ved bruk av lett sedasjon, og hva som skal henvises for dyp sedasjon/generell anestesi i institusjoner som har personell og fasiliteter for dette.

Også i England, der det har vært en utbredt tradisjon at tannleger anvender generell anestesi i egen praksis, spesielt ved tannekstraksjoner på barn, ønsker man å fase ut denne virksomheten og stimulere tannlegene til å gå over til mer bruk av lette sedasjoner (5-7).

### Behov for sedasjon og anestesi

For å vurdere behovet for sedasjon og anestesi i tannlegepraksis, er det nødvendig å basere det på indikasjoner. Det generelle utgangspunktet er at alle pasienter bør tilbys en form for behandling som er tilpasset deres mestringsnivå, og at behandlingen skal være minst mulig ubehagelig og mest mulig smertefri. I dette ligger ikke bare hensikten om å gjøre pasienten i stand til å mestre et aktuelt behandlingsbehov, men også målsetningen om å forebygge fremtidig angst og vegring for tannbehandling.

De viktigste indikasjonene som angis for bruk av anestesi og sedasjon i tannlegepraksis kan deles i to kategorier som må sees i sammenheng med hverandre (8, 9):

1. Pasienter med dårlig mestringssevne:
  - Barn som vegrer seg
  - Pasienter med angst for tannbehandling/odontofobi (ungdom og voksne)
  - Funksjonshemmede pasienter
  - Pasienter med generelle sykdommer, f.eks psykiatri
  - Eldre, senile pasienter
2. Behandlingsbehovet:
  - Stort og komplisert behandlingsbehov
  - Akuttbehandling

Avhengig av hvilke målsetninger man har med eventuell bruk av de farmakologiske hjelpemidlene, og ved en samlet vurdering av

de to punktene ovenfor, vil det være grunnlag for å bestemme hvorvidt det er indikasjon for anestesi og sedasjon, og også hvilken av disse man eventuelt skal velge. De fleste pasienter i de nevnte gruppene vil verken ha behov for sedasjon eller narkose dersom behandlingsbehovet er lite, ukomplisert og ikke akutt, og i disse tilfellene er tilvenning/desensibilisering ved hjelp av de psykologiske metoder en like viktig målsetning som selve tannbehandlingen. Dersom disse pasientene har et akutt behandlingsbehov som de ikke mestrer, men behandlingsbehovet ikke er spesielt stort og komplisert, vil en lett sedasjon kunne løse problemene ved at det reduserer vegringen, reduserer angsten og smerteopplevelsen, og eventuelt skaper en hensiktsmessig amnesi. En typisk indikasjon for bruk av generell anestesi er pasienter i de nevnte gruppene som har et stort og komplisert behandlingsbehov der bruk av lett sedasjon er u hensiktsmessig både for pasientene og terapeutene fordi det innebærer langvarig behandling over mange sekvenser.

Basert på dette, samt den generelle regel at det bare er funksjonsfriske pasienter (ASA gruppe 1 og 2) som bør behandles hos tannlege (2, 5, 10, 11), vil det være vanskelig å beskrive behovet for anestesi og sedasjon i tannlegepraksis utelukkende på basis av forekomsten av pasienter i de forskjellige grupper som er nevnt ovenfor. Mer hensiktsmessig vil det trolig være å evaluere tannlegers og pasienter vurderinger av behovet, og hvordan de ser på de ordninger som fungerer i dagens tannhelsetjeneste.

### Tannlegers vurdering av behovet

Behovet for tannbehandling i narkose i Norge er sannsynligvis mye større enn tilbudet. Det meste av slik behandling skjer i offentlig regi, og i en spørreundersøkelse blant fylkestannlegene (12) fremkommer det at den gjennomsnittlige ventetiden er 7,7 mndr, varierende mellom 2-24 mndr (Tabell). Et par av fylkene oppga kort ventetid for akuttbehandling. Tolv av de 19 fylkestannlegene (63%) mente at behandlingsskapiteten ikke er tilfredsstillende,

og den viktigste årsaken til det er manglende anestesikapasitet på sykehus der slik behandling foregår.

I samme spørreundersøkelse mente alle fylkestannlegene at behovet for sedasjon er størst blant barn og ungdom (prioritetsgruppe A), til dels også i gruppe B (funksjonshemmede). Når det gjelder omfanget av det årlige behovet for sedasjon anslo 5 av de 19 fylkestannlegene at dette er mindre enn 1% av befolkningen i de prioriterte grupper, 9 at det er mellom 1 og 5%, 1 at det er mellom 6 og 10%, mens 4 svarte at de ikke visste.

En skal være oppmerksom på at fylkestannlegenes oppfatninger av behovet trolig er basert på deres kunnskaper om virksomheten i offentlig regi, der man har et oppsøkende ansvar overfor de prioriterte grupper. Behovet for sedasjon og narkose blant det frie, betalende klientell (voksne, friske pasienter) er det sannsynligvis meget vanskelig å få en oppfatning om uten å spørres pasientene selv.

### Pasienters vurdering av behovet

Så vidt vites er det ikke gjort undersøkelser om dette i Norge eller andre nordiske land. I USA ble det i 1998 publisert resultatene av en spørreundersøkelse (telefonintervju) i regi av American Dental Society of Anesthesiology (13). Blant et utvalg som hevdes å representere den totale befolkningen i USA, sa ca. 6 % at de aldri gikk til tannlege, og angst for tannbehandling var 4. hyppigste grunn til det. Blant de som aldri gikk eller gikk sjelden til tannlege svarte 18% at de ville gå hyppigere dersom de fikk et medikament som gjorde dem mindre engstelig. Ca 3% av befolkningen fikk parenteral sedasjon eller narkose ved tannbehandling, men nærmere 10% ville foretrukket denne type behandling.

I en annen amerikansk spørreundersøkelse blant pasienter (<30 år) hevdet 4% at de ville gå hyppigere til tannlege dersom de fikk sedativa (14).

### Tilbud og bruk av sedasjon og anestesi

I spørreundersøkelsen blant fylkestannlegene (12) fremkom det at gjennomsnittlig 138

pasienter pr. fylke ble behandlet i narkose i 2001 (range 18-373), og det total antallet i landet var 2639 pasienter (Tabell). Det kan antas at de fleste av disse var i prioritetsgruppene A og B, der det totale antall pasienter i Norge er ca. 930.000 (15), og i så fall hadde kun ca 0,3 % av befolkningen i disse gruppene fått slik behandling i 2001.

I forbindelse med forsøksutdanning av tannleger i bruk av lystgass ble det i 1993 utgitt en rapport om deres erfaringer etter to års bruk (16). Av de 47 tannlegene som hadde fått denne opplæringen var det 44 som brukte lystgass, og det var meget stor variasjon i hvor mange pasienter de hadde behandlet. Gjennomsnittet var 29 pasienter, men det var 5 tannleger som hadde brukt det på mer enn 50 pasienter. Selv om det var en rekke praktiske årsaker til den store variasjonen, reflekterer dette trolig en svært ulik vurdering blant tannlegene om behovet for sedasjon i praksis. Et problem var dessuten at mange var negative til å ta imot henvisninger av vanskelige pasienter fra andre tannleger, fordi de følte dette som svært belastende.

I dag har ca 250 av de til sammen ca 4000 tannleger i Norge lisens for bruk av lystgass. Fylkestannlegene i Norge opplyste at 89 tannleger på 80 klinikker brukte lystgass i 2001 (12), hvilket tilsvarer ca 8 % av de offentlige tannlegene (Tabell). Til tross for det mente de fleste fylkestannlegene (13 av 18) at behandlingstilbudet var tilfredsstillende. Det er derfor lite trolig at behandlingstilbudet for lystgass vil øke nevneverdig i årene som kommer, i alle fall så lenge autorisasjonen ikke gis i grunnutdanningen for tannleger. I dag kreves det et 3 ukers kurs for å få lystgasslisens, og kapasiteten er sterkt begrenset (kun 12 tannleger i 2002). Når dessuten de fleste av fylkestannlegene mener at tilbudet er tilfredsstillende, er det lite trolig at etterspørselen for slik utdanning vil øke. De arbeidsmiljømessige problemene ved bruk av lystgass bidrar også til å hemme interessen for videre utvikling av denne formen for sedasjon.

I forkant av et seminar ved Universitetet i

Oslo i 1991, der behov og bruk av sedasjon ved tannbehandling av barn og funksjonshemmede var tema (17), ble det gjort en pilotundersøkelse blant offentlige tannleger i Buskerud og Møre og Romsdal. Bortimot halvparten av tannlegene hadde anvendt sedativa til enkelte pasienter, men de fleste hadde brukt det bare 2-3 ganger. Det mest brukte middelet var diazepam i doser på 0,1 - 0,3 mg/kg, og de fleste hevdet at effekten ikke var tilfredsstillende. Selv om det siden 1991 har vært økt fokus på midazolam og mindre på diazepam i tannlegepraksis, også i undervisningen ved fakultetene i Norge, er det velkjent at mange tannleger fortsatt anvender diazepam (rektalt eller peroralt) som førstevalg, bl.a. fordi de regner dette som et tryggere preparat enn midazolam.

I spørreundersøkelsen blant fylkestannlegene (12) ble det svart at tannleger i alle fylkene bruker benzodiazepiner, og at alle de offentlige ansatte tannlegene i prinsippet kan anvende disse midlene under forutsetning av de selv mener å ha kompetanse til det. I noen av fylkene la man vekt på å sikre seg at de tannleger som bruker det har gjennomgått en viss form for opplæring, f.eks. at de har gjennomført kurs om bruk av benzodiazepiner eller at de har lystgasslisens. Disse klinikkene blir gjerne utstyrt med pulsoksimeter og utstyr for overtrykksventilering med oksygen. På spørsmål om hvor mange tannleger som brukte benzodiazepiner, fremkom at de fleste fylkestannlegene ikke hadde oversikt over det, og anslagene varierte fra alle til vet ikke (Tabell). De fleste fylkestannlegene (10 av 18) hevdet imidlertid at tilbudet i deres fylke ikke var tilfredsstillende.

I Sverige har bruk av benzodiazepiner i forbindelse med tannbehandling av barn blitt evaluert i en studie av Boel Jensen (18). Blant allmennpraktiserende tannleger i Folktrandvården svarte 73% at de brukte benzodiazepiner, varierende fra en gang i året til hver uke. Blant spesialistene i barnetannpleie var det 97% som brukte det, og ofte i kombinasjon med lystgass. Rektal administrasjon (midazolam) ble hyppigst brukt blant de yngste barna (0-3 år),



mens midazolam i flytende form per os var mer vanlig i aldersgruppen 4-7 år. Blant skolebarn var diazepam tabletter mest brukt. Spesialistene rapporterte mer suksess med bruk av sedasjon enn de allmennpraktiserende, og de tannlegene som brukte det mest rapporterte mest suksess. Halvparten av de allmennpraktiserende, og spesielt de som ikke brukte benzodiazepiner, ønsket mer utdanning på dette området.

Ved fakultetet i Bergen underviser man i dag etter følgende retningslinjer for sedasjon av barn (19):

- Premedikasjon for forebygging av forventningsangst: Diazepam, 10 mg per os dagen før og 10 mg om morgenen førtannbehandling.
- Sedasjon under tannbehandling:
- Alternativ 1: Lystgass-sedasjon (krever spesiell lisens)
- Alternativ 2: Midazolam, 0,5 mg/kg per os, 0,3 mg/kg rektalt, 0,2 mg/kg nasalt, maks. dose 12,5 mg.

## Konklusjoner

- Selv om alle fylkene i Norge har et organisert opplegg for tannbehandling i generell anestesi, er behovet generelt sett større enn kapasiteten. Ventetiden for slik behandling er gjennomsnittlig 7-8 mndr, og mulighetene for slik behandling ved akutte behov er meget begrenset.
- Behovet for å anvende lett sedasjon i tannlegepraksis er vesentlig større enn tilbud og bruk. Det faktum at kun ca 8 % av de offentlige ansatte tannlegene bruker lystgass og at bruken av benzodiazepiner fortsatt ser ut for å være forholdsvis begrenset blant tannlegene, tilsier et gap mellom bruken og behovet slik både publikum og tannleger gir uttrykk for. Blant årsakene til det er trolig en betydelig usikkerhet blant mange tannleger om bruk av midler og metoder, slik det bl a fremkommer i en svensk undersøkelse (18).
- Man kan ikke regne med at økt bruk av lystgass vil dekke dette behovet, både fordi bruken begrenses av liten tilgang på tannleger med lystgasslisens og av problemer knytt til arbeidsmiljøet

- Det er trolig et betydelig potensiale for å få dekket behovet ved økt bruk av benzodiazepiner. Ideelt sett bør alle tannleger kunne anvende disse midlene som en del av sitt repertoar overfor spesielle pasienter og på spesielle indikasjoner. En forutsetning for dette er imidlertid at de har tilstrekkelig med kunnskaper som basis for oppbygging av praktisk kompetanse og erfaring. Klare retningslinjer for bruk av benzodiazepiner i tannlegepraksis vil trolig medvirke til dette.

## Referanser:

1. Haas, D.A., Oral and inhalation conscious sedation. *Dent Clin North Am*, 1999. 43(2): p. 341-59.
2. National Institute of Health, Consensus development conference statement on anesthesia and sedation in the dental office. *J Amer Dent Assoc*, 1985. 111: p. 90-93.
3. Lundgren, S., Sedation as an alternative to general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 1988. 88: p. 21-3.
4. Hosey, M.T., Managing anxious children: the use of conscious sedation in paediatric dentistry. *Int J Paediatr Dent*, 2002. 12(5): p. 359-72.
5. Poswillo, D.E., General Anaesthesia, Sedation and Resuscitation in Dentistry. The Report of an Expert Working Party. 1990, Department of Health. London.
6. Whittle, J.G., The provision of primary care dental general anaesthesia and sedation in the north west region of England, 1996-1999. *Br Dent J*, 2000. 189(9): p. 500-2.
7. A Conscious Decision. A review of the use of general anaesthesia and conscious sedation in primary dental care. Report by a Group chaired by the Chief Medical Officer and Chief Dental Officer. 2000, Department of Health: London. <http://www.doh.gov.uk/pdfs/conscious.pdf>.
8. Raadal, M., Tannbehandling av barn i generell anestesi, Studentstensil. 2002, Universitetet i Bergen.
9. Lökken, P., et al., Conscious sedation by rectal administration of midazolam or midazolam plus ketamine as alternatives to general anesthesia for dental treatment of uncooperative children. *Scand J Dent Res*, 1994. 102: p. 274-280.
10. Skelly, A.M., Sedation in dental practice. *Dent Update*, 1992. 19(2): p. 61-4, 66-7.



11. Robb, N.D., Sedation in dentistry. Part 1: assessment of patients. Dent Update, 1996. 23(4): p. 153–6.
12. Raadal, M., Spørreundersøkelse blant fylkestannlegene i Norge om bruk av generell anestesi og sedasjon ved tannbehandling. Upublisert materiale, 2002.
13. Dionne, R.A., et al., Assessing the need for anesthesia and sedation in the general population. J Am Dent Assoc, 1998. 129(2): p. 167–73.
14. Gordon, S.M., R.A. Dionne, and J. Snyder, Dental fear and anxiety as a barrier to accessing oral health care among patients with special health care needs. Spec Care Dentist, 1998. 18(2): p. 88–92.
15. Tannhelsetjenesten i Norge. Årsmelding 2000-1999. 2001, Statens helsetilsyn: Oslo.
16. Raadal, M. and B. Svaton, Forsøksutdanning av norske tannleger i bruk av lystgass-sedasjon ved tannbehandling. Nor Tannlegeforen Tid, 1993. 103: p. 292–296.
17. Storhaug, K. and G. Gadeholt, Beroligende midler i tannlegepraksis. Nytt fra statens legemiddelkontroll, 1991(2): p. 1–3.
18. Jensen, B. and L. Matsson, Benzodiazepines in child dental care: a survey of its use among general practitioners and paediatric dentists in Sweden. Swed Dent J, 2001. 25(1): p. 31–8.
19. Raadal, M., Premedikasjon i barnetannpleie. 2002, Studentstensil, Universitetet i Bergen.

Tabell: Bruk av narkose, lystgass og benzodiazepiner i Den offentlige tannhelsetjenesten i Norge i 2001 basert på spørreundersøkelse blant landets fylkestannleger (12).

Fylke	Narkose		Lystgass		Benzodiazepiner
	Antall pas. behandlet	Ventetid (mndr)	Antall klinikker	Antall tannleger	Antall tannleger
Østfold	135	15	4	4	?
Akershus	373	6	7	8	8
Oslo	76	3-4	4	6	10
Hedmark	130	4	3	0	10
Oppland	160	8	4	4	20
Buskerud	163	4-5	3	4	2
Vestfold	150	5	2	2	25
Telemark	80	6	0	0	25
Aust-Agder	59	10	2	2	15
Vest-Agder	120	6	4	2	14
Rogaland	154	3-6	6	6	6
Hordaland	85	13	18	25	?
S&Fjordane	200	3-4	2	3	10
M&Romsdal	160	2-24	4	6	25
S-Trøndelag	182	11	4	4	Alle
N-Trøndelag	100	4-5	2	3	5
Nordland	209	3-12	6	4	?
Troms	85	3-6	4	4	?
Finnmark	18	12	1	2	15

## Vedlegg 4

## Benzodiazepiner for angstkontroll og sedasjon ved tannbehandling Ikke-farmakologisk behandling – målsetninger og metoder

GERD KVALE

Tannbehandling kan sies å ha to formål, nemlig å behandle umiddelbare dentale behov og legge til rette for at pasienten på sikt vil være i stand til å motta behandling. Enhver intervensjon som adresserer umiddelbare eller akutte behov, vil også forholde seg til de langsiktige effektene. I de nordiske landene finnes det, konservativt regnet, om lag 600.000 mennesker - eller tre ganger Islands befolkning - som lider av så omfattende 'tannlegeskrekk' at de unngår behandling med de konsekvenser dette har for tannhelse, psykisk helse og sosialt liv. I tillegg vil 1,7 millioner lide av det vi vil kalle alvorlig tannbehandlingsangst, og vil kun utholde tannbehandling med store personlige omkostninger (Berggren, 2001; Berggren, Carlsson, Hakeberg, Hagglin, & Samsonowitz, 1997).

Redsel for tannbehandling kan ha variere i intensitet og omfang, og selv om det vil være gradvise overganger mellom de ulike tilstandene er det vanlig å skille mellom frykt, angst og fobi. Frykt referer til normale, grunnleggende biologiske reaksjonsmønstre på fare (Ohman & Mineka, 2001). Smertefulle tannbehandlinger, gjerne kombinert med en opplevelse av mangel på kontroll, vil i odontologisk sammenheng være typiske eksempler. Jo mindre erfaring en person på forhånd har med situasjonen, jo større risiko er det for at smerte og ubehag utløser en fryktreaksjon (Klingberg, Berggren, Carlsson, & Noren, 1995). Barn er med andre ord særlig utsatte (Bell-Dolan, Last, & Strauss, 1990). Reaksjonene er viktige for å motivere personen til å forholde seg til «faren»: de danner utgangspunkt for gjenkjenning av situasjonen og for at faren kan unngås eller mestres i neste omgang (Locker, Thomson, & Poulton, 2001;

Mineka & Hendersen, 1985; Ohman & Mineka, 2001; Ost, 1985). En fryktreaksjon består av ulike komponenter eller aspekter som er relatert til hverandre, men som ikke er overlappende, nemlig: fysiologiske responser (primært økt sympatikusaktivering), kognisjoner (emosjonell opplevelse/ fortolkning av situasjonen/'det å sette ord på hendelsen') og atferd (handlingsmønstre) (Lang & Cuthbert, 1984). De fysiologiske reaksjonene er autonome, og altså utenfor viljens kontroll. Det vil være individuell variasjon med hensyn til hvilken komponent som er mest dominerende i en gitt situasjon, og også variasjon over situasjoner. Noen ganger vil fryktresponser utløses før personen bevisst har oppdaget faren (Ohman & Soares, 1998), andre ganger vil responsene kunne komme som en følge av at man forestiller seg eller tenker på faren – uten at det foreligger et aktuelt fryktstimulus (Beck, Emery, & Greenberg, 1985; Clark, 1986) Overgangen fra primært situasjonsspesifikke fryktreaksjoner av kort varighet til det vi kaller angst er gradvis (Marks, 1987). En av de viktigste forskjellene refererer til når reaksjonen inntreffer: Noe forenklet kan vi si at mens frykt primært kommer som en konsekvens av persipert fare (selv om personen ikke nødvendigvis er seg bevisst faren), melder angstreaksjonene seg før den potensielle faren (antecipatoriske reaksjoner). Det er vanlig å forstå angst for spesifikke situasjoner (eks. tannbehandling) som lærte (betingete) reaksjoner, basert på fryktreaksjoner som i utgangspunktet var normale og adaptive (Mowrer, 1960). Eksempelvis oppgir nesten 70% av voksne med omfattende tannbehandlingsangst (odontofobi) smertefulle tannbehandlinger som primær årsak

til utvikling av lidelsen (Berggren, Carlsson, Hagglin, Hakeberg, & Samsonowitz, 1997; Ost, 1985), og longitudinelle (Raadal, Strand, Armante, & Kvale, 2002) og krysseksjonelle (de Jongh, Muris, ter Horst, & Duyx, 1995; Locker, Shapiro, & Liddell, 1996) studier indikerer også at pasientens opplevelse av smerte, gjerne i kombinasjon med opplevelse av manglende kontroll og manglende mestring av situasjonen er høyrisikosituasjoner for utvikling av angst og senere unngåelse av tannbehandling (Milgrom, Mancl, King, & Weinstein, 1995; Milgrom, Vignehsa, & Weinstein, 1992). Både personen selv, og andre rundt den vil ofte oppfatte angstreaksjonene som overdrevne i forhold til den potensielle faren (Berggren, Pierce, & Eli, 2000; Moore, Brødsgaard, Berggren, & Carlsson, 1991). Mens det er gradvise overganger mellom frykt og angst, refererer fobi til en relativt klart definert psykisk lidelse (DSM-IV(APA, 1994)). Skillet mellom sterk tannbehandlingsangst og odontotofobi refererer i første rekke til i hvor stor grad lidelsen påvirker personens generelle fungering. En person kan ha sterk tannbehandlingsangst, men så lenge angsten ikke virker inn på daglig fungering, (f. eks. smerter, skam), eller at personen er svært preget av lidelsen, er vedkommende ikke å anse som fobisk.

Enhver tannbehandling som ikke foregår i narkose innebærer bruk av ikke-farmakologiske intervensjoner. For en introduksjon til tilnærmingene anbefales boken *Treating fearful dental patients* (Milgrom, Weinstein, & Getz, 1995) Behandling av en pasient, enten denne er sedert eller ikke, forutsetter at det er etablert en relasjon mellom behandler og pasient. Det betyr at pasienten må være i stand til å forstå og å uttrykke seg, og at behandleren behersker et minimum kommunikative ferdigheter. Bruk av ikke-farmakologiske metoder innebærer at behandler er i stand til å lytte til pasienten, vise respekt og ha empati for dennes opplevelser og oppfatning av situasjonen. Ikke-farmakologiske intervensjoner vil utgjøre fundamentet for vellykkete behandlinger, på samme måte som

en dårlig relasjon mellom tannlege og pasient påvirker behandlingen i negativ retning. I tillegg til at de ikke-farmakologiske tilnærmingene refererer til generelle kommunikative ferdigheter, omfatter de også mer spesifikke fremgangsmåter som 'tell-show-do' metoder og ulike enkle prosedyrer rettet mot å øke pasientens mestring, samt intervensjoner som forutsetter spesiell opplæring for å kunne anvendes (for eksempel systematisk desensitivisering eller eksponering anvendt for å behandle dental fobi). I det følgende vil det med ikke-farmakologiske intervensjoner refereres til intervensjoner som går ut over det å skape en grunnleggende trygg behandlingsatmosfære. Felles for intervensjonene er at de baserer seg på psykologiske forståelsesrammer og prosedyrer, og tilnærmingene vil i det følgende bli omtalt som psykologiske intervensjoner.

I normalsituasjoner, med en tilstrekkelig moden, samarbeidsvillig og ikke-engstelig pasient skal man anvende enkle psykologiske intervensjoner for å kunne gjennomføre den aktuelle tannbehandlingen og for å samtidig legge grunnlaget for at pasienten vil være i stand til å komme tilbake (Hosey, 2002). Dilemmaer med hensyn til valg av metode (psykologisk/ farmakologisk) vil oppstå i situasjoner der en eller flere av de følgende momenter er tilstede: ikke-samarbeidsvillig, engstelig eller umoden pasient som må ha tannbehandling, og der behandlingen skal gjennomføres på en slik måte at man også ivaretar langsiktige behandlingsbehov (pasienten skal klare å motta behandling også i fremtiden).

