

Benzodiazepiner: Hvad er et rationelt brug?

Der har i flere år været øget fokus på forbruget af benzodiazepiner (BZ). Dette skyldes blandt andet disse stoffers tendens til udvikling af afhængighed og tolerans, hvilket klinisk og samfundsmæssigt er et problem. På det individuelle plan kan et langvarigt forbrug af benzodiazepiner også have betydelige konsekvenser. Denne artikel vil fortrinsvis omhandle brug af benzodiazepiner, mens de benzodiazepinlignende præparater zopiklon, zolpidem og zaleplon (Z-præparater) kun vil blive omtalt i mindre omfang.

Forbrug af BZ

Benzodiazepinerne kom til Danmark i begyndelsen af 60'erne, og forbruget steg herefter kraftigt frem til midten af 80'erne, hvor det toppede med et forbrug på godt 100 DDD per 1.000 indbyggere per døgn. Det svarede til, at hver 10. dansker indtog én døgn-dosis hver dag året igennem. I 80'erne og 90'erne blev der taget en række initiativer til at nedbringe forbruget, og i dag er forbruget faldet til under halvdelen af det, det var i 80'erne.

Almen praksis er ansvarlig for over 90% af alle psykofarmakaordinationer, og benzodiazepiner udgør hovedparten. Forbruget er størst hos ældre, og det er ca. dobbelt så stort hos kvinder som hos mænd. I 2002 brugte hver femte kvinde over 75 år dagligt BZ som sovemedicin.

En audit undersøgelse gennemført af APO Odense i 1998 baseret

på over 20.000 patientkontakter med psykiske problemer viste, at der blev ordineret BZ ved 25% af alle konsultationer, ved 47% af telefonkonsultationer og ved 64% af receptfornyelser. Størstedelen af de ordinerede BZ-pakninger var på over 30 tabletter, og 37% af dem, der ringede til lægen, fik ved første henvendelse en recept på BZ.

Hvorfor bør forbruget nedsættes?

Både BZ- og Z-præparater hæmmer de kognitive funktioner og øger risikoen for faldulykker og hoftebrud. De bør derfor kun anvendes i små doser og i kort tid. Et langvarigt forbrug er uhensigtsmæssigt. Størstedelen af BZ-brugerne i Danmark er imidlertid faste brugere, og mange har taget BZ i årtier. For en stor del fortaber den oprindelige indikation sig i historien. Mange har selv forsøgt at komme ud af forbruget, men har opgivet. For nogle brugere er trygheden ved at kunne tage en pille, når de føler angst og uro, blevet en fast støtte i dagligdagen.

Det er vigtigt at undgå at skabe nye langtidsbrugere af BZ. Før enhver udskrivning af BZ bør der derfor foreligge en klar indikation, og man bør nøje overveje fordele og ulemper ved behandlingen. Ligeledes bør der laves aftale om dosis og behandlingsvarighed. Ordination af BZ via telefonen bør kun ske undtagelsesvist, og receptfornyelser af BZ uden lægelig kontakt bør ikke finde sted.

Undersøgelser fra almen praksis har vist, at det kan lade sig gøre at

September 2004

**Benzodiazepiner: Hvad er
rationelt brug? side 1**

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

stoppe selv et meget langvarigt forbrug af BZ, og de patienter, der kommer ud af forbruget, kan ofte berette om, hvordan deres liv ændrede sig, efter at de lagde pillerne fra sig. Mange beskriver, at de under behandlingen befandt sig i en tåge af initiativløshed og koncentrationsbesvær. Tågen forsvandt efter ophør med pillerne, og de blev i stand til at tænke klarere og interessere sig for, hvad der skete omkring dem.

Hvad nu hvis patienten ikke vil eller kan ophøre med BZ?

For nogle faste BZ-brugere kan det være en kamp at skulle ophøre med medicinen. Alle praktiserende læger kender patienter, for hvem en seponering af BZ ville føles, som om tæppet blev trukket væk under dem. På trods af en tvivlsom indikation kan det i visse tilfælde være mest hensigtsmæssigt at fortsætte behandlingen. Det drejer sig især om ældre mennesker med et mangeårigt forbrug, hvor man uden held har forsøgt en aftrapning. Man bør undgå at give disse patienter dårlig samvittighed over deres BZ-forbrug. I stedet bør man lave en aftale om forbrugets størrelse og sikre, at aftalen bliver overholdt.

Sundhedsstyrelsen retningslinjer

Ifølge Sundhedsstyrelsens cirkulære om afhængighedsskabende lægemidler bør længerevarende behandling med BZ kun varetages af

egen læge. Når egen læge tager på ferie, bør der træffes aftale med kolleger om, hvordan medicinen fornyes. Vagtlæger bør ikke ordinere BZ til fremmede patienter, og hvis det sker, bør der kun ordineres mindste pakning. Ved enhver ordination af BZ skal der skrives et journalnotat om indikation for behandlingen.

I vejledningen til Sundhedsstyrelsens cirkulære anføres det, at BZ højst bør bruges i få uger. Ved anvendelse på indikationen søvnløshed bør de kun bruges ved invaliderende tilfælde af søvnløshed, som belaster patienten alvorligt, og højst i 1-2 uger. Herefter bør situationen vurderes på ny. Ved anvendelse på indikationen angst bør de kun bruges, hvor den sygelige tilstand kan betragtes som belastende, alvorlig og af en vis varighed. Behandling ud over 4 uger anses som uhensigtsmæssig, og allerede ved starten af behandlingen bør man træffe aftale om varighed og aftrapning. Hvis det ved mere kronisk forløbende angsttilstande skulle vise sig nødvendigt at fortsætte behandlingen ud over 4 uger, tilrådes det, at behandlingen vurderes med jævne mellemrum. I vejledningen påpeges det, at BZ ikke bør bruges kritikløs mod stress, kriser eller bekymringer over almenmenneskelige problemer.