I noen tilfeller vil det være åpenbart synlig at pasienten opplever en angst- eller fryktrespons, og i mange tilfeller vil tannlegen oppleve dette som atferd som interferer med behandlingen. Ikke minst vil dette kunne være tilfellet hos barn. Hos små barn vil en imidlertid også kunne oppleve atferd som gjør behandlingen vanskelig, uten at dette er indikatorer på angst eller frykt (Klingberg, 1995; Klingberg, Vannas Löfqvist, Bjarnason, & Norèn, 1994). God anamnese og samarbeid med foresatte

vil være svært viktige hjelpemidler i vurdering av barnets atferd og mulige innfallsvinkler til håndtering av situasjonen (Klingberg et al., 1995). Hos større barn og hos voksne, vil man som behandler risikere å undervurdere pasientens angst og frykt, fordi pasienten greier å skjule og kontrollere atferdstegnene (Moore, Brodsgaard, & Birn, 1991). Dersom tannlegen er travel og opplever arbeidspress i situasjonen, vil dette også kunne virke inn på evnen til å fange opp pasientens angst (Moore & Brodsgaard, 2001). Det kan noen ganger være en utfordring for tannlegen å finne en god innfallsvinkel til å ta opp pasientens mulige angstproblem på en respektfull og smidig måte. Det anbefales derfor at man rutinemessig anvender et screening-instrument for tannbehandlingsangst (spørreskjema) ved første møte med nye pasienter, noe som muliggjør at man sammen med pasienten kan spesifisere målsetninger for behandlingen både på kort og lang sikt (Corah, Gale, & Illig, 1978; Kleinknecht, 1978; Kvale et al., 1997; Kvale, Berg, & Raadal, 1998).

I det følgende vil først akuttsituasjoner gjennomgås, med særlig vekt på målsetninger for valg av psykologiske intervensjoner. Akuttsituasjoner representerer en potensiell høy risiko for senere utvikling av angst og/eller unngåelse av tannbehandling (Berggren, Carlsson, Hagglin et al., 1997; Berggren & Meynert, 1984; Dailey, Crawford, Humphris, & Lennon, 2001). Deretter vil bruk av psykologiske intervensjoner i normal-situasjoner som utvikler seg til å bli vanskelige adresseres, og dernest målsetninger og metoder for bruk av psykologiske intervensjoner for tannbehandlingsangst (Berggren, 2001). Dilemma knyttet til barn og voksne vil presenteres separat.

### **A. Psykologiske intervensjoner i akuttsituasjoner Barn**

Dersom man faglig vurderer at man står overfor en situasjon der man ikke har noe valg med hensyn til å utsette behandlingen, vil man stå overfor dilemmaet å enten basere

seg utelukkende på å utføre tannbehandlingen kombinert med psykologiske metoder eller kombinasjonen psykologiske/ farmakologiske intervensjoner. Det er her viktig å understreke at sedasjon også forutsetter bruk av psykologiske teknikker. Smertefulle tannbehandlinger under tvang er høyrisikosituasjoner for utvikling av senere tannbehandlingsangst, og før intervensjon velges, må behandleren derfor vurdere hva som er den viktigste målsetningen å oppnå i den umiddelbare situasjonen (smertekontroll? Angstkontroll? Amnesi? Mestringsfølelse?) og hva som skal oppnås på lengre sikt (Klingberg, 2002). Forhold som kan tale for at man velger psykologi som førstevalg er at behandler tidligere har etablert en god relasjon til barnet, at barnet er modent nok til å kunne være samarbeidsvillig, at det ikke vegrer seg og at man har rikelig tid til rådighet, i tillegg til at det anvendes effektiv smertekontroll (lokanestesi). Det er her viktig å merke seg det potensierende forholdet mellom angst og smerte (Milgrom, Mancl et al., 1995). Det er forbundet med stor risiko for utvikling av senere angst- og unngåelsesreaksjoner å gjennomføre en smertefull behandling på et ikke-samarbeidsvillig barn kun ved hjelp av psykologiske intervensjoner (Berggren, Carlsson, Hagglin et al., 1997; Locker, Liddell, Dempster, & Shapiro, 1999; Mineka & Hendersen, 1985; Ost, 1985).

Dersom man velger å bruke sedasjon i kombinasjon med psykologiske metoder, vil de umiddelbare målsetningene med de psykologiske metodene være å dempe barnets opplevelse av angst. «Tell-show-do» vil her være et viktig hjelpemiddel for å strukturere situasjonen og å gi barnet en opplevelse av kontroll og prediksjon, noe som er svært viktig for å gi en mestringsopplevelse, som igjen er av stor betydning for de langsiktige målsetningene. Hvordan prosedyrene gjennomføres vil være sterkt avhengig av barnets alder (Klingberg & Raadal, 2001)

Det er viktig å være oppmerksom på at også for barn vil et varslet ubehag/smerte oppleves mindre ubehagelig enn en smerte som kommer

uventet (Miller, 1979). Smerte og ubehag som kommer på tross av forsikringer om at «dette går bra», representerer en særlig risikosituasjon mht utvikling av tannbehandlingsangst. Slike hendelser fratrar barnets mulighet til opplevelse av prediksjon (og dermed kontroll), og vil innebære et tillitsbrudd som kan påvirke barnets villighet til å stole på det tannlegen sier, også i senere tannbehandlingssituasjoner .

### Voksne

vil i betydelig større utstrekning selv være i stand til å vurdere hvorvidt det skal anvendes psykologiske eller farmakologiske intervensjoner i kombinasjon med tannbehandlingen. Det er imidlertid svært viktig å også her være oppmerksom på betydningen av god smertekontroll og kontrollfølelse. Psykologiske intervensjoner forutsetter at tannlegen er i stand til å skape en god relasjonen til pasienten (lytte, vise empati, respekt for pasientens opplevelse). Informasjon, «tell-show-do», pusteøvelser, distraksjon etc. vil være grunnleggende elementer i en psykologisk intervensjon, og målsetningen ved en eventuell kombinasjon med farmaka vil primært være å øke effekten av disse teknikkene.

Behandler bør imidlertid være særlig oppmerksom på voksne som på grunn av angst har unngått tannbehandling over lengre tid, og derfor kommer til akuttbehandling (Milgrom & Weinstein, 1993). Ikke minst for denne pasientgruppen vil det kunne være av stor betydning at man rutinemessig lar nye pasienter fylle ut et screeninginstrument som kartlegger deres opplevelse av tannbehandling (se over). Angstpasientene vil ofte uttrykke et ønske om å få gjennomført behandlingen så raskt som mulig- uavhengig av type intervensjon. Deres egen mestring er ofte å 'stålsette' seg for å få gjennomført behandlingen. Det er her klar evidens for at det å løse det odontologiske behovet – selv med minimal smerte – i seg selv ikke ser ut til å hjelpe pasienten tilbake til regelmessig behandling (Milgrom et al., 1996). Empiri indikerer at man i slike situasjoner

gjør minst mulig behandling akutt, og heller lager en langsiktig avtale med pasienten, eventuelt henviser til tannleger/ klinikker som har kompetanse på å behandle pasienter med odontofobi (se under).

### B. Psykologiske intervensjoner i normalsituasjoner som blir vanskelige.

#### Barn

En særlig variant av akuttsituasjoner er «ordinære» tannbehandlinger som utvikler seg til situasjoner som fra barnets ståsted oppleves som smertefulle og ubehagelige. Før man velger intervensjon, er det i slike situasjoner essensielt å vurdere barnets modenhetsnivå og hvorvidt det er redd. For et umodent barn som ikke er samarbeidsvillig, vil problemet ofte kunne løses av seg selv om relativt kort tid når barnet er mer kognitivt og emosjonelt mer modent, forutsatt at tannbehandlingen lar seg utsette (Klingberg & Raadal, 2001).

Dersom behandlingsvegringen ikke er relatert til angst, vil man i betydelig større utstrekning måtte være tydelig grensesettende og etablere enkle regler og premisser for behandlingen (Milgrom et al., 1992). Det er imidlertid viktig at også denne type intervensjon hviler på respekt og empati for pasienten, og at de langsiktige målsetningene ikke overses. Ungdommer vil i denne sammenhengen kunne representere en særegen utfordring, da angst og usikkerhet ikke sjelden fremstår som fiendtlighet, misnøye osv. Det er for denne aldersgruppen viktig at man gir dem reell mulighet til kontroll, for eksempel å ta pauser, stoppe behandlingen osv.

Dersom det viser seg at barnet vegrer seg fordi det er redd og engstelig, er det viktig at tannlegen vurderer (på samme måte som i akuttsituasjoner) om behandlingen kan avbrytes/ utsettes, og dersom så ikke er tilfelle, vurderer behov for farmakologisk tilleggsbehandling. På samme måte som akuttsituasjoner er dette høyrisikosituasjon med tanke på senere utvikling av tannbehandlingsangst/ unngåelse. Jo mindre modent barnet er, jo større er faren for at

situasjonen vil utvikle seg til en situasjon som kan få konsekvenser for senere behandlinger. Det er viktig å få oversikt over barnets tidligere tannbehandling, hva som er barnets typiske måte å mestre stress, barnets behov for informasjon, for kontroll osv. Samarbeidet med de foresatte er svært viktig i denne sammenhengen, og ikke minst i vurderingen om behandlingen skal fortsette eller ikke. Dersom behandler velger å fortsette tannbehandlingen ved å bruke psykologiske metoder, er det essensielt å ha tilstrekkelig med tid. Fokus bør være på å redusere angst og å øke følelse av kontroll og mestring. Igjen er det en forutsetning at man har effektiv smertekontroll (lokanestesi). Dersom man ikke oppnår god smertekontroll, og barnet er for umodent til at man kan få til adekvat angstreduksjon og økt mestringsfølelse ved hjelp av psykologiske metoder, bør man sterkt vurdere å utsette behandlingen. Ved neste behandling bør man avsette rikelig tid til bruk av «tell-show-do» metoder.

### Voksne

Det er viktig å være oppmerksom på at en rekke pasienter i sin utvikling henimot odontofobi eller unngåelse av tannbehandling over år kan tvinge seg til å gjennomføre tannbehandlingen, men da med betydelig opplevelse av ubehag, smerte og angst. Hos slike pasienter vil man kunne ha en reell mulighet til å kunne endre dette forløpet ved hjelp av aktiv bruk av psykologiske behandlingsmetoder. Også for disse pasientene vil rutinemessig bruk av et psykometrisk instrument for måling av tannbehandlingsangst kunne være et utmerket utgangspunkt for behandlingsplanlegging. Fra tannlegens side vil slike pasienter kunne oppfattes som i utgangspunktet normalpasienter som i løpet av behandlingen viser seg å være behandlingsvanskelige. Ikke sjelden anvender selv de en eller annen form for angstdempende medikasjon før behandlingen. Umiddelbar målsetningen med bruk av psykologiske intervensjoner vil være å øke

pasientens mestringsfølelse (kontroll/prediksjon) på denne måten redusere angsten i situasjonen. God smertekontroll er essensielt, og at man aksepterer pasientens opplevelse av situasjonen. Det anbefales også at man som avslutning av timen lar pasienten kort oppsummere hvordan behandlingen ble opplevd og fokuserer på hva som kan forbedres til neste gang (Willumsen, 1999). Det er rimelig godt dokumentert at bruk av psykologiske intervensjoner er effektive for å håndtere denne type problemstillinger (Berggren, 2001).

### C. Psykologiske intervensjoner for pasienter med etablert tannbehandlingsangst eller odontofobi. Angstbehandling

#### Barn

som har opplevd ubehagelige, smertefulle tannbehandlinger vil kunne ha utviklet mer generell angst for tannbehandling. Ofte vil barnet grue seg betydelig før tannbehandlingen ( gjerne i dager), og ikke sjelden vil angsten være kombinert med ønske om å unngå behandling. Når barnet har utviklet tannbehandlingsangst, er målsetning med de psykologiske intervensjonene å redusere angsten. All tannbehandling må tilpasses dette overordnede formålet.

Før man velger behandlingsmetode, må man vurdere barnets modenhetsnivå. Psykologiske metoder forutsetter at barnet er motivert til å skulle gjennomføre behandlingen. Dersom så er tilfelle, blir det viktig å ta opp en god anamnese (tidligere erfaringer, frykt for spesifikke prosedyrer, hva som barnet oppfatter som hjelp i situasjonen, hva som gjør situasjonen verre mm), før behandlingen begynnes. Tid er en nøkkelfaktor for å lykkes med psykologiske tilnærminger. Tilvenning, systematisk desensitivisering og «tell-show-do» tilpasset alderstrinn, er de primære aktuelle intervensjonene.

Dersom barnets modenhetsnivå – kombinert med klart behov for tannbehandling – indikerer at man ikke vil klare å gjennomføre behandlingen uten å samtidig risikere å øke barnets angst, bør man unngå å basere seg på psykologiske metoder alene (Hosey, 2002; Klingberg, 2002).

## Voksne

Pasienter som lider av omfattende tannbehandlingsangst eller odontofobi vil sjelden oppsøke ordinær tannbehandling. I den grad de gjør dette, vil det primært være i forbindelse med akuttbehandling, og også for å bestille time (som sjelden benyttes). Det er god dokumentasjon for at tannbehandlingsangst eller dental fobi skal behandles med psykologiske intervensjoner. For en gjennomgang av de ulike tilnærmingene vises til Berggren (2001). I de tilfellene der man systematisk har undersøkt effekten av å kombinere farmaka med psykologiske intervensjoner, synes det ikke å være klare holdepunkter for at effekten av de psykologiske intervensjonene økes. Det er evidens for at behandlingen bør gis i samarbeid med psykolog, der psykologens oppgave er å diagnostisere, utarbeide behandlingsplan for angstbehandlingen og å veilede (Kvale et al., 2002). Behandlingsmålsetning er å redusere angsten og å øke mestringfølelsen, og all tannbehandling må underordnes dette.

## Referanser:

1. APA. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV*. ( Fourth ed.). Washington DC: American Psychiatric Association.
2. Beck, A. T., Emery, G., & Greenberg, R. L. (1985). *Anxiety disorders and phobias: A cognitive perspective*. New York: Basic Books.
3. Bell-Dolan, D. J., Last, C. G., & Strauss, C. C. (1990). Symptoms of anxiety disorders in normal children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 29(5), 759–765.
4. Berggren, U. (2001). Long-term management of the fearful adult patient using behavior modification and other modalities. *J Dent Educ*, 65(12), 1357–1368.
5. Berggren, U., Carlsson, S. G., Hagglin, C., Hakeberg, M., & Samsonowitz, V. (1997). Assessment of patients with direct conditioned and indirect cognitive reported origin of dental fear. *Eur J Oral Sci*, 105(3), 213–220.
6. Berggren, U., Carlsson, S. G., Hakeberg, M., Hagglin, C., & Samsonowitz, V. (1997). Assessment of patients with phobic dental anxiety. *Acta Odontol Scand*, 55(4), 217–222.
7. Berggren, U., & Meynert, G. (1984). Dental fear and avoidance: causes, symptoms, and consequences. *Journal of American Dental Association*, 109, 247–251.
8. Berggren, U., Pierce, C. J., & Eli, I. (2000). Characteristics of adult dentally fearful individuals. A cross-cultural study. *Eur J Oral Sci*, 108(4), 268–274.
9. Clark, D. M. (1986). A cognitive approach to panic. *Behaviour Research and Therapy*, 24, 461–470.
10. Corah, N. I., Gale, E. N., & Illig, S. J. (1978). Assessment of a dental anxiety scale. *Journal of American Dental Association*, 97, 816–819.
11. Dailey, Y. M., Crawford, A. N., Humphris, G., & Lennon, M. A. (2001). Factors affecting dental attendance following treatment for dental anxiety in primary dental care. *Prim Dent Care*, 8(2), 51–56.
12. de Jongh, A., Muris, P., ter Horst, G., & Duyx, M. P. (1995). Acquisition and maintenance of dental anxiety: the role of conditioning experiences and cognitive factors. *Behaviour Research and Therapy*, 33(2), 205–210.
13. Hosey, M. T. (2002). Managing anxious children: the use of conscious sedation in paediatric dentistry. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 12, 359–372.
14. Kleinknecht, R. A. (1978). The assessment of Dental Fear. *Behavior Research and Therapy*, 9, 626–634.
15. Klingberg, G. (1995). Dental fear and behavior management problems in children. A study of measurement, prevalence, concomitant factors, and clinical effects. Unpublished Thesis, Göteborg University, Göteborg, Sweden.
16. Klingberg, G. (2002). Pharmacological approach to the management of dental anxiety in children - comments from a Scandinavian point of view. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 12, 357–358.
17. Klingberg, G., Berggren, U., Carlsson, S. G., & Noren, J. G. (1995). Child dental fear: cause-related factors and clinical effects. *European Journal of Oral Sciences*, 103, 405–412.
18. Klingberg, G., & Raadal, M. (2001). Behavior management problems in children and adolescents. In G. Kock & S. Poulsen (Eds.), *Pediatric dentistry - a clinical approach* (pp. 53–70). Copenhagen: Munksgaard.
19. Klingberg, G., Vannas Löfqvist, L., Bjarnason, S., & Norén, J. G. (1994). Dental behavior management



- problems in Swedish children. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 22, 201–205.
20. Kvale, G., Berg, E., Nilsen, C. M., Raadal, M., Nielsen, G. H., Johnsen, T. B., & Wormnes, B. (1997). Validation of the Dental Fear Scale and the Dental Beliefs Survey in a Norwegian sample. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 25, 160–164.
  21. Kvale, G., Berg, E., & Raadal, M. (1998). The ability of Corah's Dental Anxiety Scale and Spielberger's State Anxiety Inventory to distinguish between fearful and regular Norwegian dental patients. *Acta Odontol Scand*, 56(2), 105–109.
  22. Kvale, G., Raadal, M., Vika, M., Vatnelid, H., Øyamo, I., & Johnsen, B. H. J. (2002). Treatment of dental anxiety disorders. Outcome related to DSM-IV diagnoses. *European Journal of Oral Sciences*, 110(2), 69–74.
  23. Lang, P. J., & Cuthbert, B. N. (1984). Affective information processing and the assessment of anxiety. *J Behav Assess*, 6(4), 369–395.
  24. Locker, D., Liddell, A., Dempster, L., & Shapiro, D. (1999). Age of Onset of Dental Anxiety. *Journal of Dental Research*, 78, 790–796.
  25. Locker, D., Shapiro, D., & Liddell, A. (1996). Negative dental experiences and their relationship to dental anxiety. *Community Dental Health*, 13, 86–92.
  26. Locker, D., Thomson, W. M., & Poulton, R. (2001). Psychological disorder, conditioning experiences, and the onset of dental anxiety in early adulthood. *J Dent Res*, 80(6), 1588–1592.
  27. Marks, I. (1987). *Fears, phobias and rituals: Panic, anxiety and their disorders*. NY: Oxford.
  28. Milgrom, P., Cullen, T., Whitney, C., Fiset, L., Conrad, D., & Getz, T. (1996). Frustrating Patient Visits. *Journal of Public Health Dentistry*, 56(1), 6–11.
  29. Milgrom, P., Mancl, L., King, B., & Weinstein, P. (1995). Origins of childhood dental fear. *Behavior Research and Therapy*, 33, 313–319.
  30. Milgrom, P., Vignehsa, H., & Weinstein, P. (1992). Adolescent dental fear and control: Prevalence and theoretical implications. *Behavior Research and Therapy*, 30, 367–373.
  31. Milgrom, P., & Weinstein, P. (1993). Dental fears in general practice: New guidelines for assessment and treatment. *International Dental Journal*, 43, 288–293.
  32. Milgrom, P., Weinstein, P., & Getz, T. (1995). *Treating Fearful Dental Patients*. (2th ed.). Seattle: University of Washington.
  33. Miller, S. M. (1979). Controllability and human stress: method, evidence and theory. *Behavior Research and Therapy*, 17, 287–304.
  34. Mineka, S., & Hendersen, R. W. (1985). Controllability and predictability in acquired motivation. *Annu Rev Psychol*, 36, 495–529.
  35. Moore, R., & Brodsgaard, I. (2001). Dentists' perceived stress and its relation to perceptions about anxious patients. *Community Dent Oral Epidemiol*, 29(1), 73–80.
  36. Moore, R., Brodsgaard, I., & Birn, H. (1991). Manifestations, acquisition and diagnostic categories of dental fear in a self-referred population. *Behav Res Ther*, 29(1), 51–60.
  37. Moore, R., Brødsgaard, I., Berggren, U., & Carlsson, S. G. (1991). Generalisation of effects of dental fear treatment in a self-referred population of odontophobics. *J. Behav. Ther. & Exp. Psychiat.*, 22(4), 243–253.
  38. Mowrer, O. H. (1960). *Learning theory and behavior*. New York: Wiley.
  39. Ohman, A., & Mineka, S. (2001). Fears, phobias, and preparedness: toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychol Rev*, 108(3), 483–522.
  40. Ohman, A., & Soares, J. J. (1998). Emotional conditioning to masked stimuli: expectancies for aversive outcomes following nonrecognized fear-relevant stimuli. *J Exp Psychol Gen*, 127(1), 69–82.
  41. Ost, L. G. (1985). Ways of acquiring phobias and outcome of behavioral treatments. *Behav Res Ther*, 23(6), 683–689.
  42. Raadal, M., Strand, G. V., Armante, E. C., & Kvale, G. (2002). Relationship between caries prevalence at 5 years of age and dental anxiety at age 10. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 3, 22–26.
  43. Willumsen, T. (1999). *Treatment of dental phobia: Short-Time and Long-Time Effects of Nitrous Oxide Sedation, Cognitive Therapy and Applied Relaxation.*, University of Oslo, Oslo.



## BENZODIAZEPINER - GENERELL FARMAKOLOGI

TOR SKOMEDAL

I denne oversikten fokuseres det på forhold rundt engangsdosering med tanke på angstdempning/sedasjon ved kortvarige prosedyrer. Farmakologiske egenskaper ved benzodiazepiner med tanke på flergangsdosering og/eller langtids bruk er ellers omtalt mange steder (Shader & Greenblatt 1993; Laurijsens & Greenblatt 1996; Lichtor & Collins 1996; Hedner 2000). Bruk av benzodiazepiner i forbindelse med tannbehandlingsangst er også nylig grundig omtalt (Matear & Clarke 1999; Løkken & Kvakestad 2002; Jensen 2002).

### Innledning

Benzodiazepiner ble introdusert i klinisk bruk for vel 40 år siden. Det representerte et stort framskritt - særlig med tanke på sikkerhet - ved medikamentell behandling av angst og søvnproblemer. Benzodiazepinene har senere vært den dominerende kjemiske gruppen. Selv om benzodiazepinene er svært like i sin virkning, er det visse egenskaper og forskjeller som gjør ulike benzodiazepiner mer eller mindre egnet til kortvarig virkning på dagtid. Nyere såkalte 'benzodiazepinlignende' substanser som brukes som hypnotika vil ikke bli omtalt.

### Kliniske virkninger

Benzodiazepinene har alle samme antatte basale hovedvirkningsmekanisme (se nedenfor). Effektkomponentene for de ulike stoffene er derfor stort sett de samme, men ved ulike administrasjonsmåter og på grunn av ulikheter i farmakokinetikk (absorpsjon, fordeling og metabolisme) vil ulike virkningskomponenter kunne framtre med forskjellig styrke og dermed gi stoffene ulik klinisk virkningsprofil.

Felles kliniske virkningskomponenter (ønskede og uønskede):

- angstdempende
- sedasjon/hypnose
- svekket innlæring
- anterograd amnesi
- paradoksal uro/angst
- muskelrelaksasjon
- ustøhet/ataksi
- krampestillende
- toleranseutvikling/tilvenning
- «rebound» effekt ved rask eliminasjon

### Farmakodynamikk

Den grunnleggende farmakodynamiske virkningsmekanismen for benzodiazepiner er modulering av effekten av gamma-amino-smørsyre (GABA). GABA er den dominerende hemmende neurotransmitter i sentralnervesystemet (CNS). GABA virker på GABA<sub>A</sub>-reseptorer som inngår i en kloridion-kanal. Benzodiazepiner binder seg til egne reseptorer i kloridion-kanal strukturen (Fig. 1). Benzodiazepiner som virker angstdempende og hypnotisk forsterker effekten av GABA (positive modulatorer) på kloridinnstrømming ved en allosterisk mekanisme. Kloridion-kanalen er et proteinkompleks satt sammen av ulike subenheter som igjen finnes i flere isoformer. I alt er det identifisert 18 ulike proteiner som teoretisk kan delta i oppbyggingen av kanalene (se f.eks. Doble 1999; Bormann 2000; Möhler et al. 2002). I dette komplekset inngår altså reseptorer for GABA (antas å dannes i grenseflaten mellom  $\alpha$ - og  $\beta$ -kjedene) og for benzodiazepiner (antas å dannes i grenseflaten mellom  $\alpha$ - og  $\gamma$ -kjedene) (Fig.1). Uten GABA vil ikke benzodiazepinene ha noen egenvirkning, men ved en gitt GABA-

konsentrasjon vil benzodiazepinene øke åpningstiden for kloridion-kanalene (forskyver konsentrasjons-responskurven for GABA mot lavere konsentrasjoner). Benzodiazepinene vil imidlertid ikke øke maksimaleffekten av GABA (i motsetning til barbiturater som både kan åpne kloridion-kanalene uten GABA og øke maksimaleffekten ut over det GABA kan). Disse forhold regnes som (delvis) forklaring på den lave toksisiteten av benzodiazepiner.

Kloridion-kanal/GABA<sub>A</sub>-reseptor komplekset regner man med er sammensatt av fem subenheter (Doble, 1999; Bormann, 2000). Den vanligste formen antas å være  $2\alpha 2\beta\gamma$ . Ulike isoformer av  $\alpha$ -kjeden vil gi ulik følsomhet for benzodiazepiner og benzodiazepinlignende stoffer. Bindingsstedet for benzodiazepiner er meget spesifikt. En aminosyre er avgjørende for om  $\alpha$ -kjedene skal kunne danne reseptorsete for benzodiazepiner (se kommentar av Wisden & Stephens 1999). Ved å bytte ut histidin med arginin i posisjon 101 (H101R) i f. eks  $\alpha_1$ - eller  $\alpha_2$ -kjeden hos mus, mister kanalstrukturen evnen til å binde benzodiazepiner (Fig.1) og den angstdempende effekten av diazepam blir borte (Möhler et al. 2001). Det spekuleres derfor på om kloridion-kanaler/GABA<sub>A</sub>-reseptorer som er involvert i ulike funksjoner kan ha ulike isoformer av  $\alpha$ -kjeden ( $\alpha_1$ -kjede kan være mest involvert ved sedasjon, krampestilling og amnesi og  $\alpha_2$ -kjede ved angstdempning). I så fall ville stoffer med 'riktig' selektivitet f. eks. kunne gi en mer selektiv angstdempende virkning (Möhler et al. 2001, 2002; Weinberger 2001). Av nyere 'benzodiazepinlignende' hypnotika er zolpidem relativt selektiv for kanalstrukturer med  $\alpha_1$ -kjede.

Benzodiazepiner som gir angstdempning og søvn regnes som agonister på benzodiazepin reseptorene. Eksperimentelt kjenner man substanser som gir motsatt effekt (inverse agonister) og som altså svekker effekten av GABA (negative modulatorer). En tredje type substanser er rene antagonist d.v.s. de blokkerer/reverserer effekten av både agonister og inverse agonister og har selv (nesten) ingen

modulerende virkning på effekten av GABA (Richards et al. 1986). Inverse agonister har foreløpig ingen etablert klinisk anvendelse, mens antagonist flumazenil brukes til å reversere effekter av benzodiazepiner.

## Farmakokinetikk

Benzodiazepiner er fettløselige - mer eller mindre. Fettløselighet er en forutsetning både for god absorpsjon og rask overgang til CNS (Arendt et al. 1987; Greenblatt 1991). Videre vil fettløselighet påvirke fordelingsprofilen og det reflekteres også i at eliminasjonen praktisk talt skjer bare ved metabolisme. Visse forskjeller i absorpsjon/biotilgjengelighet, fordeling og metabolisme gir de ulike stoffene ulik klinisk virkningsprofil (Greenblatt 1991; Mendelson 1992). Ved intravenøs tilførsel vil det bare ta et par sirkulasjonstider (4-5 minutter) før konsentrasjonen av benzodiazepinene i cerebrospinalvæsken er i likevekt med fri konsentrasjon i blod (litt tregere for midazolam (6-7 minutter) som først må omdannes fra en vannløselig åpen ringstruktur).

For enkelte substanser (diazepam, flunitrazepam, midazolam) dannes det aktive metabolitter. Ved langtidsbehandling med diazepam vil dannelsen av desmetyldiazepam (nordazepam) med sin langsomme eliminasjon bidra til effektprofilen. Ved engangsdosering er dette mer usikkert. Særlig ved peroral tilførsel vil dannelsen av  $\alpha$ -hydroksymidazolam bidra til effektprofilen av midazolam.

Oversikt over standard farmakokinetiske data er gitt i tabell 1.

## Absorpsjon

Gis stoffene peroralt, vil absorpsjonshastigheten være begrensende for hvor raskt effekten setter inn. Samtidig inntak av mat kan forsinke absorpsjonen, mens inntak av væske kan fremme absorpsjonen. Diazepam, flunitrazepam, midazolam og triazolam absorberes raskt (maksimal plasmakonsentrasjon oftest innen 1 time). Oksazepam absorberes langsommere enn de andre, vanligvis med tid til maksimal

plasmakonsentrasjon på minst 2 timer. Dette må tas hensyn til ved bruk av oksazepam. Gitt peroralt har diazepam og oksazepam biotilgjengelighet på nær 100 %, flunitrazepam på ca. 85 % og triazolam på ca. 45 %. Midazolam har biotilgjengelighet på 40-50 %, men i tillegg dannes  $\alpha$ -hydroksymidazolam som bidrar til effektprofilen ved peroralt bruk (Crevoisier et al. 1983; Dundee et al. 1984). Hos barn er biotilgjengeligheten for midazolam ca. 35 %, men da er bidraget fra  $\alpha$ -hydroksymidazolam større (Reed et al. 2001).

## Fordeling

Fallet i plasmakonsentrasjon (og dermed cerebrospinalvæskkonsentrasjon) (direkte etter intravenøs tilførsel; etter avsluttet absorpsjon ved annen tilførsel) er bestemt av to faktorer: fordeling (= fortykning) og eliminasjon. Ulike fordelingsmønstre (ulikt antall fordelingsrom ('compartments') og ulikt størrelsesforhold mellom disse) er avgjørende for om en fortykningseffekt er av betydning eller ikke selv om terminal eliminasjonshalveringstid ( $t_{1/2\beta}$ ) er lik (Fig. 2). Ulik størrelse på distribusjonsvolumet for substansene bidrar også til ulik fortykningseffekt. Hvis fortykningseffekten er uttalt vil den terminale eliminasjonshalveringstiden ( $t_{1/2\beta}$ ) være misvisende som indikator for effektvarighet, særlig hvis den er lang (diazepam, flunitrazepam). I slike tilfeller er fordelingshalveringstiden ( $t_{1/2\alpha}$ ) en betydelig bedre indikator på effektvarighet. Hvis terminal eliminasjonshalveringstid ( $t_{1/2\beta}$ ) er kort (midazolam) blir selvfølgelig ikke misvisingen så stor. Amrein et al. (1983) har diskutert disse forholdene og laget et forslag til vurdering av fordelingseffekt ved bruk av benzodiazepiner som sovemidler. Forfatterne foreslår å angi en 'residualfraksjon' 12 timer etter inntak (kvotienten mellom plasmakonsentrasjon 12 timer etter inntak og maksimal plasmakonsentrasjon) som indikator på om stoffer gitt om kvelden først og fremst kan regnes som hypnotika med natteffekt eller om de også vil være dagsedativa/angstdempende.

Tabell 2 refererer tall fra Amrein et al. (1983) for residualfraksjon og terminal eliminasjonshalveringstid ( $t_{1/2\beta}$ ) for aktuelle benzodiazepiner. I tillegg er det satt inn fordelingshalveringstid ( $t_{1/2\alpha}$ ) for diazepam, flunitrazepam og midazolam tatt fra andre kilder.

Flunitrazepam er det stoff som har størst fordelingseffekt (fig. 3). Diazepam viser også en markert fordelingseffekt med kort fordelingshalveringstid (se tabell 2). Effektvarigheten av en dose flunitrazepam eller diazepam vil derfor være kort i forhold til eliminasjonshalveringstiden. Ved bruk av diazepam dannes desmetyldiazepam som har svært høy residualfraksjon (tabell 2) og kan bidra til uønskede 'ettervirkninger'. Det vil også dannes oksazepam fra desmetyldiazepam, men oksazepam vil elimineres raskere enn desmetyldiazepam (tabell 2) og bidra lite til virkningsprofilen ved en dose. Ved bruk av flunitrazepam vil dannelsen av desmetylflunitrazepam neppe spille noen rolle for effekten ved en gangs dosering.

Midazolam har også initialt en fordelingskomponent, men eliminasjonshalveringstiden er så kort at dette spiller mindre rolle. Etter en dose er midazolam ute av kroppen etter 12 timer (residualfraksjon  $\leq 0,01$ ) (tabell 2).

Triazolam har ingen fordelingseffekt ('encompartment'; Eberts et al. 1981). Eliminasjonshalveringstiden ( $t_{1/2\beta}$ ) er kort slik at residualfraksjonen 12 timer etter inntak er 0,16 (tabell 2). Oksazepam har heller ingen fordelingseffekt, men eliminasjonshalveringstiden ( $t_{1/2\beta}$ ) er ca. 8 timer og oksazepam vil derfor ha en residualfraksjon på 0,40 etter 12 timer (tabell 2).

Distribusjonsvolumet for diazepam øker med alder og er i gjennomsnitt større hos kvinner enn hos menn. Dette vil også bidra til at eliminasjonshalveringstiden ( $t_{1/2\beta}$ ) forlenges. På den andre siden vil økt distribusjonsvolum bidra til lavere plasmakonsentrasjon ved en gitt dose. Hos eldre er det også observert økt fri fraksjon av diazepam, noe som kan bidra til større effekt. Midazolam får økt distribusjonsvolum ved økt fettmengde. For de andre substansene er det

rapportert lite konsistente aldersforandringer (Benet et al. 1996).

## Metabolisme og eliminasjon

Alle benzodiazepiner elimineres ved metabolisme og < 1% skilles ut uforandret. Oksazepam hydroksyleres og konjugeres og har ikke aktive metabolitter av betydning. Diazepam og flunitrazepam demetyleres til substanser som fortsatt har aktivitet. Ved langtids bruk vil desmetyldiazepam akkumuleres i betydelig grad og vil bidra til virkningsprofilen. Ved engangsdosering av diazepam er dette mer usikkert (Greenblatt et al. 1980; Laurijssens & Greenblatt 1996) siden desmetyldiazepam dannes relativt langsomt i forhold til fordelingeffekten ved diazepam (tabell 1), men det kan vanskelig utelukkes at det kan ha betydning for 'ettervirkninger' siden desmetyldiazepam har ca. dobbel så lang eliminasjonshalveringstid som diazepam. Desmetyldiazepam vil metaboliseres til oksazepam som så inaktiveres.  $\alpha$ -Hydroksymidazolam er vist å kunne bidra til effekt ved peroral tilførsel (Crevoisier et al. 1983; Dundee et al. 1984; Reed et al. 2001). Arendt et al. (1987) derimot finner det lite sannsynlig at hydroksymetabolittene har noen særlig effekt.

For diazepam er både alder og kjønn av betydning for eliminasjonen: kvinner har langsommere eliminasjon enn menn og eliminasjonen avtar med alderen for begge kjønn (Greenblatt et al. 1980). For flunitrazepam og oksazepam er det trolig liten forandring med alder (Benet et al. 1996). Eliminasjonen av oksazepam vil imidlertid reduseres ved redusert nyrefunksjon (Greenblatt et al. 1991a, 1991b). For triazolam er det gjort varierende funn med hensyn til alder (Greenblatt et al. 1991a), men noe redusert eliminasjon hos eldre må man regne med (Garzone & Kroboth 1989). For midazolam er det vist nedsatt eliminasjon hos eldre menn, men ikke hos kvinner (Greenblatt et al. 1984).

Eliminasjonen av benzodiazepiner er avhengige av cytokrom P450 isoenzymer (primært bl.a. flere av CYP3A familien, men

også bl. a. CYP2C19). Substanser som hemmer CYP3A4 (makrolidantibiotika, antimykotika, H<sub>2</sub>-antagonister, kalsiumantagonister, grapefruktjuice) kan øke biotilgjengeligheten av midazolam særlig gitt peroralt og dermed øke både effektintensitet og effektvarighet (Yuan et al. 1999). Substanser som inducerer CYP3A4 (rifampin, klassiske antiepileptika) kan redusere biotilgjengeligheten for midazolam ved peroral tilførsel i så stor grad at effekten av 15 mg peroralt midazolam blir borte (Yuan et al. 1999). For oppdatert oversikt over substrater, inhibitorer og induktorer av cytokrom P450 isoenzymer og interaksjoner se f. eks. <http://www.drug-interactions.com> og <http://www.druid.uio.no>.

## Generelt om dose/dosestørrelse og effekt/effektvarighet

Det er tilnærmet proporsjonalitet mellom dose og plasmakonsentrasjon hos et gitt individ. Under enkle forhold (særlig eksperimentelle) vil man finne et klassisk forhold mellom konsentrasjon og effekt (metningsforhold/sigmoid kurve i semilogaritmisk plot). Under slike forhold vil effekten innen et visst område være tilnærmet proporsjonal med logaritmen til plasmakonsentrasjonen. Øker man dosen vil altså plasmakonsentrasjonen øke linjært med doseøkningen, mens effekten vil øke logaritmisk. Når man øker dosen, øker ikke bare effektintensiteten, men også effektvarigheten. Når plasmakonsentrasjonen etter hvert faller eksponensielt (fordeling og/eller eliminasjon) vil effekten avta linjært og dermed tilsynelatende 'vare lengre' enn man intuitivt skulle vente ut fra plasmakonsentrasjonen.

For benzodiazepiner har det vært til dels vanskelig å vise en enkel sammenheng mellom plasmakonsentrasjon og effekter hos menneske. Laurijssens & Greenblatt (1996) diskuterer dette grundig i sin oversiktsartikkel. Det har delvis sammenheng med at ulike administrasjonsmåter gir ulike effektprofiler. Det er f. eks. lettere å vise at visse konsentrasjons-effekt forhold er tilstede ved intravenøs enn

ved peroral tilførsel. Et annet forhold som påvirker effekt/respons ved engangs bruk er om individet allerede bruker benzodiazepiner (allerede utviklet toleranse). Slike individer vil trenge større plasmakonsentrasjoner for å få en viss effekt. Det kan også ha sammenheng med f. eks. at subjektiv opplevelse av angst kan være et svært individuelt og sammensatt fenomen og resultat av mange ulike prosesser. For sedasjon har man lettere kunnet påvise et kvantitativt forhold (se f. eks. Crevoisier et al. 1983). Ved objektive kriterier som forandring i EEG og ved visse psykomotoriske tester har man kunnet dokumentere kvantitative forhold (f. eks. Greenblatt et al. 1989; Friedman et al. 1992; review: Laurijssens & Greenblatt 1996). Amrein et al. (1983) beskriver f. eks. et klassisk konsentrasjons-effekt forhold mellom økning i plasmakonsentrasjon av midazolam og økning i reaksjonstid.

Subjektiv opplevelse av f. eks. angstdempende effekt ser ut til å være bedre korrelert til hvor fort plasmakonsentrasjonen stiger (stigningshastighet, 'kick-effekt') enn til selve plasmanivået av stoffet. Ved langtids bruk foretrekker brukere av diazepam flere mindre doser med påfølgende forbigående stigning i plasmakonsentrasjonen. Rent farmakokinetisk skulle plasmakonsentrasjonen (diazepam + desmetyldiazepam) være stabil nok til at dosering en gang i døgnet var tilstrekkelig hvis det var likevektskonsentrasjonen som var avgjørende. Anseau et al. (1984) finner bedre angstdempende effekt med oppdelt dosering enn med en enkelt dose av prazepam. Tilsvarende får man en 'bortfallsreaksjon' når plasmakonsentrasjonen faller brått som den gjør ved rask og markert fordeling (fortynning). Ved kortvirkende hypnotika er det beskrevet 'rebound' effekter på morgensiden, f. eks. er det beskrevet økt våkentid i de 2 siste timene av en 8 timers søvnperiode ved bruk av triazolam (Kales et al. 1984).

## Avslutning

Individuelle og behandlingsmessige forhold kan variere slik at valg av benzodiazepin kan variere fra gang til gang. Loeffler (1992) nevner bl.a. følgende kriterier som ønskede egenskaper for stoffer som skal brukes til våken sedasjon (se også Matear & Clarke 1999):

- raskt tilsalg
- kort varighet
- ingen aktive metabolitter
- høy terapeutisk sikkerhetsindeks

Alle benzodiazepinene har stor sikkerhetsindeks brukt alene. De resterende kriteriene vil måtte tillegges ulik vekt avhengig av individkarakteristika og behandlingssituasjon.

Midazolam (og triazolam) vil være kongruent(e) med de nevnte kriteriene med tanke på den perioperative fasen. Dannelsen av aktiv metabolitt ved bruk av midazolam skulle ikke forandre tidsprofilen fordi  $\alpha$ -hydroksymidazolam har en halveringstid som er minst like kort som midazolam. En mulighet for bortfallsfenomener («rebound») ved raskt fall i plasmakonsentrasjon (raskt avtakende effekt) bør man imidlertid ha i mente (kunne f. eks. forsterke opplevelse av smerte i timene etter behandling og fram mot natten).

Flunitrazepam har også en virkningsprofil som er nokså lik midazolam (og triazolam) med tanke på perioperativ fase, men med noe lengre virketid (tabell 2). Denne profilen kan derfor være mer fordelaktig i situasjoner hvor man spesielt ønsker å unngå en mulig bortfalleffekt av midazolam.

Andre forhold vil imidlertid kunne påvirke valg av substans. Er det behov for sedering før behandlingssituasjonen, f. eks. om kvelden før og/eller om morgen behandlingsdagen? Er det behov for sedasjon i timene etter behandling og eventuelt fram mot neste morgen? I så fall vil egenskapene til substansene vurderes anderledes, da er f. eks. raskt tilsalg ikke så viktig. Oksazepam kan ha brukbare egenskaper ved bruk før behandling. Ønskes lengre sedasjon etter behandling vil vel det mest aktuelle være

å gi tilleggsmedikasjon (eventuelt etter behov og eventuelt sammen med smertestillende). Oksazepam kan i så fall igjen være aktuelt. Eventuelt kan man velge en substans for perioperativt bruk med lengre 'ettervirkning' som f. eks. diazepam. Optimal individualisering vil uansett stille administratoren overfor mange avveininger mellom pasientkarateristika og medikamentkarateristika.

Uansett valg av benzodiazepin til våken sedering bør pasienten forberedes på at han/hun bør ha følge hjem og ikke selv kan kjøre bil samme dag.

### Referanser

- Amrein, R., M. Eckert, H. Haeffli & B. Leishman. Pharmacokinetic and clinical considerations in the choice of a hypnotic. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 1983;16:5S–10S.
- Ansseau, M., A. Dumont, R. von Frenckell & J. Collard. A long-acting benzodiazepine is more effective in divided doses. *New Eng. J. Med.*, 1984;310:526.
- Arendt, R.M., D.J. Greenblatt, D.C. Liebisch, M.D. Lou & S.M. Paul. Determinants of benzodiazepine brain uptake: lipophilicity versus binding affinity. *Psychopharmacology*, 1987;93:72–76.
- Benet, L.Z., S. Øie & J.B. Schwartz. Design and optimization of dosage regimens: Pharmacokinetic data. I: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eds.: J.G. Hardman, L.L. Limbird & A. Goodman Gilman. McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 1707–1792.
- Bormann, J. The 'ABC' of GABA receptors. *TiPS*, 2000;21:16–19.
- Crevoisier, C., W.H. Ziegler, M. Eckert & P. Heizman. Relationship between plasma concentration and effect of midazolam after oral and intravenous administration. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 1983;16:51S–61S.
- Doble, A. New insights into the mechanism of action of hypnotics. *J. Psychopharmacol.*, 1999;13:S11–S20.
- Dundee, J.W., N. J. Halliday, K. W. Harper & R.N. Brogden. Midazolam. A review of its properties and therapeutic use. *Drugs*, 1984;28:519–543.
- Eberts, F.S., Y. Philopoulos, L.M. Reineke & R.W. Vlieg. Triazolam disposition. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1981;29:81–93.
- Feely, M. & T. Pullar. Pharmacokinetic differences between benzodiazepines. I: Benzodiazepines: Current concepts. Eds.: I. Hindmarch, G. Beaumont, S. Brandon & B.E. Leonard. John Wiley & Sons Ltd. 1990, pp. 61–72.
- Friedman, H., D.J. Greenblatt, G.R. Peters, C.M. Metzler, M.D. Charlton, J.S. Harmatz, E.J. Antal, E.C. Sanborn & S.F. Francom. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral diazepam: Effect of dose, plasma concentration and time. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1992;52:139–150.
- Garzone P.D. & P.D. Kroboth. Pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clin. Pharmacokinetics*, 1989;16:337–364.
- Greenblatt, D.J. Benzodiazepine hypnotics: Sorting the pharmacokinetic facts. *J. Clin. Psychiatry*, 1991;52 (suppl):4–10.
- Greenblatt, D.J., D.R. Abernethy, A. Lochniskar, J.S. Harmatz, R.A. Limjoco & R.I. Shader. Effect of age, gender and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology*, 1984;61:27–35.
- Greenblatt, D.J., M. Divoll Allen, J.S. Harmatz & R.I. Shader. Diazepam disposition determinants. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1980;27:301–312.
- Greenblatt, D.J., J.S. Harmatz & R.I. Shader. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly - Part I. *Clin. Pharmacokinet.*, 1991a;21:165–177.



17. Greenblatt, D.J., J.S. Harmatz & R.I. Shader. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly - Part II. *Clin. Pharmacokinet.*, 1991b;21:262–273.
18. Greenblatt, D.J., B.J. Ehrenberg, J. Gunderman, A. Locniskar, J.M. Scavone, J.S. Harmatz & R.I. Shader. Pharmacokinetic and electroencephalographic study of intravenous diazepam, midazolam and placebo. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1989;45:356–365.
19. Hedner, J. Bensodizepiner och bensodizepinliknande hypnotika. I: Behandling av sömnvansker. SLK-publikasjon 2000:08, pp. 39–48.
20. Jensen, B. Benzodiazepine sedation in paediatric dentistry. Thesis. Malmö University, 2002. ISBN 91-628-5193-4.
21. Kales, A., C.R. Soldatos & A. Vela-Bueno. Clinical comparison of benzodiazepine hypnotics with short and long elimination halflives. I: The benzodiazepines: Current standards for medical practice. Eds.: D.E. Smith & D.R. Wesson. MTP Press Limited, Lancaster, England. 1984, pp. 121–147.
22. Kangas, L., J. Kanto & A. Pakkanen. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of flunitrazepam. *Int. J. Clin. Pharmacol. Therap. Toxicol.*, 1982;20:585–588.
23. Laurijssens, B.E. & D.J. Greenblatt. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relations for benzodiazepines. *Clin. Pharmacokinet.*, 1996;30:52–76.
24. Lichtor, J.L. & V.J. Collins. Benzodiazepines. I: Physiologic and Pharmacologic Bases of Anesthesia. Ed.: V.J. Collins. Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, London. 1996, pp. 527–543.
25. Loeffler, P.M. Oral benzodiazepines and conscious sedation: A review. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1992;50: 989-997.
26. Løkken, P. & K.G. Kvalestad. Medikamentell kontroll av tannbehandlingsangst. *Nor. Tannlegeforen. Tid.*, 2002;112: 160–170.
27. Matear, D.W. & D. Clarke. Considerations for the use of oral sedation in the institutionalized geriatric patient during dental interventions: a review of the literature. *Spec. Care Dentistry*, 1999;19:56–63.
28. Mendelson, W.B. Clinical distinction between long-acting and shortacting benzodiazepines. *J. Clin. Psychiatry*, 1992;53:S4-S7.
29. Möhler, H., F. Crestani & U. Rudolph. GABAA-receptor subtypes: a new pharmacology. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2001;1: 22–25.
30. Möhler, H., J.M. Fritschy & U. Rudolph. A new benzodiazepine pharmacology. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 2002;300:2–8.
31. Reed, M.D., A. Rodarte, J.L. Blumer, K-C. Khoo, B. Akbari, S. Pou & G.L. Kearns. The single-dose pharmacokinetics of midazolam and its primary metabolite in pediatric patients after oral and intravenous administration. *J. Clin. Pharmacol.*, 2001;41:1359–1369.
32. Richards, J.G., P. Schoch, H. Möhler & W. Haefley. Benzodiazepine receptors resolved. *Experientia*, 1986;42:121–126.
33. Shader, R.I. & D.J. Greenblatt. Drug therapy: Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *New Eng. J. Med.*, 1993;328:1398–1405.
34. Weinberger, D.R. Anxiety at the frontier of molecular medicine. *New Eng. J. Med.*, 2001;344:1247–1249.
35. Wisden, W. & D.N. Stephens. Towards better benzodiazepines. *Nature*, 1999;401:751–752.
36. Yuan, R., D.A. Flockhart & J.D. Balian. Pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of metabolism-based drug interactions with alprazolam, midazolam and triazolam. *J. Clin. Pharmacol.* 1999;39:1109–1125.

Tabell 1.

Standard farmakokinetiske data for aktuelle benzodiazepiner (Kangas et al. 1982; Feely & Pullar 1990; Benet et al 1996).

Substans	T <sub>max</sub> timer	Bio-tilgjengelighet %	Distribusjonsvolum l/kg	Proteinbinding %	Eliminasjons-halveringstid (t <sub>1/2β</sub> ) timer
Diazepam (Desmetyldiazepam)	1 (0,5-1,5) 35 (24-48)	~ 100 ~ 98	1,1 ± 0,3 0,8 ± 0,1	~ 99 ~ 98	46 (20-70) 62 (51-120))
Flunitrazepam	1 - 1,5	~ 85	3,3 ± 0,6	~ 78	25 ± 11
Midazolam	0,7	44-53	1,1 ± 0,6	~ 98	2,4 (1,5-3,5)
Oksazepam	2 (1-4)	~ 97	0,6 ± 0,2	~ 99	7,2 (6-24)

Tabell 2.

Tabellen viser oversikt over fordelingseffekt uttrykt som residualfraksjon 12 timer etter inntak (kvotient mellom plamakonsentrasjon 12 timer etter inntak og maksimal plasmakonsentrasjon) (Amrein et al. 1983) og over halveringstider i fordelingsfasen (t<sub>1/2α</sub>, minutter) og eliminasjonsfasen (t<sub>1/2β</sub>, timer) for ulike benzodiazepiner.

Substans	Residualfraksjon	Fordelings-halveringstid (t <sub>1/2α</sub> , minutter)	Eliminasjons-halveringstid (t <sub>1/2β</sub> , timer)
Midazolam	≤0,01	~12	2
Flunitrazepam	0,25	~15 / ~120**	22
Oksazepam	0,40	- i.a.	8
Diazepam*	-	~ 60	43
(Desmetyldiazepam)	0,71	- i.a.	84)

\* Diazepam og desmetyldiazepam må sees samlet.

\*\* Kangas et al. (1982) finner at flunitrazepam har en 'tre-compartment' fordeling med et lite sentralt 'rom' med halveringstid på ca. 15 min. Ved i.v. tilførsel vil dette initialt kunne gi en svært høy konsentrasjon i cerebrospinalvæsken.



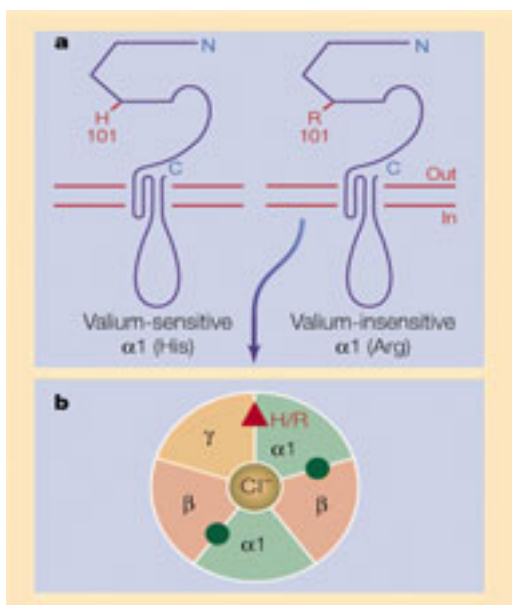


Fig. 1

Skisse over kloridion-kanal/GABA<sub>A</sub>-reseptor strukturen (mus). Kanalen er sammensatt av 5 enheter (b) og en av subenhetene,  $\alpha$ 1-kjeden, er vist fra siden i (a). En komplett kanal/reseptor er formet som en ring med en kloridion selektiv kanal i sentrum, sett ovenfra i (b). Neurotransmitteren GABA binder seg til reseptorer som dannes i grenseflaten(e) mellom  $\alpha$ - og  $\beta$ -kjedene (sirkel) og fører til at kloridkanalen åpnes. I grenseflaten mellom  $\alpha$ - og  $\gamma$ -kjedene (trekant) dannes det reseptorer for benzodiazepiner. Dersom en sentral aminosyre histidin byttes ut med arginin (H101R) i  $\alpha$ 1-kjeden blir benzodiazepinreseptoren inaktivert, mens GABA fortsatt vil regulere ionestrømmen gjennom kanalen. (Fra Wisden & Stephens 1999).

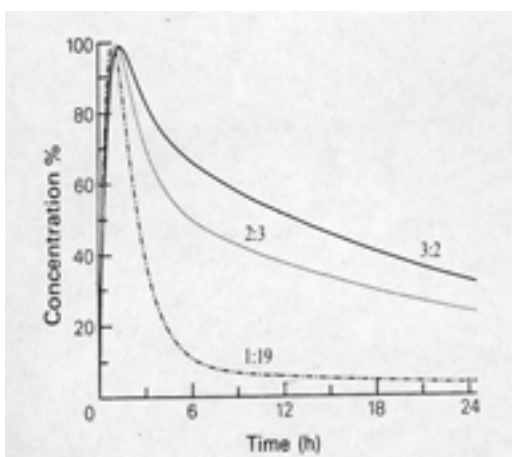


Fig. 2

Eksempler på effekt av ulikt størrelsesforhold mellom fordelingsrom ('compartments'). For alle 3 eksemplene gjelder at absorpsjonshastighet ( $t_{1/2abs} = 20$  min), fordelingshastighet ( $t_{1/2\alpha} = 1$  time) og eliminasjonshastighet ( $t_{1/2\beta} = 20$  timer) er lik. Den eneste forskjellen mellom eksemplene er ulikt forhold mellom størrelsen på fordelingsrommene. Forholdet mellom sentralt og perifert fordelingsrom er: øverst 3:2, midterst 2:3 og nederst 1:19. (Modifisert etter Amrein et al. 1983).

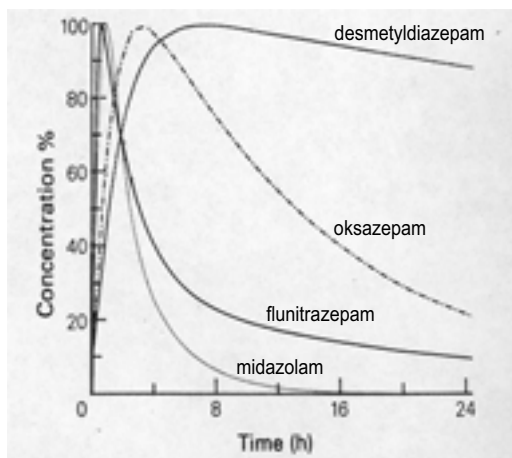


Fig. 3

Plasmakonsentrasjonsprofiler for ulike benzodiazepiner etter engangs tilførsel. Desmetyldiazepam og oksazepam (øverste og nest øverste kurve) har ingen fordelingseffekt (en-compartment fordeling) og har en eliminasjonshalveringstid ( $t_{1/2\beta}$ ) på henholdsvis ca. 60 timer og ca. 8 timer. Flunitrazepam (nest nederste kurve) har en markert fordelingseffekt (fler-compartment fordeling) slik at plasmakonsentrasjonen faller raskt (fortynning) på tross av en eliminasjonshalveringstid ( $t_{1/2\beta}$ ) på ca. 20 timer (se også tabell 2). Midazolam (nederste kurve) har også en fordelingseffekt, men denne er lite framtreddende p.g.a. kort eliminasjonshalveringstid ( $t_{1/2\beta}$ ) på ca. 2 timer. (Modifisert etter Amrein et al. 1983).

## Sedation av barn med bensodiazepiner

BOEL JENSEN

Når barn ikke klarer av å medvirke ved dentale inngrepp skjer behandlingen ofte under sedering. De vanligste indikasjonene er bristende behandlingsmognad eller uttalad rädsla inför behandlingen, där enbart ett psykologiskt omhändertagande inte är tillräckligt. För ängsliga patienter med viss förmåga att bemästra situationen är sedering med lustgas en lämplig metod, men för barn som inte kan förväntas klara nödvändiga inngrepp eller de extremt rädda, är benzodiazepinpreparat (BZD) förstahandsvalet. Sedering minskar stressvaret och behandlingen underlättas i de flesta fall, men användningen lämpar sig bäst när vårdbehovet är begränsat. Krävs upprepade behandlingar bör generell anestesi övervägas då beteendereaktionerna för barn som fått BZD inte är helt förutsägbara.

Sedering ges dels av preventiva skäl för att inte utsätta barnet för upplevelser som kan orsaka tandvårdsrädsla, och dels för att behandlingen ofta kan genomföras på ett mer skonsamt sätt. De viktigaste kliniska effekterna av BZD är ångstdämpningen och sänkning av vakenhetsgraden. De gör att barnet vanligen blir mindre uppmärksam på behandlingen och risken för fysiologiska uppvarningsreaktioner minskar. BZD ger också en viss amnesi med försämrat minne eller minnesförlust. Sedering medför inte alltid att barnet accepterar behandlingen och då kan glömskeeffekten vara värdefull.

Preparat som är lämpliga för sedering bör vara lätta att administrera, ha kort anslagstid, vara kortverkande och ha snabb nedbrytning. Dessa krav uppfylls bäst av BZD som även är säkra medel med stora skillnader i dos mellan önskad effekt och biverkningar. Den

farmakologiska känsligheten för BZD är mycket individuell och den sedativa effekten kan därför variera efter samma dos. När barn sederas i tandvården ska de hela tiden vara kontaktbara och kunna svara på tilltal, och ha bevarade protektiva reflexer.

Vid oral eller rektal administration av flytande BZD har den andningsdeprimerande effekten endast obetydlig klinisk betydelse. Variationerna i blodets syremättnad motsvarar dem som kan uppmätas under normal sömn. Efter avslutad behandling bör barnet hållas vaket tills man ser att den sedativa effekten börjar avklinga, vilket i allmänhet sker inom någon timme. Under den tiden får barnet stanna kvar på kliniken, och visar det tendens till att somna bör det ligga i framstupa sidoläge och man försöker motverka effekten med verbal stimulans och aktivering. Ska barn sitta i bilstol på hemvägen bör föräldrarna kontrollera att huvudet har stöd så att andningen underlättas.

Föräldrarna ska informeras om de farmakologiska effekterna och hur barnet ska övervakas efteråt. De observerbara psykomotoriska effekterna varar sällan mer än några timmar och under den tiden ska barnet hållas under uppsikt. De ska inte heller cykla eller vistas ensamma i trafiken under behandlingsdagen då uppmärksamheten och koordinationsförmågan är försämrad även om ingen märkbar påverkan kan ses.

Excitatoriska, s.k. paradoxala, reaktioner kan förekomma vid användning av BZD, med aggressivt eller otröstligt beteende. Etiologin är osäker, men effekten tycks påverkas av genetiska faktorer. Risken är troligen högre för yngre barn liksom vid höga doser.

BZD har ingen smärtstillande effekt och

anvånds därför tillsammans med lokalbedövning vid smärtsamma ingrepp. Den sänkning av smärtröskeln som orsakas av oro och rädsla vid negativa förväntningar inför behandlingen kan däremot förhindras av BZD.

Tandlkare som arbetar med sedering ska ha skaffat sig lämplig kompetens och kunskaper om preparatens farmakologiska effekter. På eget ansvar kan tandlkare behandla friska barn eller dem med kontrollert lättare kronisk sjukdom. Endast barn över två års ålder (i Sverige ett r) och med en vikt överstigande 10 kg behandlas, då spädbarn kan ha en farmakologisk omognad med annorlunda metaboliseringsmnster. Övriga barn behandlas efter kontakt med läkare. Vid planerade ingrepp bör barnet inte ha ätit de senaste timmarna, även om illamående r en sällsynt biverkning.

## Administrationsvgar

De metoder som anvnds för sedering av barn inom tandvården r oral och rektal tillförsel, där båda vägarna r säkra med minimal risk för versedering.

Oral mixtur: tillförsel av BZD preparat i lsning ger snabbare effekt än tablett, men något långsammare och med mer varierad effekt än vid rektal tillförsel. Mixtur ges som engångsdos på kliniken under uppsikt av ansvarig tandlkare. Oral administration r den metod som i allmänhet accepteras bäst.

Rektal tillförsel ger snabbast tillslag och effekten kan bli mer påtaglig n med oral administration. De flesta små barn accepterar vanligen rektal tillförsel bra.

Tablettседering har längre tillslagstid och förlängd påverkan jämfört med flytande beredningar. Detta administrationssätt kan vara lämpligt om preparatet ska ges som fraktionert dos vid smnsvrigheter inför behandling. Den aktuella dosen tillhandahlls då av kliniken med instruktioner om hur den ska tas. Om preparatet ges som engångsdos i hemmet, ska patient och ledsagare komma till kliniken inom en halvtimme efter administrationen så att effekten uppnås på plats.

## Preparat

### Diazepam

Diazepam r ett långverkande BZD med god effekt vid oro och rädsla. Inom tandvården har rektal sedering med diazepam anvnts sedan slutet av 70-talet för barn som inte accepterar behandling. Högsta plasmanivå nås inom 1/2-1 1/2 timme efter oral administration och inom 10 minuter efter rektal.

Som vid alla BZD måste barnet hållas under uppsikt timmarna närmast efter administrationen. När det gäller diazepam förekommer ärftlig enzymbrist med sänkt metabolism hos vissa personer, i upp till 20% av dem med asiatiskt ursprung. Vid engångsdosering har detta mindre klinisk betydelse, men föräldern ska vara extra uppmärksam på att effekten kan vara förlängd och att barnet behver passas längre tid.

Efter rektal sedering med 0,7 mg/kg kroppsvikt diazepam vid akuta ekstraktioner av traumaskadade tänder, klarade drygt vartannat barn under 3 r behandlingen utan problem(1). Övriga barn visade olika grad av negativt beteende någon gång under genomförandet, men var ofta lätta att distrahera mellan de olika behandlingstiderna. En bieffekt som ibland förekommer vid administrering av BZD på barn, r att de blir upprörda. Uttalade reaktioner r sällsynta, men mildare former kan uppträda när den sederande effekten börjar avta och det är dags att lämna kliniken. Negativt beteende visade sig vara vanligare efter sedering med diazepam jämfört med midazolam.

I en studie med 173 barn i åldern 2-16 r som fått diazepam som tablett, 0,2-0,5 mg/kg mestadels i fraktionert dos, bedömdes effekten vid behandling som utmärkt i 43%, tillfredsställande i 28% och utebliven i 29% (2). En annan studie jämförde 5 mg diazepam intaget 1 timme före behandling och placebo på 60 barn i åldern 4-8 r, och i båda grupperna kunde behandlingen med lätthet utföras på vart tredje barn (3). Bland barn med negativa reaktioner var det däremot en signifikant skillnad, och behandlingen var omöjlig att genomföra för

48% av barnen i placebogruppen jämfört med 12% vid aktiv substans.

### Midazolam

Midazolam är ett kortverkande BZD som numera är standardpreparat vid sedering inför de flesta medicinska procedurer. Absorption, tillslag och metabolism är snabbare för midazolam än för andra BZD. Vid oral administration nås högsta plasmakoncentration efter drygt 20 minuter (4) och efter ca 45 minuter börjar den sedativa effekten avta (5). Rektal tillförsel ger något snabbare effekt, redan inom 10 min, och effekten är ofta mer påtaglig.

Vid premedicinering med midazolam måste man ta hänsyn till interagerande preparat, och en ökad farmakologisk effekt kan förekomma vid pågående medicinering med erytromycin och antimykotika.

Midazolam doseras efter barnets kroppsvikt. Både extemporeberedningar och ampuller finns i olika styrkor med specifika doseringsschemata, och dosen måste beräknas enligt det schema som har utarbetats tillsammans med anestesiläkare och som gäller för den aktuella beredningen.

Vid oral och rektal tillförsel i doserna 0,2-0,45 mg/kg har midazolam visats vara signifikant ångestreducerande på barn jämfört med placebo vid suturering av sårskador (6, 7). Även som sederingsmedel vid tandbehandling har midazolam fått en allt större spridning både i Europa och i USA, framför allt vid ingrepp av mer kortvarig natur.

I en jämförande studie visades inga skillnader mellan midazolam och diazepam beträffande behandlingsomogna barns förmåga att klara akuta extraktioner efter trauma. Däremot var fler av dem som fått midazolam lugna när det var dags att gå hem, och enligt föräldrarna hade de också haft mindre problem efteråt (1). Av barn som får välja mellan de båda preparaten föredrar de flesta midazolam.

Midazolam har ett brett terapeutiskt fönster, och skillnader i dos tycks inte ha någon nämnvärd påverkan på hur barn accepterar behandling. I en jämförelse mellan tre orala

doser var 0,25 mg/kg lika effektivt för barnets förmåga att medverka som när dosen ökats både två och fyra gånger (5). För barn med psykiska och fysiska funktionshinder visade sig 0,3 mg/kg vara mer fördelaktig än 0,5 mg/kg (8).

Vid tandbehandling på barn i åldern 1-14 år med behandlingsomognad eller behandlingsproblem rapporterade Erlandsson et al 63% total och 30% tveksam acceptans under behandling efter oral administration av 0,2 mg/kg (9). Med en högre dos, 0,5 mg/kg, fick Svendsen et al 72% tillfredsställande acceptans (10). Båda studierna visade att behandlingarna endast i undantagsfall inte gick att utföra.

Oral administration föredras av de flesta barn, och preparatet kan antingen ges att dricka eller med en engångspruta (utan kanyl) som appliceras på kindens insida bakom sista molaren. Midazolams beska smak är svår att maskera och barn under 2 år visade sig ha svårare att acceptera preparatet jämfört med äldre, och för de mest behandlingsovilliga barnen kan oral tillförsel vara teknikkänslig (5, 11).

Efter rektal sedering med 0,3 mg/kg fann Lind-Strömberg att behandling kunde genomföras utan problem för 60% av barn i åldern 1½-10 år och med vissa problem för de övriga (12). För de behandlingsomogna barnen gick behandlingen något bättre jämfört med dem som tidigare uppvisat behandlingsproblem. Med samma dos, fann Lökken 67% god accept på barn där behandling tidigare inte kunnat genomföras (13), och för yngre förskolebarn fann vi 55% tillfredsställande accept vid akuta extraktioner (1).

Trots tydlig sedativ effekt kan barn ha svårt att klara behandling och vi kan sällan förutsäga deras reaktioner. På barn under 4 år studerades hur konstitutionella faktorer påverkade beteendet under behandling och blyga barn visade sig ha svårare att klara akuta extraktioner (14).

Av kulturella skäl kan det finnas tveksamhet mot att administrera läkemedel rektalt, och en liten andel små barn upplever det negativt. Fördelarna är att man har kontroll över att hela

dosen tillförs, ett snabbare tillslag och en mer pålitlig effekt.

Liksom andra BZD påverkar midazolam minnesfunktionerna. Amnesin är dock inte pålitlig, och även om barn sällan är fullt medvetna om vad som pågår, kan mer än vartannat barn visa hur behandlingsrelaterade objekt använts (15).

### Triazolam

Triazolam är ett kortverkande BZD med snabbt insättande sedativ effekt. Högsta plasmakoncentration ses efter 1-2 timmar och halveringstiden är 2-5 timmar. Triazolam ger god anxiolys vid oro inför tandbehandling och har en acceptabel smak. Interaktionsriskerna är samma som för midazolam.

Triazolam har studerats i samband med tandvård av förskolebarn med uttalat vårdbehov och där vissa även hade tandvårdsrädsla. Inga skillnader visades i barnens beteende under behandling mellan 0,03 mg/kg triazolam och placebo (16). Resultatet kanske delvis kan förklaras av att behandlingen genomfördes av en erfaren tandläkare med stor vana vid beteendemodifierande tekniker, och att de flesta barn klarade behandlingen utan problem i båda grupperna. Behandlingstiden blev däremot kortare om barnet fått triazolam, främst beroende på att det behövdes mindre förberedelser inför bedövning. I en studie där olika doser jämfördes, var sambandet mellan dos och barns förmåga att klara tandvård ganska svagt (17).

Triazolams biverkningsprofil tycks vara dosberoende och är troligen inte annorlunda än för andra BZD (18). Efter en dos på 0,03 mg/kg var koordinationsproblem vanligare än efter 0,005 mg/kg, och dubbelseende och dimsyn som ibland kvarstod flera timmar förekom bara med den högre dosen (19). Amnesi av behandlingen förekommer, men många barn har ändå förhållandevis god uppfattning om vad som skett kring dem.

### Flunitrazepam

Flunitrazepam är ett medellångverkande BZD, med en halveringstid på 13-19 timmar. Klinisk effekt ses inom en timme efter administrationen och högsta plasmakoncentration nås efter 1-1½ timme.

I samband med tandbehandling av svårbehandlade barn i 4-8 årsåldern har premedicinering med flunitrazepam visats vara överlägset diazepam. Av 60 barn kunde behandling utföras med enkelhet för 70% efter 0,5 mg flunitrazepam, jämfört med 33% efter 5 mg diazepam (3).

Flunitrazepam har en snabb och uttalad omfördelning i kroppen vilket gör att den kliniska effekten är betydligt kortare än vad halveringstiden antyder.

### Oxazepam

Oxazepam är ett medellångverkande BZD. Det absorberas långsammare än diazepam, och högsta plasmakoncentration ses efter 1-4 timmar. Halveringstiden är 6-11 timmar och eftersläpande dåsighet förekommer sällan. Oxazepam är inte studerat inom tandvård på barn, och etablerade doser saknas för barn under 12 år, men preparatet kan vara indicerat vid sömnsvårigheter inför tandbehandling av tonåringar.

### Kliniska synpunkter

Den farmakologiska effekt som lättast observeras är den sedativa, men det är ångestdämpningen och hur barnet klarar behandling som är mest kliniskt relevant. Medan den sedativa effekten till stor del är dosberoende, tycks detta inte gälla den anxiolytiska. Alla barn medverkar inte till behandling och vi kan inte alltid förutsäga deras beteende, men om man har en viss förtrogenhet med metoden är det ofta lättare att undvika svårhanterliga situationer. Är man medveten om de begränsningar som finns med sedering kan negativa reaktioner i allmänhet hanteras lättare och upplevelserna bli mindre påfrestande för alla inblandade parter.

BZD är ett väl fungerande hjälpmedel

som ofte möjliggör omhändertagandet av behandlingsomogna och rädda barnpatienter som annars inte skulle acceptera vård. Vid påfrestande behandlingar finns dock alltid en viss risk för negativa konsekvenser vid framtida vårdkontakter. Den strategi som bäst leder till en skonsam tandvård är att reducera behovet av sedering genom tidig förebyggande tandhälsövård till de minsta barnen, och att barn som är mottagliga för inskolning får träna att medverka i tandvårdssituationen.

### Referenser

- Jensen B, Schröder U, Månsson U. Rectal sedation with diazepam or midazolam during extractions of traumatized primary incisors: a prospective, randomized, double-blind trial in Swedish children aged 1.5-3.5 years. *Acta Odontol Scand* 1999;57: 190-94.
- Hallonsten A-L. The use of oral sedatives in dental care. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;32:27-30.
- Gallardo F, Cornejo G, Auil B. Premedication with flunitrazepam, diazepam and placebo in the apprehensive child. *J Dent Child*.1984;51:208-10.
- Malinovsky J-M, Populaire C, Cozian A, Lepage J-Y, Lejus C. Premedication with midazolam in children. Effect of intranasal, rectal and oral routes on plasma midazolam concentrations. *Anaesthesia* 1995;50: 351-4.
- Coté C, Cohen I, Suresh S, Rabb M, Rose J, Weldon C, Davis P, Bikhazi G, Karl H, Hummer K, Hannallah R, Khoo KC, Collins P. A comparison of three doses of a commercially prepared oral midazolam syrup in children. *Anaesth Analg* 2002;94:37-43.
- Hennes H, Wagner V, Bonadio W, Glaeser P, Losek J, Walsh-Kelly C, Smith D. The effect of oral midazolam on anxiety of preschool children during laceration repair. *Ann Emerg Med* 1990;19:1006-9.
- Shane S, Fuchs S, Khine H. Efficacy of rectal midazolam for the sedation of preschool children undergoing laceration repair. *Ann Emerg Med* 1994;24:1065-73.
- Silver T, Wilson C, Webb M. Evaluation of two doses of oral medazoalm as a conscious sedation for physically and neurologically compromised pediatric dental patients. *Pediatr Dent* 1994;16:350-59.
- Erlandsson A-L, Bäckman B, Stenström A, Stecksén-Blicks C. Conscious sedation by oral administration of midazoalm in paediatric dental treatment. *Swed Dent J* 2001;25:97-104.
- Svensden P, Hallonsten A-L. Anvendelse af midazoalm peroralt ved tandbehandling af børn. *Tandlægernes nye tidsskrift* 1999;14:4-9.
- Marshall W, Weaver B, McCutcheon P. A study of the effectiveness of oral midazolam as a dental pre-operativ sedative and hypnotic. *Special Care in Dentistry* 1999;19:259-66.
- Lindh-Strömberg U. Rectal administration of midazoalm for conscious sedation of uncooperative children in need of dental treatment. *Swed Dent J* 2001;25:105-11.
- Lökken P, Bakstad OJ, Fonnelöp E, Skogedal N, Hellsten K, Bjerkelund C, Storhaug K, Öye I. Conscious sedation by rectal administration of midazolam or midazoalm plus ketamine as alternatives to general anesthesia for dental treatment of uncooperative children. *Scand J Dent Res* 1994;102:274-80.
- Jensen B, Stjernqvist K. Temperament and acceptance of dental treatment under sedation in preschool children. *Acta Odontol Scand* 2002;60:231-36.
- Jensen B, Matsson L. Oral versus rectal midazolam as a pre-anaesthetic sedative in children receiving dental treatment during general anaesthesia. *Acta Paediatr* 2002;91:920-25.
- Raadal M, Coldwell S, Kaakko T, Milgrom P, Weinstein P, Perkis V, Karl H. A randomized clinical trial of triazolam in 3- to 5-year-olds. *J Dent Res* 1999;78: 1197-1203.
- Quarnstrom F, Milgrom P, Moore P. Experience with triazolam in preschool children. *Anesth Pain Control Dent* 1992;1:157-59.
- Rothschild A. Disinhibition, amnesic reactions, and other adverse reactions secondary to triazolam: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 1992;53:69-79.
- Coldwell S, Awamura K, Milgrom P, Depner K, Kaufman E, Preston K, Karl H. Side effects of triazolam in children. *Pediatr Dent* 1999;21:18-25.



## Sedering av voksne og eldre med bensodiazepiner

PER LØKKEN

Forventning om ubehag og smerte skaper angst, mens angst senker smerteterskelen. Derved utløses stressreaksjoner og det dannes en ond sirkel. Psykologiske reaksjoner på tannbehandling har tiltrukket seg stor oppmerksomhet, men for noen pasientgrupper er de fysiologiske stressreaksjonene minst like viktige (1). De fører blant annet til øket belastning på hjerte/kretsløp og større oksygenbehov (Figur 1). Mens de fysiologiske reaksjonene er relativt uviktige for unge og fysisk friske pasienter med stor funksjonell reservekapasitet, er de potensielt skadelige for pasienter med for eksempel hypertensjon. Økningen i autonom tonus kan føre til takydysrytmier, ektopiske hjerteslag og vasovagale reaksjoner. Ved visse tilstander (f. eks. astma eller angina pectoris) kan N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> være den beste sedasjonsform dersom tannlegen har adgang til å benytte denne.

Adekvat medikamentell sedasjon og smertekontroll kan redusere risikoen for uønskede eller livstruende situasjoner fordi den økede belastning på hjerte/kretsløp derved dempes eller forhindres (1). Også for andre pasientgrupper kan medikamentell sedasjon være indisert. Det kan for eksempel være ved komplekse og tidkrevende prosedyrer og for å dempe for sterk brekningstendens. Den viktigste kontraindikasjon for sedasjon er tilstedeværelse av medisinske tilstander som medfører en betydelig risikøkning (2).

Indikasjonene for sedasjon av eldre/gamle er langt på vei de samme som for yngre voksne. Økende alder er imidlertid forbundet med øket sykkelighet og forandringer i farmakodynamikk/-kinetikk, og for mange polyfarmasi med øket bivirkningsrisiko og større fare for

legemiddelinteraksjoner. Kontraindikasjoner for sedasjon av gamle baserer seg nesten utelukkende på type og alvorlighetsgrad av slike risikofaktorer (2).

En rekke forskjellige medikamentgrupper har sedativ/anxiolytisk effekt, for eksempel barbiturater, antihistaminer, β-adrenoceptor-antagonister og α<sub>2</sub>-adrenoceptoragonister. Benzodiazepiner er imidlertid den i dag dominerende medikamentgruppe for anxiolyse og sedasjon ved tannbehandling (3).

### Benzodiazepiner

Denne oversikten fokuserer på fem benzodiazepiner: diazepam, midazolam, oksazepam, triazolam og flunitrazepam. De har alle virkningskomponenter som sedasjon, anxiolyse, anterograd amnesi og reduksjon av muskeltonus og konsentrasjonsevne. Den relative styrken av enkeltteffektene kan imidlertid variere, beroende på forskjeller i stoffenes farmakodynamiske og farmakokinetiske profiler.

Et hovedproblem når det gjelder anbefalinger om sedasjon med benzodiazepiner ved tannbehandling av voksne er mangelen på sammenlignende og velkontrollerte kliniske undersøkelser. For eldre/gamle er det nærmest total mangel på slike studier (4). Et unntak er intravenøs sedasjon med diazepam og midazolam som begge er relativt grundig utprøvet ved tannbehandling (5-11, 15-21). Anbefalinger for sedasjon av voksne og gamle med andre benzodiazepiner og tilførselsveier, må for en stor del baseres på erfaringer ved bruk i odontologisk klinikk, samt på generell medisinsk klinisk og farmakologisk viten om benzodiazepiner.



## Diazepam

Diazepam (Valium®, Vival®, Stesolid®) ble introdusert i 1963 og var i mange år det mest benyttede benzodiazepin innen så vel generell medisin som odontologi.

### Intravenøs tilførsel

Ved intravenøs sedasjon med diazepam skjer det rask passasje inn i hjernen og effektene inntreffer hurtig. Selv om  $\beta$ -halveringstiden er lang (20 – 50 timer), er de tilskitede effektene av en enkeltdose relativt kortvarige (2 – 3 timer) på grunn av rask omfordeling fra plasma til perifere rom (særlig fettvev), men den psykomotoriske hemning kan vare lenger (5).

Litteraturen gir varierende angivelser av hva som er vanlige intravenøse totaldoser av diazepam ved tannbehandling av voksne: Malamed 10 – 12 mg (6), Skelly 10 – 20 mg (11), og Felpel 2 – 20 mg (8). Finder & Moore angir 0,10 – 0,15 mg diazepam/kg legemsvekt som gjennomsnittlig dose ved en injeksjonshastighet som ikke overstiger 5 mg/minutt, det vil si 7 – 10,5 mg til 70-kg pasient (10).

### Peroral tilførsel

Diazepam per os ble utprøvet i en krysset placebokontrollert studie med 100 pasienter (16-47 år) som ved to behandlingsseanser fikk konserverende tannbehandling under lokalanestesi (12). Doseringen var 5 mg diazepam kvelden før, 5 mg om morgenen og 5 mg to timer før behandlingen. Sammenlignet med placebo ga diazepam signifikant angstreduksjon. For den halvparten av pasientene som fikk diazepam ved første behandling, ga også placebo en betydelig angstreduksjon. Dette er ett av eksemplene som viser at vellykket sedasjon øker sannsynligheten for senere vellykket behandling uten sedasjon.

For sedasjon av voksne med peroral diazepam angis 5-15 mg av Jastack (5), Malamed (6) og Mecham et al. (9) og 5-20 mg av Haas (7). Skelly anbefaler 5-10 mg diazepam kvelden før, 5 mg om morgenen behandlingsdagen, og

ytterligere 5 mg en time før behandlingen dersom denne er sent på dagen (11). Som påpekt av Hallonsten er rasjonale for slik administrasjon at man derved vil forebygge at pasientens angst bygger seg opp kvelden før, forsterkes om morgenen og øker før behandlingen (13). Akutt situasjonsangst som tannbehandling kan kreve relativt høy dosering. Hallonsten anbefaler for voksne 0,2-0,5 mg diazepam/kg legemsvekt, dvs. 14-35 mg til en pasient på 70 kg (13).

Peroral diazepam har vært et vanlig premedikasjonsmiddel før generell anestesi og kirurgi. En relativt ny placebokontrollert studie med elektiv dagkirurgi konkluderer med at 0,25 mg diazepam/kg ga signifikant reduksjon av preoperativt ubehag og engstelse, mens det postoperativt ikke ble påvist noen signifikante forskjeller mellom de to gruppene (14).

## Midazolam

Midazolam (Dormicum®, Midazolam "Alpharma") har i de senere år fått betydelig anvendelse både for intravenøs og peroral sedasjon ved tannbehandling. I motsetning til diazepam er midazolam vannoppløselig og lite irriterende ved injeksjon. Den raskere eliminasjon fører til raskere restitusjon, og det kan være fordelaktig at midazolam gir mer konsistent og uttalt anterograd amnesi. Selv om eliminasjonstiden for midazolam og diazepam er svært forskjellige, er den aktive kliniske effekt relatert til deres distribusjonsfaser og for begge omtrent 20-60 minutter (11). Midazolam er mer potent enn diazepam, enkelte angir minst 3-4 ganger mer (10).

### Intravenøs tilførsel

Det foreligger mange publikasjoner med parenteral tilførsel av midazolam ved tannbehandling (5-10, 15-21). Som for diazepam er det for midazolam stor variasjon i angitte gjennomsnittsdoser ved intravenøs sedasjon av voksne for tannbehandling (Tabell 1).

I en sammenlignende studie av midazolam og diazepam var gjennomsnittsdosen av midazolam 12,7 mg (variasjon 5-18) og av diazepam 25,6

mg (15-50) (15). Det konkluderes med at begge ga trygg og akseptabel sedasjon. I en annen sammenlignende studie angis betydelig lavere dosebehov; for midazolam gjennomsnittsdoser på 7,5 mg totalt og 0,12 mg/kg (0,06-0,23) og tilsvarende for diazepam 17,5 mg og 0,27 mg/kg (0,13-0,44) (17).

Studiene med intravenøs sedasjon med benzodiazepiner viser at det er meget stor interindividuell variabilitet og uforutsigbarhet i dosebehov. I en studie fant man ingen signifikant korrelasjon mellom dosebehov og kroppsvekt og heller ikke mellom dosebehov og pasientens angstscore (18). For de 134 friske pasientene (alder 16-63 år) i denne studien varierte dosebehovet fra 0,04 til 0,40 mg midazolam per kg kroppsvekt.

I følge Meecham et al. (9) oppnår de fleste pasienter tilfredstillende sedasjon ved titrering til 10 mg midazolam eller mindre, mens noen få trenger mer. Ellis hevder at 10 mg midazolam bør være maksimaldosen ved intravenøs sedasjon i "general dental practice" (19).

Selv ved intravenøs titrering må man være forberedt på at enkelte pasienter ikke blir tilfredstillende sedert (5). I en studie med intravenøs titrering av midazolam (1 mg per minutt inntil bevegelse av pekefingeren mot nesetippen ble langsom og unøyaktig) til 100 pasienter (gjennomsnitt 8,2 mg, variasjon 5,5 - 10), fant Ellis at åtte ikke var tilstrekkelig sedert til å kunne gjennomføre tannbehandlingen. For en pasient ble det overhodet ikke registrert noen angstreduksjon (19). Når det selv ikke ved intravenøs titrering oppnås tilfredstillende sedasjon av alle pasienter, må dette også forventes ved oral sedasjon.

#### Peroral tilførsel

En rekke studier konkluderer med at 7,5 mg midazolam per os er velegnet som premedikasjon før generell anestesi og kirurgi (22-27). En av studiene viste at 7,5 mg sublingualt var signifikant mer effektiv enn samme dose per os (27).

Tilfredstillende "våken sedasjon" ved mer ubehagelige prosedyrer som tannbehandling

kan imidlertid kreve høyere dosering enn 7,5 mg midazolam. Rune og Eriksson har nylig rapportert om 295 sederinger av engstelige pasienter før kjevekirurgi med peroral midazolam, hovedsakelig ved mer omfattende implantatoperasjoner og fjernelse av visdomstenner i underkjeven (23). Beregnet individuelt etter alder og vekt fikk 228 pasienter, median alder 47 år (9-85), følgende dosering:

- barn 0,4 mg/kg (maksimalt 10,0 mg)
- 18-55 år 0,2 mg/kg (maksimalt 18,0 mg)
- 56-70 år 0,1 mg/kg (maksimalt 9,0 mg)
- 71-80 år 0,05 mg/kg (maksimalt 4,5 mg)

Ca. 10 % av pasientene ble gitt en kompletterende dose. Mediandosen av midazolam var 15 mg og gjennomsnittsdosen 13,6 mg (2-40 mg). Den sederende effekt beskrives som gjennomgående god og samtlige operasjoner ble gjennomført uten komplikasjoner.

#### Oksazepam

Oksazepam (Alopam®, Serepax®, Sobril®).

I 1967 publiserte Nordenram en krysset studie med periodontalkirurgi på 38 pasienter som ved den ene operasjonen fikk 15 mg oksazepam kvelden før, 15 mg om morgenen operasjonsdagen og 15 mg en time preoperativt. Ved den alternative operasjonen fikk de placebotabletter (28). Oksazepam resulterte i signifikant lavere verdier av adrenalin og noradrenalin i urinen sammenlignet med placebo, hvilket indikerer redusert stressreaksjon. Det konkluderes med at oksazepam hadde en god og registrerbar effekt, og at premedisinering kan være gunstig ved periodontalkirurgi.

En placebokontrollert studie der 60 kvinner fikk 30 mg oksazepam eller placebotabletter 90 minutter før brystkirurgi konkluderer med at medikamentet ga signifikant og god perioperativ anxiolyse (29). I en norsk premedikasjonsstudie ble 25 mg oksazepam, 1 mg flunitrazepam eller placebo gitt til 351 pasienter før dagkirurgi (mindre gynekologiske inngrep). Både pasientene og anestesilogen rapporterte signifikant bedre angstreduksjon etter flunitrazepam sammenlignet med både

placebo og oksazepam (30).

Oksazepam danner ikke aktive metabolitter og er anbefalt som et velegnet benzodiazepin til eldre. Det er imidlertid ikke publisert noen studie som tar for seg sedasjon av eldre med oksazepam ved tannbehandlingsangst.

Tentativ dosering: Voksne 15-30 mg, eldre/gamle 5-15 mg. Tablettene bør tas minst en time før tannbehandlingen.

## Triazolam

Triazolam (Halcion®) er, som midazolam, et benzodiazepin med rask og relativt kortvarig effekt. Hovedindikasjonen er søvnvansker. Triazolam har også fått betydelig anvendelse mot tannbehandlingsangst, ikke minst i USA. Triazolam er der beskrevet som "a near ideal anti-anxiety medication for dental patients" (31). En sammenlignende studie av placebo og tre behandlingsalternativ ved tannbehandlingsangst, konkluderer med at en tablett med 0,25 mg triazolam ga like god angstreduserende effekt som ca. 20 mg diazepam intravenøst, mens 40 % lystgass ikke syntes å redusere pasientenes angst (32).

I en studie av triazolams innvirkning på den kardiovaskulære respons på preoperativ angst og stress, ble 12 pasienter (18-40 år; ASA I og II) gitt 0,25 mg triazolam eller placebo om morgenen før oralkirurgi (33). Kontinuerlig registrering av pasientenes kardiovaskulære funksjoner startet kvelden før. De seks pasientene som fikk placebo hadde signifikant større økning i hjertefrekvensen ved oppmøtet på klinikken, og hos fire av disse oppsto hjertearytmier. Det konkluderes med at studien indikerer at triazolam kan redusere angstindusert takykardi og forekomsten av dysrytmier.

Innen anestesilogisk litteratur er det ikke enighet om hva som er den optimale dosen av triazolam. En studie som sammenlignet doser på 0,125, 0,25 og 0,5 mg rapporterer at bare 0,5 mg triazolam ga både anxiolyse, sedasjon og amnesi (34). En annen studie konkluderer med at 0,25 mg triazolam er for høy dosering for rutine bruk ved dagkirurgi på grunn av den langvarige virkningen (35).

En sammenligning av sublingual og peroral administrasjon av 0,25 mg triazolam før oral kirurgi, viste at etter 15 minutter var det signifikant mindre angst og smerte ( $p < 0.05$ ) etter den sublinguale administrasjonen. Det var da også høyere plasmakonsentrasjon under og etter inngrepet, men ingen forskjell i hvor raskt de ble restituert (36). En psykometrisk sammenlignende studie konkluderer med at 0,25 mg triazolam gir tilsvarende effekter som 5-8 mg midazolam per os (37).

Som standarddosering av triazolam anbefales for voksne 0,25 mg og for eldre/gamle 0,125 mg ca. 30-45 minutter før tannbehandling (31).

## Flunitrazepam

Flunitrazepam (Flunipam®, Rohypnol®) ble som triazolam introdusert som sovemiddel, men kan også brukes til angstkontroll. Flunitrazepam har kortere virkningsvarighet enn diazepam, men virker noe lengre enn triazolam og midazolam.

### Intravenøs tilførsel

En rekke studier med konkluderer med at intravenøs sedering med ca. 0,014 mg flunitrazepam/kg kroppsvekt er velegnet ved tannbehandling (38-41). I en av disse konkluderes med at 0,014 mg flunitrazepam/kg gir omtrent samme effekter som 0,29 mg diazepam/kg (39).

### Peroral tilførsel

En dobbeltblind randomisert studie med peroral premedikasjon av 210 pasienter ved mindre gynekologiske kirurgiske inngrep, konkluderer med at 1 mg flunitrazepam er fordelaktig sammenlignet med placebo, 10 mg diazepam eller 2,5 mg lorazepam som rutine for slik dagkirurgi (42).

En tysk oversikt over oral premedikasjon ved 37 sentra for hjertekirurgi, viste at alle premedisinerte kvelden før og da oftest med flunitrazepam (54%). Ved 29 sentra ble det også gitt peroral sedasjon om morgenen operasjonsdagen, hvorav 18 da hadde flunitrazepam og 6 midazolam som første

alternativ (43).

I en norsk placebokontrollert studie av flunitrazepam deltok 24 pasienter med ekstrem tannbehandlingsangst i alderen 18-60 år (44). De fikk "identisk" tannbehandling ved to påfølgende seanser. Ved ett oppmøte fikk de 1,0 mg flunitrazepam 30 minutter før tannbehandlingen, og ved det alternative oppmøtet placebotabletter. Etter andre behandling fylte de ut skjemaer der de anga global prefereranse for både selve tannbehandlingsseansen og for resten av behandlingsdagen (Tabell 2). Dette score, som gir en totalsammenligning av så vel ønskede som uønskede effekter, gikk klart i favør av flunitrazepam, ikke bare for selve tannbehandlingen - men noe overraskende - også for resten av dagen.

Etter andre behandling gjorde både pasientene og tannlegen et VAS (visuell analog skala)-estimat for en global sammenligning av de to alternativene. Preferansene gikk klart i favør av seansen med flunitrazepam (Fig. 2).

I tillegg til under denne undersøkelsen (44) har tannlege Per R. Rust premedisinert med flunitrazepam ved ca. 500 tannbehandlingsseanser og har følgende erfaringer (personlig meddelelse):

- Flunitrazepam virker avslappende og demper angst og konsentrasjon om det som foregår. Høye doser motvirker brekningstendens og følelse av kvalning.
- For de fleste pasientene gir 1 mg flunitrazepam god effekt, men noen trenger 1,5 mg.
- For enkelte pasienter har vært nødvendig å gi opptil 3,5 mg for å oppnå adekvat effekt. Disse pasientene tolererte slik høy dosering uten eksessiv søvnighet. Vanlig dosering av flunitrazepam som sovemiddel er 0,5-1,0 mg.
- Flunitrazepam påvirket ikke pasientens arterielle oksygenmetning eller pulsfrekvens signifikant.
- Bivirkningene ble vurdert som små av både pasientene og tannlegen. Det eneste mange pasienter anga som negativt var å måtte avstå fra å kjøre bil.

Som standarddosering av flunitrazepam anbefales for voksne 1,0 mg og for eldre/gamle 0,025-0,5 mg 30-45 minutter før tannbehandling. Det oppnås noe raskere og bedre absorpsjon når tablettene tygges og legges sublingvalt.

## Sedasjon av eldre/gamle

I 1985 kom en rapport fra en "Consensus development conference statement on anesthesia and sedation in the dental office" arrangert i regi av National Institutes of Health (2). I denne presiseres at velkontrollerte studier av de aktuelle medikamenters effektivitet og sikkerhet bør være en prioritet for fremtidig forskning. Videre påpekes at studiene bør ta for seg populasjoner med barn, voksne og gamle, med fokus på de behov og risikofaktorer som er spesielle for hver gruppe. Dette er dessverre ikke fulgt opp hva angår eldre og gamle.

Aldringsprosessen innbefatter både fysiologiske og patologiske forandringer som kan endre så vel pasientens evne til å mestre en stress situasjon som effektene av farmakoterapi (45). Mange geriatriske pasienter har redusert funksjonell reserve slik at deres organer fungerer maksimalt eller nær maksimum selv ved normale aktiviteter.

Reduksjonen i vevselastisiteten er en viktig fysiologisk forandring som er av betydning for alle kroppens organer. For eksempel er den cerbrale blodgjennomstrømning hos en 75-årig pasient i gjennomsnitt redusert til ca. 80 % av hva den var ved 30-års alder, mens hjertets minuttvolum er redusert til ca. 65 %, blodgjennomstrømningen i nyrene til ca. 45 % og maksimal pustekapasitet til ca. 45 % (46). Det er imidlertid store individuelle variasjoner. Flere grunner bidrar til at toleransen for legemidler synker med alderen. Minst like viktig som nedgangen i organenes reservekapasitet er svekkelsen i organismens homeostatiske mekanismer (47).

Tre hovedgrunner til behov for sedasjon av gamle pasienter er fysiske sykdommer, degenerative forandringer i hjernen og/eller

psykiatriske sykdommer (4). Indikasjoner for oral sedasjon inkluderer:

- Bekymring, angst.
- Forstyrrende hindring av tannlegens arbeide.
- Behandlingsvegving.
- Aggressivitet.
- Uforutsigbar atferd.
- Sykdomsproblemer som kan forverres i forbindelse med tannbehandlingen.

Det er som nevnt mangel på retningslinjer for valg og dosering av medikamenter for sedering av gamle (4). Intravenøs sedasjon av engstelige eldre kan by på problemer, blant annet rent teknisk. Sedasjon med N<sub>2</sub>O - O<sub>2</sub> er anbefalt fordi man derved både kan redusere angsten, heve smerteterskelen og sikre god oksygenering av pasientens kropp inklusiv myokard (6). Kongnitivt svekkede og forvirrede pasienter kan imidlertid nekte å akseptere masken.

Peroral sedasjon med benzodiazepiner angis å ofte være det mest hensiktsmessige alternativ for gamle pasienter. En oversiktsartikkel konkluderer med at av benzodiazepinene er triazolam, oksazepam og lorazepam velegnet, og av disse er triazolam det best egnede (4).

### Lavere doser og større variabilitet i effekt hos gamle

Sammenlignende placebokontrollerte kryssede forsøk der tabletter med 0,125 mg og 0,25 mg triazolam ble gitt til yngre og eldre friske pasienter med gjennomsnittsalder på henholdsvis 30 og 69 år, viste at triazolam ga mer sedasjon og sterkere psykomotorisk hemning hos de eldre. Dette beror hovedsakelig på høyere plasmakonsentrasjon på grunn av nedsatt nyreutskillelse og ikke på øket reseptorfølsomhet for triazolam (48). Det konkluderes med at til eldre bør standarddosen av triazolam i gjennomsnitt reduseres med 50%. Dette kan også gjelde for andre benzodiazepiner til eldre.

Variabiliteten i respons på gjennomsnittlige standarddoser øker med alder fordi virkningen av alder og sykdommer ytrer seg forskjellig fra individ til individ. Valg av optimal dose ved

førstegangs peroral sedasjon er derfor særlig problematisk hos gamle, fordi man ved denne administrasjonsform ikke kan titrere etter effekt som ved intravenøs tilførsel. En mulighet er utprøvende dosering (titration by appointment). Man starter da ganske enkelt med en lav dose og registrerer effektene av denne, for så om nødvendig ved 1-2 nye forsøk å komme frem til en passende dosering. For institusjonaliserte geriatriske pasienter kan det kanskje være mulig å gjennomføre slik utprøvning i samarbeide med pleiepersonalet.

### Neurologiske sykdommer

Alzheimers sykdom er prototypen på degenerative kortikale sykdommer. Den angis å affisere 10-15% av dem som er eldre enn 65 år og 20% av dem over 80 år (49).

En oversikt som tar for seg tannbehandlingsproblemer ved denne sykdom gir følgende anbefalinger for oral sedasjon (50):

- Valg av medikament og dosering bør skje i samråd med de ansvarlige for den medisinske behandling.
- Dersom pasienten allerede får et medikament mot angst eller agitasjon (f. eks. halperidol), velges et hensiktsmessig tidspunkt i doserings-skjemaet. Gis det etter behov, så gi det før tannbehandlingen.
- Dersom effekten ikke er tilfredsstillende for å gjennomføre tannbehandlingen kan det være aktuelt å øke dosen.
- Dersom pasienten ikke allerede får medikamentell behandling mot angst eller agitasjon, anbefales et benzodiazepin (f. eks. triazolam 0,125 – 0,25 mg 45-60 minutter før tannbehandlingen) for pasienter med mild til moderat Alzheimers sykdom.
- Generell anestesi eller dyp sedasjon brukes når andre metoder ikke muliggjør behandling.

Lignende opplegg basert på sunn fornuft bør også kunne anvendes ved andre typer neurologiske lidelser som Parkinsons sykdom og Huntingtons sykdom.

## Behandlingsposisjon

Ved sedasjon av pasienter med neurologiske lidelser er det spesielt viktig med forholdsregler for å hindre aspirasjon og profylaktisk bruk av antibiotika mot pneumoni bør overveies (51). Profylaktisk bruk av klorhexidin kan være hensiktsmessig. For pasienter med Parkinson sykdom er det anbefalt at de får halvsitte i 45-graders vinkel for å hindre aspirasjon (52).

I tillegg til å ha større aspirasjonsrisiko er eldre pasienter også mer tilbøyelige til å få angst og kvalningsfølelser i horisontal posisjon (Fig. 3). Mer oppreist posisjon på stolen er generelt gunstig for pasienter med for eksempel hjerteproblemer, pusteproblemer og mavetarmproblemer som ulcus og refluks. Samlet tilsier disse forhold at medikamentelt sederte eldre og gamle vanligvis ikke bør tannbehandles i horisontal posisjon.

## Referanser

- Ryder W, Wright PA. Dental sedation. A review. *Br Dent J* 1988; 165: 207-16.
- National Institutes of Health. Consensus development conference statement on anesthesia and sedation in the dental office. *J Am Dent Assoc* 1985; 111: 90-3.
- Løkken P, Kvakestad KG. Medikamentell kontroll av tannbehandlingsangst. *Nor tannlegeforen tid* 2002; 112: 160-70.
- Matear DW, Clarke D. Considerations for the use of oral sedation in the institutionalised geriatric patient during dental interventions: a review of the literature. *Spec Care Dentist* 1999; 19: 56-63.
- Jastak TJ. Pharmacosedation. *CDA Journal* 21: 27-32, 1993.
- Malamed SF. Sedation. A Guide to Patient Management. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1995.
- Haas DA. Management of fear and anxiety. Pp. 623-33 i: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ (red.). *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 1998.
- Felpel LP. Antianxiety drugs and centrally acting muscle relaxants. Pp. 168 - 184 i: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ (red.). *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 1998.
- Meechan JG, Robb ND, Seymour RA. Pain and Anxiety Control for the Conscious Dental Patient. Oxford: Oxford University Press; 1998.
- Finder RL, Moore PA. Benzodiazepines for intravenous conscious sedation: agonists and antagonists. *Compendium* 1993; 14: 972, 974, 976-80.
- Skelly AM. Sedation in dental practice. *Dent Update* 1992; 19: 61-4, 66-7.
- Baird ES, Curson I. Orally administered diazepam in conservative dentistry. *Br Dent J* 128: 25-7. 1970.
- Hallonsten A-L. The use of oral sedatives in dental care. *Acta Anaesthesiol Scand (Suppl)* 1988; 88: 27-30.
- Jakobsen H, Hertz JB, Johansen JR, Hansen A, Kolliker K. Premedication before day surgery. A double-blind comparison of diazepam and placebo. *Br J Anaesth* 1985; 57: 300-5.
- Skelly AM, Boscoe MJ, Dawling S, Adams AP. A comparison of diazepam and midazolam as sedatives for minor oral surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1984; 1: 253-67.
- Rosenbaum NL. The use of midazolam for intravenous sedation in general dental practice. An open assessment. *Br Dent J* 1985; 23; 158: 139-40.
- Wood N, Sheikh A. Midazolam and diazepam for minor oral surgery. *Br Dent J* 1986; 160: 9-12.
- Richards A, Griffiths M, Scully C. Wide variation in patient response to midazolam sedation for outpatient oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 408-11.
- Ellis S. Response to intravenous midazolam sedation in general dental practice. *Br Dent J* 1996; 180: 417-20.
- Rune J, Ström C. Midazolam intravenous conscious sedation in oral surgery. A retrospective study of 372 cases. *Swed Dent J* 1996; 20: 29-33.
- Dionne RA, Yagiela JA, Moore PA, Gonty A, Zuniga J, Beirne OR. Comparing efficacy and safety of four intravenous sedation regimens in dental outpatients. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 740-51.
- Luyk NH, Whitley BD. Efficacy of oral midazolam prior to intravenous sedation for the removal of third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1991; 20: 264-7
- Rune J, Eriksson L. Dosering av midazolam per os i käkkirurgisk praxis. *Tandläkartidningen* 2001; 93: 40-2.



24. Raybould D, Bradshaw EG. Premedication for day case surgery. A study of oral midazolam. *Anaesthesia* 1987; 42: 591–5.
25. Short TG, Galletly DC. Double-blind comparison of midazolam and temazepam as oral premedicants for outpatient anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 1989; 17: 151–6.
26. Biro P, Weidmann G, Pietzsch S, Alon E, Brugger P. The dose-dependent effects of oral premedication with midazolam. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997; 32: 672–7.
27. Lim TW, Thomas E, Choo SM. Premedication with midazolam is more effective by the sublingual than oral route. *Can J Anaesth* 1997; 44: 723–6.
28. Nordenram Å. Premedicinering med oxazepam i odontologisk praksis. *Läkartidningen* 1967; 64: 4949–54.
29. Kroll W, Wisiak UV, List WF. Preoperative subjective anxiety. Double blind study using oxazepam. *Anaesthesist* 1988; 37: 752–7.
30. Hofstad B, Haavik PE, Wickstrom E, Steen PA. Benzodiazepines as oral premedication. A comparison between oxazepam, flunitrazepam and placebo. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 295–9.
31. Berthold CW, Schneider A, Dionne RA. Using triazolam to reduce dental anxiety. *J Am Dent Assoc* 1993; 124: 58–64.
32. Kaufman E, Hargreaves KM, Dionne RA. Comparison of oral triazolam and nitrous oxide with placebo and intravenous diazepam for outpatient premedication. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75:156–64.
33. Lieblich SE, Horswell B. Attenuation of anxiety in ambulatory oral surgery patients with oral triazolam. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49: 792–6.
34. Baughman VL, Becker GL, Ryan CM, Glaser M, Abenstein JP. Effectiveness of triazolam, diazepam, and placebo as preanesthetic medications. *Anesthesiology* 1989; 71:196–200.
35. Forrest P, Galletly DC, Yee P. Placebo controlled comparison of midazolam, triazolam and diazepam as oral premedicants for outpatient anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 1987;15: 296–304.
36. Berthold CW, Dionne RA, Corey SE. Comparison of sublingually and orally administered triazolam for premedication before oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84:119–24.
37. Sostmann HJ, Sostmann H, Crevoisier C, Bircher J. Dose equivalence of midazolam and triazolam. A psychometric study based on flicker sensitivity, reaction time and digit symbol substitution test. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 181–7.
38. Rollason WN. Flunitrazepam in dental outpatients. *Anaesthesia* 1975; 30: 692.
39. Dixon RA, Bennett NR, Harrison MJ, Kenyon C, Thornton JA. I.v. flunitrazepam and i.v. diazepam in conservative dentistry. A cross-over trial. *Br J Anaesth* 1980; 52: 517–26.
40. Forman PA. Flunitrazepam in outpatient dentistry. *Anesth Prog* 1982; 29: 50–54.
41. Suzuki N, Nishibori M, Nishibori M, Kubota Y. Analysis of 526 cases of intravenous flunitrazepam sedation in dentistry. *Anesth Prog* 1990; 37: 205–7.
42. Male CG, Lim YT, Male M, Stewart JM, Gibbs JM. Comparison of three benzodiazepines for oral premedication in minor gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 1980; 52: 429–36.
43. Bottiger BW, Motsch J, Fleischer F, Bauer H, Bohrer H, Martin E. Premedication of coronary risk patients--results of a survey. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996; 31:148–54
44. Lökken P, Rust PR. Flunitrazepam versus placebo premedication for anxiety control in general dental practice. *Anesth Prog* 1998; 45: 96–102.
45. Quinn CL. The geriatric patient. In: Sedation. A guide to patient management. 3rd ed, St. Louis; Mosby, pp. 573–7, 1995.
46. Miller RD. Anesthesia for the elderly. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 2nd ed, New York, Churchill Livingstone, 1986.
47. Laake K. Aldring – biologisk, psykologisk og odontologisk. *Nor tannlegeforen tid* 2001, 111: 74–8.
48. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shapiro L, Engelhardt N, Gouthro TA, Shader RI. Sensitivity to triazolam in the elderly. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1691–8.
49. Forsyth E, Ritzline PD. An overview of the etiology, diagnosis, and treatment of Alzheimer disease. *Phys Ther* 1998; 78: 1325–31.
50. Henry RG, Wekstein DR. Providing dental care for patients diagnosed with Alzheimer's disease. *Dent Clin North Am* 1997; 41: 915–43.

51. Galli MT, Henry RG. Using intravenous sedation to manage adults with neurological impairment. Spec Care Dentist 1999; 19: 275–80.
52. Giannoglou DP, Modig M, Nordenram G, Sunvisson H. Orala problem ved Parkinsons sjukdom. Tandläkartidningen 2000, 92: 34–8.

Tabell 1. Sammenligning av dosering av midazolam i studier med intravenøs våken sedasjon for oral kirurgi

Studie	Gjennomsnitt, mg	Variasjon, mg	Pasienter	Alder år	Vekt kg
Skelly et al. 1984 (15)	12,7	5-18	12 ♀, 8 ♂	22 (16-20)	65 (46-93)
Rosenbaum 1985 (16)	7,5	2,5-20	136 ♀	38 (18-60)	
Rosenbaum 1985 (16)	7,0	4-15	64 ♂	38 (18-60)	
Wood & Sheikh 1986 (17)*	7,1	3,7-12,5	8 ♀, 7 ♂	31 (16-60)	65 (51-89)
Wood & Sheikh 1986 (17)**	7,5	3,7-12,5	8 ♀, 7 ♂	31 (16-60)	65 (51-89)
Richards et al. 1993 (18)	6,7	3-14	91 ♀	30, SD ± 11	66, SD ± 15
Richards et al. 1993 (18)	6,2	3-9	43 ♂	30, SD ± 9	76, SD ± 15
Ellis 1996 (19)	8,2	5,5-10	62 ♀, 38 ♂	32 (18-58)	
Rune & Ström 1996 (20)	10,5	1,25-40	185 ♀, 113 ♂	36,5 (3-92)	
Dionne et al. 2001 (21)*	8,6	SD ± 3,2	110 ♀, 89 ♂		69, SD ± 14
Dionne et al. 2001 (21)**	12,2	SD ± 3,3	98 ♀, 96 ♂		68, SD ± 15

\* Titrert til klinisk endepunkt. \*\* Titrert til samme kliniske endepunkt, men med tillegg av midazolam etter behov under behandlingen

Tabell 2. Global preferanse (intervall skala) for tannbehandlingen og resten av behandlingsdagen angitt etter 2. behandling i en krysset studie med 24 pasienter premedisinert med 1 mg flunitrazepam og placebo (44)

	Flunitrazepam		Ingen forskjell	Placebo		Flunitrazepam versus placebo
	Mye bedre	Bedre		Bedre	Mye bedre	
Selve tannbehandlingen	16	2	3	1	2	p < 0,001
Resten av dagen	9	6	4	5	0	p = 0.003





Fig. 1. Fysiologiske reaksjoner på stress.  
Modifisert etter (1).



Fig 3. For eldre pasienter er halvoppreist behandlingsposisjon ofte gunstig fordi denne gir mindre angst og kvalningsfølelser og reduserer risikoen for aspirasjon. Ved medikamentell sedasjon er mer oppreist posisjon er spesielt viktig.

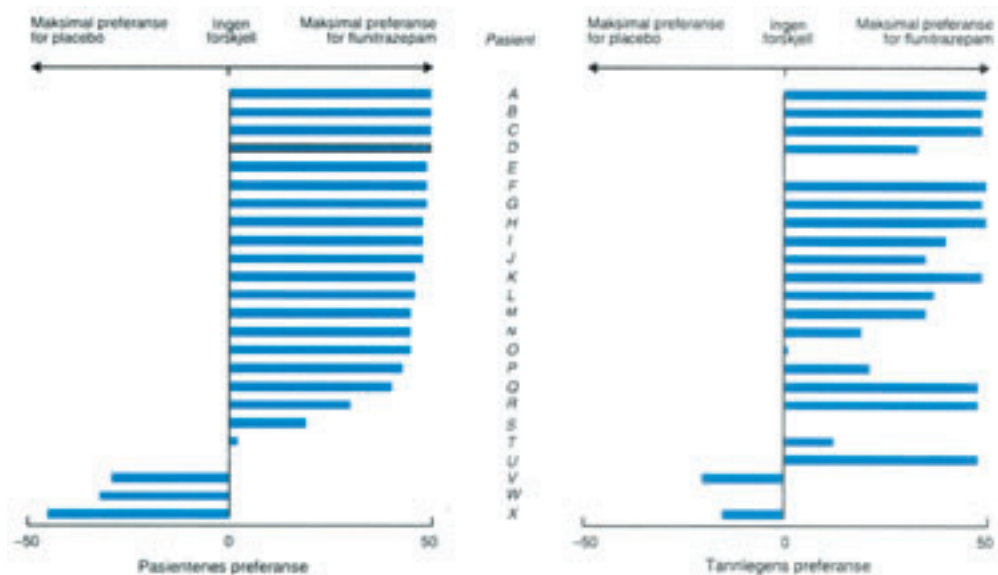


Fig. 2. Global preferanse for tannbehandling angitt etter 2. tannbehandling i en krysset studie med 24 pasienter som ble premedisinert en gang med 1,0 mg flunitrazepam (Flunipam®) og en gang med placebo tabletter. Abscisse: preferanseangivelse på en 100 mm visuell analog skala. Ordinat: rangering etter pasient preferanse for flunitrazepam (44).

## Angstkontroll – medikamentbruk/stoffmisbruk

JØRGEN G. BRAMNESS

### Bruk av benzodiazepiner ved situasjonsbestemt angst

Etter at benzodiazepiner ble introdusert på markedet på 60-tallet som et alternativ til de sterkt avhengighetsskapende barbituratene og andre sentralt virkende anxiolytika og sedativa ble de raskt populære midler (1). De hadde langt mindre fare for overdosering og var kanskje mindre misbruksfarlige? Ut over på 70 og 80-tallet ble det imidlertid klart at også disse midlene kunne misbrukes. Det bredte seg stor skepsis til bruken av benzodiazepinene. Pendelen slo den andre veien. På 90-tallet har flere hevdet at praksis nå har blitt for streng. Det er ikke riktig å tilbakeholde disse midlene fra lidende pasienter hvor faren for misbruk er liten (2, 3).

Det er i praksis slik at mange leger velger benzodiazepiner som førstevalg ved angstlidelser (fig. 1) (4). Benzodiazepiner er sikre og effektive medisiner. De har et bredt terapeutisk område og raskt innsettene og pålitelig effekt. Faren for misbruk og avhengighet er størst ved lengre tids behandling og antagelig verst for de mest potente benzodiazepinene med raskt innsettene virkning (tab. 1). Ved én gangs dosering er faren for misbruk antagelig liten (5).

Ved lengre tids bruk oppstår det toleranse for en del av benzodiazepinenes effekter (6). Toleranse etter kronisk bruk skyldes i liten grad farmakokinetiske forhold (kroppens omsetning av legemidler). Farmakodynamiske forhold som nedregulering av antall reseptorer og følsomheten av disse betyr langt mer (7). Toleranse for de sedative effekter oppnås relativt raskt (2-4 ukers behandling) (8, 9). Noe senere kommer toleransen for de anti-epileptiske virkninger opptr. Toleranse for de anxiolytiske virkninger er omdiskutert, men er muligens ikke

fullstendige og kommer antagelig senere (10, 11). Toleranse for de psykomotriske virkninger er sannsynligvis sterkt begrenset. Dette bør man huske ved i forhold til bilkjøring (12) (se senere). Toleranse i forhold til kognitive bivirkninger synes ikke å opptr. Dette er viktig hos personer med marginal kognitiv funksjon (hos noen eldre, demente og andre).

Foreskriver man benzodiazepiner bør man være oppmerksom på faren for overdosering og eventuelt paradoksale reaksjoner. Paradoksale reaksjoner er antagelig et resultat av relativ overdosering og kan, som annen overdosering, behandles med antidot, dvs. flumazenil (Anexate®) (13). Barn og eldre er mer utsatt for slike paradoksale reaksjoner, om enn av ulike grunner.

Mer spesifikt om overdosering: Generelt har benzodiazepiner har en bred terapeutisk index og er sikre midler å bruke. Faren for overdosering er i utgangspunktet liten. Dette gjelder for friske pasienter (ASA-gruppe I og II) og for midlene gitt alene. Det viktigste unntaket til dette er flunitrazepam hvor det er rapportert en flere dødsfall med stoffet alene hos presumptivt friske. For diazepam tyder har det ut fra litteraturen ikke vært mulig å etterspore rapporterte dødsfall. De dødsfall man eventuelt ser med benzodiazepiner er antagelig i stor grad et produkt av ufrie luftveier. Faren for forgiftninger ved samtidig inntak av også andre sentralt depende midler eller hos pasienter som ikke er friske (ASA-gruppe > II) er en langt større.

### Misbrukeren hos tannlegen

Problemene ved bruk av benzodiazepiner er ikke knyttet til én gangs eller noen få gangers bruk på spesifikk indikasjon. Benzodiazepiner

er tvert i mot god behandling av en ubehagelig tilstand og lidelse. Problematisk blir det først når man møter pasienter som feilbruker og misbruker benzodiazepiner (3). Det er spesielt 4 scenarier man kan tenke seg

1. Den kroniske brukeren hvor dosen ikke blir øket ut over det foreskrevne, men hvor behandlingen heller ikke avsluttes innen anbefalt tid (4). Bruken av benzodiazepiner kan her pågå i måneder og år. Delvis vil denne pasientgruppen ha vanskeligheter med å seponere fordi de problemene som var indikasjonen for foreskrivingen vedvarer. Delvis vil seponeringssymptomer ("relapse" og "rebound") gjøre at de ikke klarer å avslutte. Det er til en viss grad et filosofisk spørsmål om dette skal kalles bruk eller misbruk, men spesielt kan bruken være uheldig for eldre da hukommelsesproblemer og problemer med fall kan være betydelige.

2. Den kroniske misbrukeren som oppnår toleranse og kompenserer dette med (ofte betydelige) doseøkninger. Dette er antagelig et relativt sjeldent fenomen per se. Antagelig fordi benzodiazepiner har en svakere forsterkende effekt enn for eksempel sentralstimulerende midler og opiater (se senere). Disse pasientene vil oftere tilhøre en av de neste to gruppene.

3. Angstpasienten med misbruksproblemer. Pasienter med angstlidelser bruker ofte benzodiazepiner etter forskrivning av leger. I begrenset omfang er antagelig dette en riktig behandling (14), men mange pasienter har vanskeligheter med å slutte og misbruksproblematikken er betydelig for denne gruppen med pasienter (15). Mange av disse pasientene vil øke dosene betydelig. Noen av dem kan være inne i behandlingsopplegg for sin angstlidelse og det kan være kontraindisert å intervensjonere med benzodiazepiner mens behandlingsopplegget pågår. Som tannlege har man også muligheten til å introdusere opplevelsen av å mestre angstfulle situasjoner

uten medikamenter, selv om noen tannleger kan føle at dette ligger utenfor deres oppgaveområde.

4. Den rusmiddelavhengige som bruker benzodiazepiner som ledd i et mer utbredt misbruk, enten som en adjuvans til opiatmisbruk (16) eller for å "behandle" ubehagelige opplevelser etter langvarig bruk av sentralstimulerende midler. Adjuvant misbruk kan også gjelde metadon- eller buprenorfinsubstituerte pasienter.

Nå er det en gang slik at man møter også disse pasientgruppene med angstproblemer eller alkohol-, benzodiazepin- og stoffmisbrukshistorier som tannlege og hva gjør man da? To spørsmål melder seg da:

1. Kan man som tannlege kjenne igjen misbrukeren som kommer til kontoret? I noen tilfeller er det opplagt. I mange tilfelle er det ikke. Mange i normalbefolkningen har et misbruk man ikke kan avsløre. Spesielt hos personer med angstproblematikk er misbruk av alkohol og tabletter utbredt, men kan være vanskelig å avsløre.

2. Hvis man kunne kjenne igjen misbrukeren ville man i hver enkelt situasjon handlet så mye annerledes? Er det tannlegens oppgave å redusere misbruk ved å la være å gi anxiolytisk behandling før tannbehandlingen? Hva kan være farene? Ett av elementene som kan komme inn er:

### Tenningsreaksjoner

Trang til rusmidler eller "tørste" (for alkohol) er en sentral del av all avhengighet (17). På engelsk har dette vært kalt "craving". Som et delelement i dette finnes "cue-reactivity", som er noe av det nærmeste man kan komme det norske begrepet tenningsreaksjon.

Det har blitt stilt spørsmål ved validiteten av drikketrang som fenomen. Kanskje det først og fremst er en unnskyldning den avhengige

bruker nar han eller hun sprekker (18)? Men psykologisk orienterte (19) og biologisk orienterte rusforskere (20-22) har revitalisert begrepet ved å gi det et mer konkret innhold. Spesielt Robinson og Berridge (20, 21) har frontet en teoriutvikling støttet av forskning. De har vist at trangen til rus er et sentralt, om ikke det sentrale elementet i avhengigheten. Dette i motsetning til de som hevder at tilbakefall er et produkt av enten gleden ved rus eller de negative konsekvensene av abstinens. Det er vist klare neurobiologiske korrelater til "cue-exposure", man har vist tenningsreaksjonen på PET-bilder (!). Det er videre slik at andre cues enn rusmiddelet kan være like betydningsfulle. Brukerutstyr, spesielle steder og spesielle følelser eller stemninger kan fremheve tenning. Cue-reactivity og craving er sterkest for sentralstimulerende midler, men er også tilstede ved alkohol og opiater. Det har vært vanskeligst å vise dette for cannabis og benzodiazepiner og inntrykket er at slike tenningsreaksjoner er et mindre problem ved benzodiazepiner (personlige meddelelser fra hhv. prof. Eric Netsler og prof Terry Robinson). En rekke epidemiologiske studier og kontrollerte studier viser at sjansen for å introduserer misbruk ved bruk av benzodiazepiner er svært liten (15), men neppe så liten at den kan oversees.

### Opiatmisbrukeren hos tannlegen

Mange av prinsippene nevnt over vil gjelde når den intravenøse opiatmisbrukeren kommer til tannlegen. Han har dårligere tenner enn gjennomsnittet og vil være vanskeligere å behandle. Han vil kunne bruke denne sjansen til å få benzodiazepiner og opiater, samtidig som han vil ha toleranse for virkningen av medikamenter og muligens trenge høyere doser. Han kan være substituert med metadon eller buprenorfin. Vi vet at sidemisbruk av benzodiazepiner har et stort omfang ved substitusjonsbehandling, selv om ikke alle har et sidemisbruk. Akkurat som heroinmisbrukeren bruker benzodiazepiner til å forsterke euphorien ved rus, så kan den substitusjonbehandlede

bruke benzodiazepiner for å jakte på den rusen som metadon eller buprenorfin ikke gir. Igjen er spørsmålet hva man gjøre, hva man kan oppnå og hvilken skade man egentlig kan gjøre som tannlege i denne situasjonen?

Har misbrukeren medikamenter eller illegale midler i kroppen kan han oppnå potensiering av en rus, men også stå i fare for å bli overdosert. Det kan være kontraindisert å gi benzodiazepiner i denne situasjonen. Erfaring tilsier at man ikke alltid kan stole på anamnesticke opplysninger gitt av misbrukere. Man bør se etter tegn til aktuell rus og man bør ha antidot for opiater og benzodiazepiner tilgjengelig på kontoret.

### De enkelte benzodiazepinene (tab. 1)

Flunitrazepam (Rohypnol®, Flunipam®) har fått stor medieoppmerksomhet etter en mengde politibeslag og funn ved lovovertrедelser i 2002. Stoffet har en myteomspunnet popularitet i misbruksmiljøer til tross for at produsenten (Roche) har gjort stoffet vanskeligere å løse opp opp til i.v. misbruk. Stoffet er i utgangspunktet et benzodiazepin som andre benzodiazepiner. Den raskt innsettende virkningen gjør det egnet til behandling, men er nok også noe av bakgrunnen for populariteten. Stoffet er omregistrert til A-preparat. Det er ting som tyder på at stoffet er mer toksisk i overdose enn andre benzodiazepiner (23, 24). På grunn av den spesielle posisjonen stoffet (evt. ufortjent) har bør man muligens unngå å forskrive dette middelet.

Triazolam (Halcion®) var tidligere registrert som hypnotikum i Norge, men ble tatt av markedet fordi man mente at stoffet hadde spesielle personlighetsendrende egenskaper. Andre problemer (23, 24) som amnesi og voldproblematikk er ikke spesielt for dette stoffet, men kan opptre for alle benzodiazepiner som blir dosert for høyt. Problemet var at dette høypotente (og derfor lavdoserte) stoffet hadde en usedvanlig bratt dose-respons kurve (som for øvrig også til en viss grad gjelder zopiklon (Imovane®)). Dette forhold kan føre til at det som var uvirksom dose for en person kunne være

for høy dose for en annen (fig 1).

Midazolam (Dormicum®) er registrert som intravenøst middel ment som innledning av anestesi. At man må ha en intravenøs tilgang gjør dette stoffet noe mindre anvendelig som anxiolytisk behandling, det har også en kort halveringstid. Midazolam gir en sterk amnestisk effekt (25). Det er neppe aktuelt å bruke dette middelet, men det man bør kjenne til at middelet har vært implisert i fenomenet "false memory syndrom". Dette har vært tilfeller der pasienter angivelig feilaktig har husket at de har vært utsatt for seksuelle overgrep under sedasjon med stoffet. Det er svak dokumentasjon for at dette syndromet virkelig eksisterer.

Diazepam (Valium®, Vival®, Stesolid®) er det hyppigst brukte og mest kjente anxiolytiske benzodiazepin. Den relativt raskt innsettende virkningen og den lange halveringstiden gjør det egnet til å bruke som anxiolytikum. Det er ikke så lavdosert som mange av sovemidlene og alprazolam og klonazepam og kan derfor være greiere å dosere. Vi må dog huske at dette middelet har en ikke ubetydelig popularitet i misbruksmiljøer og tradisjonelt har vært funnet nesten like hyppig som flunitrazepam hos i.v. misbrukere.

Oxazepam (Sobril®, Alopam®) er i samme "familie" som diazepam, men tar noe lengre tid før det virker. Det er mindre potent og oppleves av noen som ikke så egnet til angstkontroll ved akutte angstanfall. Det er på den annen side mindre ettertraktet blant misbrukere av samme årsak. For noen pasienter vil dette middelet være godt egnet til anxiolytisk behandling.

Alprazolam (Xanor®) er et lavdoser benzodiazepin med indikasjonen angstbehandling. Det har vært relativt mye brukt i USA (26) og har derfor også fått oppmerksomhet som misbruksmiddel. Muligens er middelets potens noe av årsaken. Det er større risiko for misbruk hvis lavdoserte midler gis i relativt større doser.

Klonazepam (Rivotril®) er registrert i Norge som et antiepileptikum. Det er

et benzodiazepin med gode anxiolytiske egenskaper i tillegg til sine antiepileptiske egenskaper. Det er en utbredt bruk av middelet i psykiatrien på indikasjonen angst. Det er gitt et vidt doseringsområde for dette middelet når det brukes som antiepileptikum. Et slikt vidt doseringsområde lar seg antagelig ikke forsvare innenfor angstbehandlingen, men vi ser likevel regelmessig at klonazepam doseres (for?) høyt på indikasjonen angst. Man kan frykte at det foreligger misforståelser her angående stoffets natur og hvilke doser som bør brukes i angstbehandlingssammenheng.

Jo raskere innsettende virkning et benzodiazepin har desto større er populariteten i misbruksmiljøene. Desto mer lipofilt medikamentet er desto raskere virker det. Dette er generell farmakologisk viten. Videre er det hevdet at det er en klinisk sannhet at jo større potens midlene har, desto mer misbruksfarlige er medikamentene (3). Tabell 1 gir en oversikt over de ulike benzodiazepinene på det norske markedet og noen basale farmakologiske parametre.

Til tross for ulempene ved langvarig bruk av benzodiazepiner for angstlidelser er midlene viktige for kortsiktig behandling av angst, spesielt der man trenger hurtig effekt. I de fleste tilfeller er diazepam det middelet man velger, siden man ved diazepam får enn hurtig innsettende effekt, mens en lang  $T_{1/2}$  gir en gir små fluktuasjoner i blodkonsentrasjon. Mer potente midler som alprazolam og klonazepam har blitt mye brukt, men er muligens mindre gode.

### Alternativer til benzodiazepiner

Forskrivning av benzodiazepiner bør ikke være førstevalg ved intervensjon overfor angst ved tannlegebehandling. Tannleger bør beherske andre teknikker for å dempe angsten mange pasienter har ved besøk til klinikken. Man bør vite at bruk av benzodiazepiner kan svekke effekten av andre intervensjoner. Læringseffekten ved andre angstreduserende tiltak kan svekkes eller bli helt borte ved

samtidig bruk av benzodiazepiner.

Viktigheten av å forsøke andre intervensjoner først må understrekes. Det bør være en nødløsning å benytte benzodiazepiner. Uten dette perspektivet kan man lett overforbruke midlene. Hyppig forskrivning, eventuelt av store kvanta angstdempende midler bør være et faresignal for tannlegen selv og eventuelt tilsynsmyndighet.

Hvorfor velger den enkelte tannlege farmakologisk eller ikke-farmakologisk intervensjon i en bestemt situasjon? Pasienten, problemstillingen og tidligere erfaringer fra liknende situasjoner betyr antagelig mest. Men tannlegens kunnskap, erfaring og andre personlige egenskaper kan bety noe. Egenskaper ved de behandlingsalternativer man står overfor betyr også noe. Benzodiazepiner har en rask og pålitelig effekt. Benzodiazepiner er enkelt å bruke, krever lite forkunnskaper og oppleves behagelig for pasienten. Det er klart det er lett å velge benzodiazepiner.

For enkelte grupper (som barn og eldre) vil det være nødvendig med dypere sedasjon (27, 28). Det vil falle utenfor denne artikkels område å omtale dyp sedasjon, men det bemerkes at problemene med misbruk heller ikke vil anses å være store i dette tilfelle.

## Benzodiazepiner og kjøring

Ingen av benzodiazepinene registrert på det norske markedet har en så kort nok halveringstid at de vil være ute av kroppen etter endt tannbehandling (med unntak av midazolam). Selv om pasienten føler seg til dels helt upåvirket kan de psykomotoriske ferdigheter være nedsatt i lang tid etterpå. Pasienter bør derfor ikke kjører bil samme dag som de har fått behandling med benzodiazepiner hos sin tannlege. Man vender seg kanskje til de anxiolytiske og euforiske effektene av benzodiazepiner, men ikke de psykomotoriske. For korttidsvirkende benzodiazepiner vil jeg anbefale å vente over natten. For lengre tids virkende til neste dag.

## Referanser

1. Woods J, Katz J, Winger G. Benzodiazepines: use, abuse and consequences. *Pharmacol Rev* 1992; 44: 151–347.
2. Uhlenhuth EH. Dispelling myths about benzodiazepines. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 15.
3. Salzman C. Addiction to benzodiazepines. *Psychiatr Q* 1998; 69: 251–61.
4. Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA, Yang K. Trends in recommendations for the pharmacotherapy of anxiety disorders by an international expert panel, 1992-1997. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: S393–8.
5. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs* 1994; 48: 25–40.
6. File SE. Tolerance to the behavioral actions of benzodiazepines. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9: 113–21.
7. Greenblatt DJ, Shader RI. Long-term administration of benzodiazepines: pharmacokinetic versus pharmacodynamic tolerance. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22: 416–23.
8. Lader MH. Limitations on the use of benzodiazepines in anxiety and insomnia: are they justified? *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: S399–405.
9. Bramness JG, Olsen H. [Adverse effects of zopiclone (see comments)]. *Tidsskr.Nor.Laegeforen.* 1998; 118: 2029–2032.
10. Rickels K, Schweizer E, Csanalosi I, Case WG, Chung H. Long-term treatment of anxiety and risk of withdrawal. Prospective comparison of clorazepate and buspirone. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 444–50.
11. Tyrer P, Seivewright N, Murphy S, Ferguson B, Kingdon D, Barczak P, et al. The Nottingham study of neurotic disorder: comparison of drug and psychological treatments. *Lancet* 1988; 2: 235–40.
12. O'Hanlon JF, Vermeeren A, Uiterwijk MM, van Veggel LM, Swijman HF. Anxiolytics' effects on the actual driving performance of patients and healthy volunteers in a standardized test. An integration of three studies. *Neuropsychobiology* 1995; 31: 81–88.
13. Fulton SA, Mullen KD. Completion of upper endoscopic procedures despite paradoxical reaction to midazolam: a role for flumazenil? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 809–11.
14. Martinsen EW. Angstlidelser - kliniske retningslinjer for utredning og behandling. Oslo: Statens Helsetilsyn; 2000.

15. Posternak MA, Mueller TI. Assessing the risks and benefits of benzodiazepines for anxiety disorders in patients with a history of substance abuse and dependence. *Am J Addict* 2001; 10: 48–68.
16. Ross J, Darke S. The nature of benzodiazepine dependence among heroin users in Sydney, Australia. *Addiction* 2000; 95: 1785–93.
17. Jellinek EM. The disease concept of alcoholism. New Haven: Hillhouse; 1960.
18. Marlatt GA. Craving for alcohol, loss of control and relapse: a cognitive-behavioural analysis. In: Nathan PE, Marlatt GA, Loberg T, editors. *Alcoholism: new directions in behavioural research and treatment*. New York: Plenum; 1978. p. 271–314.
19. Drummond DC, Tiffany S, Glautier SP, Remington B. Cue exposure in understanding and treating addictive behaviours. In: Drummond DC, Tiffany S, Glautier SP, Remington B, editors. *Addictive behaviour: cue exposure theory and practice*. Chichester: John Wiley & Sons; 1995. p. 1–17.
20. Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 2000; 95: S91–117.
21. Robinson TE, Berridge KC. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 2001; 96: 103–14.
22. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, et al. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature* 1997; 386: 827–830.
23. Druid H, Holmgren P. A compilation of fatal and control concentrations of drugs in postmortem femoral blood. *J Forensic Sci* 1997; 42: 79–87.
24. Drummer OH, Syrjanen ML, Cordner SM. Deaths involving the benzodiazepine flunitrazepam. *Am.J.Forensic Med.Pathol.* 1993; 14: 238–243.
25. Olivier H, Fitz-Gerald MJ, Babiak B. Benzodiazepines revisited. *J La State Med Soc* 1998; 150: 483–5.
26. Olfson M, Pincus HA. Use of benzodiazepines in the community. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1235–40.
27. Jensen B, Matsson L. Benzodiazepines in child dental care: a survey of its use among general practitioners and paediatric dentists in Sweden. *Swed Dent J* 2001; 25: 31–8.
28. Matear DW, Clarke D. Considerations for the use of oral sedation in the institutionalized geriatric patient during dental interventions: a review of the literature. *Spec Care Dentist* 1999; 19: 56–63.



Tabell 1. Farmakologiske egenskaper ved ulike benzodiazepiner på det norske markedet. Disse farmakologiske egenskapene kan i noen grad predikere misbruksfare.

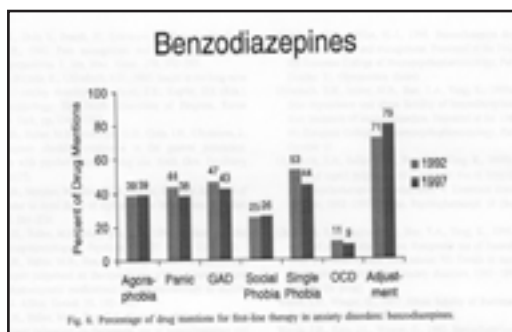
Stoffnavn	Salgsnavn	Registrert per dd	Relativ potens (diazepam = 10mg)	Proteinbinding	Distribusjonsvolum	Tmax	T1/2	Antatt misbruks-potensiale
Diazepam	Vival, Valium, Stesolid	anxiolytikum	10mg	98	1,1	90	20-100	mindre
Oxazepam	Sobril	anxiolytikum	10-40mg	96	0,7-0,9	180	4-25	moderat
Flunitrazepam	Rohypnol, Flunipam	hypnotikum	1,0mg	80	2-4	60-120	20-30	moderat
Nitrazepam	Mogadon, Apodorm	hypnotikum	5-20mg	86	1,8-4,7	80-120	18-38	mindre
Alprazolam	Xanor	anxiolytikum	0,5-1,0mg	80	0,7-1,4	90	12	stort
Klonazepam	Rivotril	antiepileptika	4mg	85	2-4	180	20-60	moderat
Triazolam	(Halcion)	ikke registrert	0,25-1,0mg	90	1-2	30	1-3	stort
Midazolam	Dormicum (Versed)	i.v. anestetikum	5-10mg	95	0,5-1,7	rel. umiddelbart	2-5	?

1. Jo mer potent desto større misbrukspotensiale

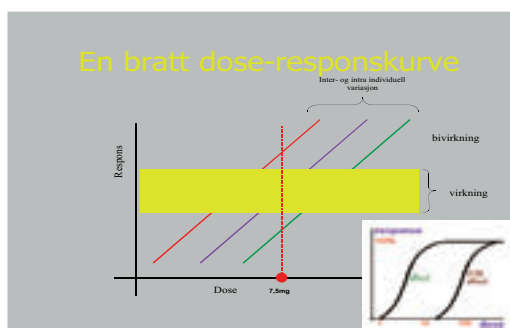
2. <http://benzo.org.uk/roche1.htm>

3. VD, T<sub>1/2</sub>, Tmax og proteinbinding er tall hentet fra div. litteratur oppsummert i Micromedex®

4. Jo kortere halveringstid desto større misbrukspotensiale Fra Salzman C. Addiction to benzodiazepines. Psychiatr Quart 1998; 69: 251-61.



Figur 1. Prosent av psykiatere som vil bruke benzodiazepiner som førstevalg for ulike psykiske lidelse (GAD: generalisert angstlidelse; OCD: tvangslidelse) (4)



Figur 2. En bratt dose-responskurve vil føre til at man i høyere grad vil kunne dosere for lavt eller for høyt på grunn av intra- og interindividuelle forskjeller i farmakokinetikk og farmakodynamikk.



## Sedasjon med benzodiazepiner – forsiktighetsregler og krav til kompetanse

JOHAN RÆDER

For å diskutere pasientens sikkerhet overfor uheldige effekter og bivirkninger, så er det nødvendig å se på både de rent formelle krav og de medisinsk-farmakologiske egenskapene til benzodiazepiner.

### Formelle krav i forbindelse med medikamentell sedasjon:

**Dette er regulert via lover og forskrifter:**

a) Regler om hvem som kan forskrive, ordinere og administrere medikamenter.

Benzodiazepiner er B-preparater (unntak: flunitrazepam A-preparat fra 1/1-03) og kan foreskrives, ordineres og administreres av leger og tannleger. Administrering kan også delegeres til offentlig godkjente sykepleiere.

b) Generelt lovverk for leger og tannleger om å praktisere sitt fag på en faglig forsvarlig måte.

**I tillegg finnes en del anvisninger om bruk:**

c) Regler om bruk av det enkelte medikament: godkjent preparatomtale med indikasjoner, kontraindikasjoner, kontraindikasjoner etc. Fellekatalogen omfatter en del av dette stoffet, men er ikke komplett

d) Norsk Standard for Anestesi (<http://www2.legeforeningen.no/yf/naf/anestesi/anestestd.html>)

Ad c) Fellekatalogen angir ikke spesielle restriksjoner på bruk av benzodiazepiner, heller ikke de injiserbare, utover anvisninger om vanlige bivirkninger, forsiktighetsregler og anbefalt dosering.

Ad d) Norsk Standard for Anestesi er et dokument utarbeidet av Norsk Anestesiologisk

Forening, godkjent av Den Norske Lægeforening, som gir faglig anvisning vedrørende kompetanse, utstyr etc. i forbindelse med utøvelse av anestesi, herunder sedasjon. Med anestesiologisk arbeid forstås i denne forbindelse generell anestesi, regional anestesi, kontrollert sedasjon, postoperativ overvåkning og annen observasjon med anestesiberedskap.

### Under kapitlet "Gjennomføring" i Standard heter det:

**Gjennomføring av anestesiologisk arbeid**

Følgende skal være umiddelbart tilgjengelig: selvekspanderende ventilasjonsbag, reserve oksygenkilde, sug, medikamenter og utstyr til akuttmedisinsk behandling.

Alle anestesiavdelinger skal ha prosedyrer for fastetid før elektive generelle og regionale anestasier.

Intravenøs tilgang er nødvendig ved alle generelle og regionale anestasier, ved kontrollert sedasjon, og anbefales også ved bruk av store doser lokalanestetika.

Medikamenter og sprøyter må være entydig merket med medikamentnavn og konsentrasjon.

Anestesilege eller anestesisykepleier skal være tilstede hos pasienten kontinuerlig. Den som administrerer generell eller regional anestesi, skal alltid ha en anestesikyndig medhjelper lett tilgjengelig.

Mulighet for sikker kommunikasjon ut fra anestesisted må finnes.

Ved anestesi til barn skal det utvises særlig aktsomhet med hensyn til personellens kompetanse og erfaring.

Ved stabil regional analgesi kan ansvarshavende anestesilege ifølge medisinsk vurdering delegere overvåkingen til dertil

opplært person uten spesialutdanning i anestesi. Anestesilege eller anestesisykepleier må da kunne tilkalles umiddelbart.

Elektiv, kontrollert sedasjon med titrert dosering med anestetisk virkende medikamenter bør tilrettelegges av anestesilege.

### Kommentar:

Standard regulerer i utgangspunktet ikke bruk av lokal anestesi til infiltrasjon, men kan komme til anvendelse hvis slik bruk ledsages av "kontrollert sedasjon". Standard regulerer heller ikke sedasjon med medikamenter som ikke er "anestetisk virkende". Hvorvidt benzodiazepiner (og for så vidt også eldre opioider, slik som petidin, ketobemidon, morfin) er anestetisk virkende kan diskuteres. Det er ingen tvil om at store doser av slike medikamenter kan brukes til å gi anestesi, men bruk av benzodiazepiner og konvensjonelle opioider har ikke lovmessig blitt forbeholdt anestesikyndig personell. Dette skyldes trolig at disse medikamentene har en bred og godt dokumentert anvendelse til andre formål enn anestesi, og derfor kan brukes av leger og tannleger uten anesthesiologisk kompetanse.

Setningen: "Elektiv, kontrollert sedasjon med titrert dosering med anestetisk virkende medikamenter bør tilrettelegges av anestesilege" i Standard åpner for en relativt liberal holdning rent medikolegalt. For det første er formuleringen "bør" brukt i stedet for "skal". For det andre er det kun snakk om tilrettelegging, dvs. gjennomføring hos den enkelte pasient er ikke regulert. For det tredje er det snakk om "titrert dosering", dvs. gjentatt dosering opp til ønsket effektnivå og ikke bruk av trygge, engangs standard doser.

Ad b) Kravet om generelt faglig forsvarlig virke kan sees på som en overordnet rettesnor, som uavhengig av andre lover, regler og forskrifter ikke fratar utøver for i et hvert tilfelle å utøve sin virksomhet slik at pasientens sikkerhet er ivaretatt.

### Konklusjon, formelle krav til forsiktighetsregler og kompetanse ved

### sedasjon med benzodiazepiner:

Det synes ikke som om det per i dag, rent lov- eller forskriftsmessig, foreligger krav som setter begrensinger i bruken av benzodiazepiner til sedasjon som er strengere enn de krav man bør stille ut ifra en rent fagmessig vurdering av hvordan disse midlene bør brukes.

Det vil derfor være de rent fagmessige vurderinger som bør legges til grunn for hvilke forsiktighetsregler og krav til kompetanse som bør stilles.

### Faglige premisser for forsiktighet og kompetanse:

Sedasjon er ikke noen behandlingsform for sykdom i seg selv, men et hjelpemiddel for å øke pasientkomfort og kvalitet under utøvelse av annen terapeutisk behandling. Således er toleranse for skade og varig mén som følge av sedasjon per se, meget lav. Selv om sedasjon i noen tilfelle kan være helt nødvendig for gjennomføring av høyt prioriterte undersøkelser eller behandling, så vil ikke dette fritta fra kravet om maksimal sikkerhet; fordi man alternativt kan involvere en høyere grad av overvåking og kompetanse, for eksempel ved å benytte anesthesiutdannet personell.

Generelt så bør man under utøvelse av sedasjon alltid ta høyde for verst tenkelige hendelse (worst case scenario) og hvilken grad av mulighet man har for å takle en slik.

### Generelle farmakodynamiske egenskaper, benzodiazepiner:

Benzodiazepiner virker primært spesifikt agonistisk ved å binde seg til GABA receptoren, som ved stimulering gir hemmende effekter på impulsgenerering og impulsledning<sup>1</sup>. GABA receptorer finnes hovedsakelig i CNS, men også i perifert vev, slik som hjertemuskel og glatt karmuskulatur<sup>2</sup>. Det er beskrevet flere subtyper av receptoren, men GABA-A er den viktigste. Det er diskutert hvilke betydning endogene substanser har på samme bindingsted<sup>3</sup>. Det er utviklet en syntetisk, ren antagonist, flumazenil, med raskt anslag (1-2 min etter

injeksjon) og kort halveringstid (ca 1 time), som gir en effektiv og potensielt (doseavhengig) reversering av samtlige benzodiazepin effekter<sup>4</sup>. Benzodiazepiner har alle, i større eller mindre grad, følgende spesifikke, reseptor medierte effekter: anxiolytisk, anti-konvulsiv, muskelavslappende, amnestisk og hypnotisk<sup>5</sup>. Effektene er generelt doseavhengige i nevnte rekkefølge; den anxiolytiske og antikonvulsive effekten krever binding til 10-20% av reseptorpopulasjonen, mens den hypnotiske effekten krever 30-60% reseptorbinding. Ved 80-100% binding vil hypnose være så dyp at vi snakker om en komatøs tilstand, hvor pasienten ikke lenger reagerer på moderate smertestimuli. Da vil også respirasjonsdybde (tidevolum) være svekket og luftveisreflekser og tonus svekket, slik at luftveien kan bli ufri. Svekket hosterefleks gjør at slim og regurgitasjon fra ventrikkel via oesophagus kan renne uhindret ned i luftveiene, dvs. aspirasjon. Mest alvorlig er dette hvis pasienten under sterk benzodiazepinpåvirkning skulle kaste opp større mengder flytende eller fast føde. Den hypnotisk/komatøse effekten forsterkes additivt eller synergistisk ved samtidig påvirkning av andre sentralt hemmende substanser, slik som alkohol og opioider. Kombinasjon av benzodiazepin med disse kan gi respirasjonsstans<sup>6,7</sup>.

Amnesi effekten av benzodiazepiner krever en middels omfattende reseptorblokkade og inntreffer på et lavere dosenivå enn det som kreves for søvn. Amnesi er alltid anterograd; dvs. man glemmer det som har foregått etter at man har fått medikamentet. Benzodiazepiner kan ikke fjerne ubehagelige inntrykk eller minner hvis de blir gitt i ettetid. Amnesieffekten kan være gunstig ved at pasienten i ettetid ikke husker mindre ubehag og plager fra en undersøkelse eller behandling. Amnesi kan også skape problemer ved at en tilsynelatende kommuniserende pasient, under benzodiazepin påvirkning, i ettetid ikke husker viktige beskjeder og informasjon. Drømmer under benzodiazepin påvirkning, kombinert med delvis amnesi, kan også skape problemer ved

at pasienten har et fragmentarisk eller av og til feilaktig bilde av hva som er sagt eller hva som foregikk i ettetid. Dette har noen få ganger ført til vanskelige diskusjoner og noen ganger rettssaker. Oftest har det dreid seg om mannlige behandlere som har vært alene med en benzodiazepinsedert kvinnelig pasient, som i ettetid har blitt anklaget for seksuelle tilnærmelser og noen ganger konkret misbruk.

Den muskelavslappende effekten av benzodiazepiner er svak og skyldes hemming i sentralt mediert muskeltonus, uten at det er noen direkte effekt i de perifere nevromuskulære synapser, slik som ved curare-lignende stoffer. Hos enkelte pasienter med nerve-muskelsykdommer, slik som myastenia gravis, kan imidlertid denne effekten gi så uttalte kliniske symptomer at medikamentgruppen må anses som kontraindisert.

Det synes også som om benzodiazepiner har en svak direkte effekt på hjertemuskulatur, ved at pumpekraften reduseres (negativ inotropi); mens effekter på muskulatur i perifere kar gir vasodillatasjon. Begge disse effekter bidrar til blodtrykksfall, som noen ganger kan være ledsaget av kompensatorisk økt hjerterefrekvens (takykardi). De sirkulatoriske effektene kompliseres imidlertid av at anxiolyse og særlig søvn i seg selv (hypnotisk effekt) gir en generell demping av kroppens sympaticus tonus, noe som fører til redusert pumpekraft og frekvens for hjertet og perifer vasodillatasjon. Særlig hos pasienter med høy sympaticus tonus på forhånd; for eksempel pasienter som er utblødde, sjokkerte, sterkt smertepåvirket eller engstelige, kan slik bortfall av sympaticus tonus føre til karftig blodtrykksfall og bradykardi<sup>8,9</sup>.

Benzodiazepiner kan også gi paradoksale reaksjoner, slik som forvirring, uro og agitasjon<sup>10</sup>. Disse effektene sees oftere (3-5% incidens) hos barn og eldre.

## Spesifikke farmakologiske egenskaper for de enkelte medikamenter:

I prinsippet har alle benzodiazepiner de samme kliniske effektene, men de har litt forskjellig klinisk profil for hvilke effekter som inntreer først ved økende, titrert dosering. De oppviser store forskjeller i sin farmakokinetikk; dvs. hvordan de fordeles, omdannes og brytes ned i kroppen.

### Diazepam:

Diazepam foreligger som tablett, stikkpiller, klyster og til injeksjon; intramuskulært eller intravenøst. P.gr. av meget lav vannløselighet, er injeksjonsformene suspensjoner med lipider eller olje, sistnevnte er lokalirriterende og forårsaker noe svie. Diazepam har rask tid til maksimalt anslag gitt IV, ca 3-4 minutter, men har lang halveringstid (20-100 timer avhengig av alder) og aktive metabolitter med enda langsommere eliminering. Diazepam gir i lavere doser en relativt god anxiolytisk effekt i forhold til amnesi og søvndyssende effekt. Diazepam foretrekkes ofte når man særlig er ute etter anxiolyse og gjerne vil ha en pasient som ikke er for trett eller har fullstendig blokkert hukommelse. Den raske innsettende effekten gjør også rektal administrering eller injeksjon av diazepam til et førstevalg ved kupering av kramper. Rektal absorpsjon kan imidlertid være variabel og uberegnelig, både med tanke på anslagstid og mengde som absorberes til sirkulasjonen.

Det er en klinisk observasjon, om enn diskutert i litteraturen, at diazepam gir mindre sirkulatorisk påvirkning enn for eksempel midazolam, og således er å foretrekke hos pasienter med hjertesykdom, dehydrering eller blodtap (hypovolemi)<sup>8</sup>.

### Flunitrazepam:

Finnes registrert kun som tablett, injeksjonsform (i olje suspensjon) kan skaffes på registreringsfritak. Effekt er raskt innsettende og langvarig, halveringstid på rundt 20 timer og aktive metabolitter med samme eller langsommere nedbryting. Flunitrazepam brukes særlig hvis man ønsker hypnotisk effekt. Stoffet

har den senere tid også blitt økende benyttet i misbruksmiljøer for å balansere effekt av andre rusmidler og narkotika<sup>11</sup>.

### Oxazepam:

Finnes kun i tablettform og har en langsom absorpsjon og en sent innsettende effekt, maksimal først 2-4 timer etter inngift. Halveringstid på 10-15 timer uten aktive metabolitter. Tas ofte fra morgenen av når man har behov for lett anxiolyse forut for og under en prosedyre som skal starte litt utpå dagen.

### Midazolam:

Finnes til injeksjon, mens mikstur og tablett kan skaffes på registreringsfritak. Midazolam er vannløselig og injeksjonsformen kan også inntas nasalt, oralt eller rektalt. Midazolam har en litt langsommere anslagstid enn diazepam (5-7 minutter til maksimal effekt), halveringstid på 1-2 timer og en aktiv metabolitt med kort halveringstid. Midazolam gir kraftig amnesi effekt og kan relativt forutsigbart titreres til god anxiolyse, somnolens og sikker søvn i høyere doser. Den i forhold til andre benzodiazepiner, korte virketiden gjør stoffet velegnet til titrert og noe mer uttalt sedasjon på polikliniske pasienter.

## Forsiktighetsregler og kompetansekrav ut fra farmakologi:

Forsiktighetsregler knytter seg særlig til benzodiazepin effekter på respirasjon og luftveier. Hos eldre, hjerte-syke og hypovolemiske (dehydrering, blødning) pasienter må i tillegg sirkulatoriske effekter overvåkes. Sirkulatoriske effekter kan også sees i sammenheng med injeksjon av lokalanestetika (vasovagal bradykardi) og ved absorpsjon av adrenalintilsats (takykardi, blodtrykkstigning, hodepine). Store mengder lokalanestetikum (tretthet, kramper, arytmier) kan gi interaksjon med den sedativ-hypnotiske effekten av benzodiazepiner.

Samtidig bruk med opioider bør unngås på grunn av synergistisk respirasjonsdempende effekt.

## Praktiske anvisninger:

Benzodiazepiner kan brukes til sedasjon hvis man ønsker hypnotisk, anxiolytisk eller amnesi effekt. Hvis pasientens hovedproblem er smerte så bør man heller benytte sedativa med analgetisk effekt, som for eksempel opioider.

Per-oral medikasjon med et benzodiazepin som eneste legemiddel, i vanlige doser fra godkjent preparatomtale (Felleskatalog) krever ingen spesiell overvåking eller forsiktighet, utover det som er angitt i Felleskatalogen. Dette vil dreie seg om doser som normalt forutsettes håndtert av legfolk ved vanlig klinisk bruk i hjemmet.

Bruk av injeksjoner, evt rektal løsninger, krever økt grad av forsiktighet; dels fordi man ofte benytter større doser og dels fordi effekter og bivirkninger kan komme hurtig, slik at man ikke har en forutgående periode med varselsymptomer.

Ved bruk av intravenøse injeksjoner er det viktig å titrere, dvs. sette en dose i underkant av forventet behov, vente til denne har fått maksimalt anslag (se ovenfor), for evt. da å sette en supplerende dose.

Ved bruk av intravenøst benzodiazepin bør man benytte en intravenøs tilgang for gjentatte injeksjoner (venflon type) og alltid ha tilgjengelig spesifikk benzodiazepinantagonist, flumazenil.

### Noen kliniske stadier (ved maksimal effekt) kan defineres i forhold til overvåking og forsiktighet:

- a) Våken, kommuniserende pasient:  
Krever ingen spesifikke tiltak.
- b) Pasient som småsover i perioder, lett vekkbart:  
Her må pasienten overvåkes med tanke på frie luftveier og adekvat respirasjon i perioder med søvn. Pustefrekvens bør observeres (minst 10 åndedrag per minutt) og man bør kjenne etter at pasienten ekspirerer varm, fuktig utåndingsluft, at brystkassen hever seg under inspirasjon og at evt. snorkelyder ikke innebærer ufri luftvei. Man bør man ha et pulsoksymeter tilgjengelig<sup>13</sup>. Dette gir et godt mål på om pasienten har adekvat perifer pulserende blodflow med adekvat oksygenmetning.

Imidlertid gir pulsoksymeter forsinket respons i forhold til obstruksjon av luftveier eller akutt oppstått inadekvat respirasjon.

Man bør ha kompetanse til å evt. kunne sette inn en svelgtube for å holde fri luftvei og tilgjengelig oksygen apparat og selvekspannderende bag med maske.

Ved intravenøs sedasjon må man ha beredskap til å trekke opp og administrere flumazenil (0,1 mg dose hvert minutt til tilfredstillende effekt) intravenøst<sup>12</sup>.

- c) Pasient som sover tungt hele/deler av tiden:  
Disse pasientene krever anesthesiologisk kompetanse. I tillegg til det som er nevnt under b kan capnografi være aktuelt, dvs. å måle CO<sub>2</sub> i utåndingsluft fra nese eller munn. Dette instrumentet gir rask tilbakemelding ved luftveisproblemer og gir også en måling av respirasjonsfrekvensen. De målte verdiene for CO<sub>2</sub> ligger oftest betydelig lavere enn de som foreligger i sirkulerende blod. EKG avledning på brystkassen kan også brukes til å måle respirasjonsfrekvens, men denne metoden er beheftet med en del artefakter og gir ikke fullgod garanti for at bevegelser i brystkassen er ledsaget av fri luftvei og adekvat gassutveksling. Nyere teknologi for å overvåke søvndybde ved kontinuerlig EEG registrering fra pannen (BIS) kan også være et nyttig hjelpemiddel, men må foreløpig anses som eksperimentelt og krever en del erfaring for bruk<sup>14</sup>. For pasienter i denne kategorien må man ha tilgang og kompetanse til å bruke oksygen på nesekateter eller maske, og tilgang på et sug til å rense munnhule for evt. slim og oppgulp. Videre bør man i tilfelle respirasjonsstans ha utstyr (Lærdalbag m/reservoir) og kompetanse til å assistere/overta pasientens ventilasjon med maske-bag teknikk.

### Pasient hvor man kan oppleve sirkulatoriske effekter:

Denne type pasienter (se ovenfor) bør ved bruk av middels store eller store sedative doser av benzodiazepiner, være tilkoblet en hjertefrekvens- eller puls-teller, dvs. EKG eller

pulsoksymeter. Videre bør auskultatorisk måling av blodtrykk foretas med jevne mellomrom (hvert 5.-10 minutt).

### Dosering, klinisk erfaring:

Ved bruk av benzodiazepiner med langsom nedbrytning og/eller peroral administrasjon bør man benytte ordinære, anbefalte engangsdoser<sup>15</sup> for lett sedering; dvs. våken eller lett vekkbare pasient. For kraftigere sedativ effekt er midazolam best egnet og mest beskrevet<sup>16</sup>. Til barn kan doser på 0,2-0,5 mg per kg benyttes enten rektalt eller peroralt<sup>17-19</sup>. Maksimaldose 10 mg ved disse administrasjonsformene. Til voksne kan intramuskulær engangsinjeksjon på 50-75 microg/kg benyttes, eller titrert intravenøs injeksjon: 15-25 microg/kg gjentatt med minst 5 minutters intervall til ønsket effekt. Det finnes også systemer hvor pasienten selv kan titrere inn repeterte smådoser til ønsket effekt<sup>20</sup>.

### Journalføring, dokumentasjon:

Som ved all bruk av medikamenter må man ved benzodiazepin sedasjon føre journal over dose og tidspunkt for alt som er gitt pasienten. Videre skal det journalføres hvem som har ordinert, hvem som har administrert, hvem som er tilstede og hvem som er medisinsk ansvarlig for medisineren. Man skal anføre hvilken type overvåking som benyttes. Under dyp sedasjon og/eller mulighet for sirkulatoriske effekter, skal det minst hvert 10 minutt anføres verdier for registrerte, vitale måleparametre (blodtrykk, hjertefrekvens, respirasjonsfrekvens, perifer oksygenmetning etc.). Etter avsluttet prosedyre skal pasienten overvåkes til han/hun er våken, klar og orientert. Tilstand ved utskrivning skal dokumenteres og pasienten bør ha følge med hjem.

### Litteratur:

- Mohler H, Fritschy JM, Rudolph U: A new benzodiazepine pharmacology. *J Pharmacol Exp. Ther.* 2002; 300: 2–8
- Casellas P, Galiege S, Basile AS: Peripheral benzodiazepine receptors and mitochondrial function. *Neurochem.Int.* 2002; 40: 475–86
- Sand P, Kavvadias D, Feineis D, Riederer P, Schreier P, Kleinschnitz M, Czygan FC, Abou-Mandour A, Bringmann G, Beckmann H: Naturally occurring benzodiazepines: current status of research and clinical implications. *Eur. Arch Psychiatry Clin. Neurosci.* 2000; 250: 194–202
- Weinbroum AA, Szold O, Ogorek D, Flaishon R: The midazolam-induced paradox phenomenon is reversible by flumazenil. *Epidemiology, patient characteristics and review of the literature.* *Eur. J Anaesthesiol.* 2001; 18: 789–97
- Nordt SP, Clark RF: Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg. Med* 1997; 15: 357–65
- Reynaud M, Petit G, Potard D, Courty P: Six deaths linked to concomitant use of buprenorphine and benzodiazepines. *Addiction* 1998; 93: 1385–92
- Avramov MN, Smith I, White PF: Interactions between midazolam and remifentanyl during monitored anesthesia care. *Anesthesiology* 1996; 85: 1283–9
- Middlehurst RJ, Gibbs A, Walton G: Cardiovascular risk: the safety of local anesthesia, vasoconstrictors, and sedation in heart disease. *Anesth. Prog.* 1999; 46: 118–23
- Middlehurst R, Coulthard P: The effect of midazolam sedation on indicators for myocardial ischemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1999; 88: 400–5
- Cote CJ, Karl HW, Notterman DA, Weinberg JA, McCloskey C: Adverse sedation events in pediatrics: analysis of medications used for sedation. *Pediatrics* 2000; 106: 633–44
- Simmons MM, Cupp MJ: Use and abuse of flunitrazepam. *Ann. Pharmacother.* 1998; 32: 117–9
- Gross JB, Blouin RT, Zandsberg S, Conard PF, Haussler J: Effect of flumazenil on ventilatory drive during sedation with midazolam and alfentanil. *Anesthesiology* 1996; 85: 713–20
- Luotio K, Mattila MA, Kotilainen RM: Introduction of a new patient monitoring system during dental procedures: pulse oximetry. *Oral Surg Oral Diagn.* 1996; 7: 15–9
- Sandler NA: The use of bispectral analysis to monitor outpatient sedation. *Anesth. Prog.* 2000; 47: 72–83
- Jensen B: Benzodiazepine sedation in paediatric dentistry. *Swed. Dent. J Suppl* 2002; 1–45



16. Ellis S: Response to intravenous midazolam sedation in general dental practice. *Br.Dent.J* 1996; 180: 417–20
17. Erlandsson AL, Backman B, Stenstrom A, Stecksén-Blicks C: Conscious sedation by oral administration of midazolam in paediatric dental treatment. *Swed.Dent.J* 2001; 25: 97–104
18. Lindh-Stromberg U: Rectal administration of midazolam for conscious sedation of uncooperative children in need of dental treatment. *Swed.Dent.J* 2001; 25: 105–11
19. Horgesheimer JJ, Pribble CG, Lugo RA: The effect of midazolam premedication on discharge time in pediatric patients undergoing general anesthesia for dental restorations. *Pediatr.Dent.* 2001; 23: 491–4
20. Zacharias M, Hunter KM, Luyk NH: Patient-controlled sedation using midazolam. *Br.J Oral Maxillofac.Surg* 1994; 32: 168–73

## Samarbete mellom narkos og tandvård

MARIE BJÖRKLUND

Tandvården og anestesi er båda medisinska områden som pga. av sina ulike forutsætninger utviklet ulike kompetenser når det gjelder bemötandet/omhändertagande av patienter. Tandvården arbetar med vakna patienter som måste ha en egen vilja till samarbete för att vården skall kunna ges. Detta har lett till en stor kompetens för att skapa förståelse, motivation och medverkan hos patienter. Man har även utviklet modeller där läkemedel har varit en komponent för att klara av icke medverkande patienter.

Anestesi har mer fokuserat på att utvikla säkrare anestesier med nya läkemedel som ska påverka patienterna fysiologiskt i mindre negativ grad. Dessutom har utviklingen varit fokuserad på att skapa övervakningssystem för en säkrare narkos. Det är först under senare tid som man fokuserat på, och förstått vikten av ett korrekt medmänskligt bemötande av patienter.

I gränslandet mellan dessa två områden kan kunskap og metoder utviklas som gagnar både patient, omhändertagande og sikkerhet.

Vårdarbete styrs av ulike mål, økonomiska, produktionsmål, medisinska samt etiske mål. Implementering og oppfølging av de første tre målen är relativt letta. Oppfølgingsvariabler är definierade även om de är ulike i ulike vårdorganisationer. De etiske målen däremot är svårare att definiera, og framtagna målvariabler är sällsynta. Trots detta måste alla vårdorganisationer genomsyras av ett etiskt förhållningssätt og etiske mål. Resurser måste frisättas för att definiera og implementera dessa mål. Ansvar måste ligga på alla delar av organisationen. På så sätt kan ett professionellt förhållningssätt genomsyra alla medarbetare som möter patienten

Ur patientperspektiv ser man inte tandvården og anestesi som två ulike delar med ulike kompetenser. Patienterna ser oss som en og samma organisation där kunskap skall finnas spridd inom hela denna organisation. För att skapa trygghet hos våra patienter är det viktig att vi kan visa på en gemensam värdegrund og ett gemensamt synsätt. En patient som efter trägen träning inom tandvården pga. tandvårdsrädsla där man inte kunnat genomföra behandlingen skall inte förväntas klara av en narkosinduktion. Rädslan rör ofta hela vårdorganisationen. I beslutet att göra en behandling i narkos gäller det att identifera behov som behövs för denna nya situation. En gemensam diskussion om opplæggingen av narkosinduktionen måste komma till stånd för att kunna behandla patienten optimalt. Kunskap som tandläkaren har om patienten og dess rädsla är mycket viktig i denna planering. Enbart en remiss till narkostandvård är inte tillfylles. Vid behov av träning för att kunna genomföra narkosinduktionen måste detta identifieras og tillfredställas. Träningen måste vara i samklang med den träning man har genomfört inom tandvården så att man kan ta tillvara de framgångar man haft där. Kunskap om ulike former av sederande medel som kan användas i högre doser og med en mer avancerad övervakning gör att svårigheter man haft tidigare kan överbryggas. Möjligheterna att söva patienter på ulike vis (maskinduktion, nålsättning, rektal administrering av sömnmedel) gör att man har möjlighet att göra narkosinduktionen i samklang med patientens önskemål i så hög grad som möjligt.

För att detta ska bli möjligt måste det finnas kunskap om de ulike organisationerna arbetssätt

och värdegrunder i båda organisationerna. Det kan man enbart åstadkomma genom att i varje del av organisationen utbyter kunskap, bildar personliga kontakter och skapar gemensamma värdegrunder. Följden av detta blir att arbetsklimatet/miljön blir bättre. Små dagliga konflikter undviks pga. den ökande förståelsen.

## Exempel

På Länssjukhuset Ryhov har två projekt genomförts för att hitta till en organisation med gemensamma värdegrunder. Det ena projektet mellan anestesikliniken och barntandvården gällde införandet av propofol för sedering av barn med handikapp där lustgassedering inte hade fungerat. Propofol kan ges totalintravenöst i doser så att patienten har ett sänkt medvetande men att alla svalgreflexer är kvar, patienten kan lyda uppmaning men är ändå så pass sederad att det obehagliga försvunnit eller minskat. Detta innebär att patienten inte är intuberad utan har en bibehållen spontanandning.

För att detta ska kunna ske med full säkerhet måste alla närvarande vara medvetna om det ”icke skyddade svalget och luftvägen”. Alla skall också vara medvetna om risken att få en för djup sedering under kortare intervall under sederingen och vad det innebär. Vid genomförandet av projektet fick tandsköterskor arbeta tillsammans med narkosköterskor under ett antal dagar. Kunskap om den fria luftvägen skulle föras vidare men även kunskap om vad en narkosköterska gör, vilka risker hon bedömer i sin arbetssituation och vad hon fokuserar på under narkosen. Man gick även igenom förberedelse före narkos utrusning osv. Narkosköterskorna fick dessutom arbeta tillsammans med tandsköterskorna under ett antal dagar, vilket ledde till en öka förståelse för hur man förbereder tandvårdrädda barn. Denna kunskap kunde sen användas direkt för att förbättra förberedelsen inför narkos. Den kunskap och förståelse man fick för varandras arbete ledde till gemensamma värdegrunder som kom direkt till del för patienten. Från narkosavdelningen sida förstod man vikten av

att bygga upp förtroende hos patienten och att detta förtroende inte kan överföras från en person till en annan utan komplikationer. I görligaste mån försöker man att tillfredställa att dom patienter som har behov av en personlig narkosköterskorna också ska få detta.

Det andra projektet gällde anestesikliniken, barnkliniken och övriga klinker på sjukhuset som behandlar barn (ögon, öron, ort, kir.). Representanter från olika personalgrupper fick träffas för att gå igenom hur barn omhändertogs på de olika klinikerna. Varje representant fick auskultera under två dagar på två olika kliniker och göra skriftliga observationer. Dessa observationer skrevs ut och ur dom togs fram positiva och negativa situationer på så sätt kunde förbättringsområden på varje klinik identifieras. Dessa gemensamma träffar samt observationerna ökade den personliga kunskapen om vem som jobbar var och hur man jobbar där. Många missförstånd och många tankefel kunde rättas till. En gemensam värdegrund kunde identifieras förståelsen för varandras arbete ökade. Kunskapen om vem som har speciell kompetens spreds. Efter detta projekt kunde man se en ökad lätthet i samordning kring vissa barn.

En grupp med barnsjuksköterskor och narkosköterskor med speciellt intresse för stickrädsla bildades och utbildades för fobiträning. Lektorapeuterna fick en mer aktiv roll för att förbereda speciellt rädda barn men även att genomföra lektapeutisk bearbetning för barn som varit med om vårdövergrepp.

## Sammanfattning

I alla former av förändringar som skall genomföras måste alla yrkeskategorier medverka. Det räcker inte med handlingsplaner från ledningen. Gemensamma värdegrunder måste tas fram så långt ner i organisationen som möjligt. På detta sätt kan problemområden som direkt härrör från arbetet med patienter identifieras och åtgärdas

## Program og deltakere

Anbefalingene ble utarbeidet på et terapiverksted arrangert av Statens legemiddelverk 6. og 7. november 2002 på Quality Airport Hotel, Gardermoen. Terapiverkstedet ble ledet av Edel Holene. Følgende temaer ble diskutert (ordstyrere: Per Løkken og Anna-Lena Hallonsten):

- Angst og vegring for tannbehandling
- diagnostikk, prevalens og etiologi (innleder: Erik Skaret og Gunilla Klingberg)
- Midler og metoder for sedasjon og smertekontroll ved tannbehandling (innleder: Anna-Lena Hallonsten)
- Sedasjon og anestesi ved tannbehandling
- behov og tilbud (innleder: Magne Raadal)
- Ikke-farmakologisk behandling – metoder og mål (innleder: Gerd Kvale)
- Benzodiazepiner – generell farmakologi (innleder: Tor Skomedal)
- Sedasjon av barn med benzodiazepiner (innleder: Boel Jensen)
- Sedasjon av voksne og eldre med benzo-diazepiner (innleder: Per Løkken)
- Angstkontroll – medikament/-stoffmisbruk (innleder: Jørgen G. Bramness)
- Sedasjon med benzodiazepinerforsiktighetsregler og krav til kompetanse (innleder: Johan Ræder)
- Samarbeidet mellom odontologi og anestesi (innleder: Maria Björklund)

Forut for terapimøtet var diskusjonsgrunnlag distribuert til deltakerne i form av manuskripter forfattet av innleiderne. Manuskriptene omfattet gjennomgang av temaene, referanser til foreliggende og er gjengitt i vedlegg til terapianbefalingen.

Samme dag ble utkast til terapianbefalinger forfattet av følgende arbeidsgrupper:

- Gruppe 1. Behandlingsalternativer for pasienter som vegrer seg for tannbehandling. Gruppeleder: Gerd Kvale.
- Gruppe 2. Tannbehandling – medikamentell sedasjon. Gruppeleder: Sten Jacobsen.
- Gruppe 3. Bruk av benzodiazepiner på barn og ungdom i tannlegepraksis (uten tilstedeværelse av anestesipersonell). Gruppeleder: Kari G. Kvakestad.
- Gruppe 4. Bruk av benzodiazepiner på voksne og eldre i tannlegepraksis (uten tilstedeværelse av anestesipersonell). Gruppeleder: Knut Laake.
- Gruppe 5. Sedasjon med benzodiazepiner Forsiktighetsregler og krav til kompetanse. Gruppeleder: Lasse A. Skoglund

Terapianbefalingene ble drøftet i plenum andre dag (ordstyrer: Magne Raadal).

### Deltakere

Camilla Arnesen, overlege, Akershus Universitetssykehus, Anestesiavd., Nordbyhagen.

Ulf Berggren, professor, odont., dr. Göteborgs Universitet, avd. för endodonti och diagnostik, Göteborg.

Marie Björklund, överläkare.

Universitetssjukhuset, Anestesiavd., Linköping.

Jørgen G. Bramness, universitetsstipendiat.

Statens rettsstoksikologiske institutt, Oslo.

Anna-Lena Hallonsten, vice-overtandlæge, docent, med.sci., dr. Børne- og Ungdomstandplejen, København.

Karl Iver Hanvold, stipendiat, cand. odont..  
Seksjon for odontologisk farmakologi og farmakoterapi, Universitetet i Oslo.

Boel Jensen, øvertandl kare, odont.dr.  
Pedodonti. L nssjukhuset, Halmstad.

Gunilla Klingberg,  vertandl kare, odont.dr..  
Mun-H-Center, Odontologen, Göteborg.

Kari G. Kvakestad , kliniksjeff.

Det odontologiske fakultet,  
IKO Universitetet i Oslo.

Gerd Kvale, professor, spes.klinisk psyk.

Det psykologiske fakultet,  
Universitetet i Bergen.

Knut Laake , professor, dr. med. Geriatriisk avd./  
med. div. Ullevål Universitetssykehus, Oslo.

Sven  ke Lundin, kliniksjeff, odont.,  
dr.. Odontologiska Institutionen  
Avd. f r pedodonti, J nk ping.

Henning Lygre , førsteamanuensis,  
dr. odont.. Det odontologiske institutt/oral  
farmakologi, Bergen.

Per L kken, professor, dr. odont.. Seksjon for  
odontologisk farmakologi og farmakoterapi,  
Universitetet i Oslo.

Magne Raadal, professor dr. odont..

Det odontologiske fakultet,  
Universitetet i Bergen.

Jan Rune,  vertandl kare. K kkirurgiska  
kliniken, Lasarettet, Falun.

Per Richard Rust, tannlege.  modt.

Johan R der, avdelingsleder, professor dr. med..

Kirurgisk divisjon, Ullevål Universitets-  
sykehus, anesthesiavdelingen, Oslo.

Anne-Karine R ynesdal, spesialtannlege.

Det odontologiske fakultet,  
Universitetet i Oslo.

Erik Skaret , førsteamanuensis dr. odont..

Det odontologiske fakultet,  
Universitetet i Bergen.

Lasse A. Skoglund, professor.

Seksjon for odontologisk farmakologi og  
farmakoterapi, Universitetet i Oslo.

Tor Skomedal, professor dr. med..

Farmakologisk institutt,  
Universitetet i Oslo.

Tiril Willumsen, førsteamanuensis, dr. odont..

Det odontologiske fakultet, IKO, Oslo.

#### **Fra Läkemedelsverket:**

Christina Brandt, prosjektsamordnare.

Läkemedelsverket, Uppsala.

Hans Sj gren, dr. med.. Läkemedelsverket,  
Uppsala.

#### **Fra Legemiddelverket:**

Jannecke Mellbye Hansen, konsulent.

Statens legemiddelverk, Oslo.

Edel Holene, seniorrådgiver, dr. scient..

Statens legemiddelverk, Oslo.

Sten Jacobsen, professor dr. med..

Statens legemiddelverk, Oslo.

Ingrid Lund, forsker.

Statens legemiddelverk, Oslo.

Heidi Reinnel, konsulent.

Statens legemiddelverk, Oslo.

Gro Ramsten Wesenberg, direktør, dr. odont..

Statens legemiddelverk, Oslo.

# Publikasjoner fra Statens legemiddelverk

## 2003

Tittel	Utgave
Norske legemiddelstandarder 2002, Addendum 2003 .....	2003:01
Behandling av allergisk rhinitt.....	2003:02
Benzodiazepiner for kontroll av angst og vegring ved tannbehandling.....	2003:03

### Publisert på [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)

Behandling med lipidsenkende legemidler for å forebygge hjerte- og karsykdom  
Famakologisk behandling av kognitiv svikt ved Alzheimers sykdom med kolinesterasehemmere

## 2002

Tittel	Utgave
Norske legemiddelstandarder 2002.....	2002:01
Behandling av astma .....	2002:02
Behandling av opioider ved behandling av langvarige, non-maligne smertetilstander .....	2002:03

Publikasjon 2003:01 og 2002:01 kan bestilles fra Gyldendal Norsk Forlag, Direktesalg, 4894 Grimstad, ordretelefon 81522855, ordrefaks 37 40 15 99 eller e-post [direktesalg@gyldendal.no](mailto:direktesalg@gyldendal.no). Alle andre publikasjoner får du ved bestilling til:

Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon

Postboks 6 Leirdal

1008 Oslo

E-post: [rita@pharmanet.no](mailto:rita@pharmanet.no)

Telefon: 22 30 50 06

Telefaks: 22 30 50 66

Forskrivere, studenter og utdanningsinstitusjoner får publikasjonene gratis. Legemiddelfirma og andre private firma som bestiller flere enn fem publikasjoner blir fakturert med kr. 100,- per publikasjon. Ved tomt lager fastsettes pris utfra kostnadene ved opptrykk av den aktuelle publikasjonen.

Tidligere terapianbefalinger er utgitt som supplement til Nytt om legemidler, SLK-publikasjoner og Publikasjoner fra Statens legemiddelverk. Fullstendig liste over disse finnes på [http://www.legemiddelverket.no/terapi/publiserte\\_terapi.htm](http://www.legemiddelverket.no/terapi/publiserte_terapi.htm)

# B-BLAD

Retur:

Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon

Postboks 6 Leirdal

1008 OSLO

Adressekilde: Fellesekspedisjonen/Statens legemiddelverk

- Angst og vegring for tannbehandling forekommer hos ca. 5-10 % av befolkningen fordelt på alle aldersgrupper.

I denne terapianbefalingen omtales behandlingsalternativer og bruk av benzodiazepiner for kontroll av angst og vegring ved tannbehandling, hos henholdsvis barn og voksne. Temaet er avgrenset til bruk av benzodiazepiner ved våken sedering, som kan utføres i tannlegepraksis under tannlegens ansvar når det gjelder visse pasientgrupper. Det gis en oversikt over forholdsregler og krav til kompetanse for bruk av våken sedering, risikoklassifisering av pasienter, og tilgjengelige legemidler.

Terapianbefalingen er et resultat av et terapiverksted arrangert av Statens legemiddelverk.