Hvordan virker benzodiazepiner?

BZ binder sig til GABA-A receptoren i hjernen og virker ved at for-

stærke den impulshæmmende effekt af GABA, men BZ har ikke nogen selvstændig virkning på receptoren. Dette er formentlig forklaringen på, at BZ selv i store doser er ret ugiftigt. Der findes en BZ-antagonist, flumazenil, der kan blokere for virkningen af BZ. Stoffet skal gives parenteralt og bruges især mod forgiftning og til at afbryde benzodiazepin-anæstesi.

Da alle BZ har angrebepunkt på den samme receptor i hjernen, har de også nogenlunde samme virkning. De virker sederende, anxiolytisk og muskelafslappende. Endvidere anvendes de til forebyggelse og behandling af krampeanfald. Zopiclon binder sig til GABA-A receptorkomplekset, og zolpidem og zaleplon til en undergruppe af receptoren. Z-præparaterne virker ikke mod kramper.

Hvordan behandles benzodiazepiner i organismen?

Der findes i Danmark 13 forskellige benzodiazepiner, markedsført under 39 forskellige handelsnavne. Kemisk set minder de om hinanden, idet de er opbygget af samme kerne, BZ molekylet. Det, der især adskiller dem, er deres forskellige optagelses- og udskillelsesforhold (Tabel 1). Valg af benzodiazepin beror først og fremmest på stoffernes farmakokinetiske egenskaber.

Optagelseshastighed

BZ optages let fra mavetarmkanalen og passerer blod-hjernebarrieren. Tiden fra indtagelsen, indtil man opnår den højeste plasmakoncentration, kaldes T_{max} . En hurtig absorption opnås for stoffer med høj fedtopløselighed fx flunitrazepam og diazepam. Den hurtigt indsættende effekt kan udnyttes klinisk, hvor man ønsker en hurtig virkning, fx ved indsovningsproblemer og panikangst, men effekten kan også udnyttes i misbrugsøjemed, idet den af misbrugere kan

Box 1. Farmakologisk behandling af søvnbesvær og angst.

- Søvnbesvær
 - Farmakologisk behandling bør kun ske i tilfælde, som belaster patienten alvorligt, og hvor anden behandling ikke er mulig. Højst 1-2 uger.
- Angst
 - Farmakologisk behandling med BZ bør kun ske, hvor den sygelige tilstand er belastende, alvorlig og af en vis varighed, samt hvor anden behandling ikke er mulig. Højst 4 uger, herefter revurdering.
- Hvis hurtig effekt ikke opnås, bør behandlingen ophøre
- Tolerans over for den sederende effekt udvikles efter 2-3 uger
- Tolerans over for den angstdæmpende effekt udvikles efter få måneder
- Der udvikles ikke tolerans over for de kognitive forstyrrelser

opleves som en behagelig rus og eufori.

Udskilleleshastighed

BZ hydroxyleres og bindes til glukuronsyre, før det udskilles i nyrerne. Hydroxyleringen, som sker via leverens cytokrom-enzym, er en langsom proces, mens koblingen til glukuronsyre går hurtigt. Det er forklaringen på, at BZ med indbygget hydroxylgruppe (lorazepam, lormetazepam, oxazepam), har en kort halveringstid og ingen aktive metabolitter.

Diazepam og chlordiazepoxid har den længste halveringstid (Tabel 1). Det skyldes, at de først skal have fraspaltet en metylgruppe, hvorved stofferne omdannes til den aktive metabolit, N-desmetyldiazepam, som i sig selv har en halveringstid på 2-3 døgn. Hos ældre kan leverenzymernes aktivitet være nedsat pga. polyfarmaci og interaktion med lægemidler, der nedbrydes via samme enzym-system som BZ (CYP3A4). Det betyder, at halveringstiden hos ældre ofte er længere end hos unge. For at undgå kumulation bør man til ældre vælge et af de hydroxylerede BZ.

Søvnbesvær

BZ- og Z-præparater nedsætter antallet af opvågninger og forlænger søvnlængden. Præparaterne minder om hinanden mht. virkninger og bivirkninger. Undersøgelser tyder dog på, at risikoen for afhængighed og tolerance er mindre for Z-præparater end for BZ. Inden der skrives recept på sovemedicin, bør man gennemgå, hvad patienten i øvrigt tager af medicin. CNS-stimulerende lægemidler, bronkodilatorer, næsedråber, diuretika, anti-hypertensiva, steroider og visse SSRI kan alle give søvnbesvær.

Behandling med sovemedier medfører en ændring af det normale søvnmønster. Den overfladi-

Tabel 1. *Vigtige farmakokinetiske parametre for benzodiazepinagonister.*

	Begyndelses-døgnosis (mg)	Tid til maksimal blodkoncentration (T _{max}) i timer	Halveringstid i timer
Chlordiazepoxid	10	2	72 ¹
Diazepam*	5	1	72 ¹
Clobazepam	10	2	40
Clonazepam	2	2	40
Flunitrazepam*	0,5	1	24
Nitrazepam*	5	1	24
Bromazepam	3	1	15
Alprazolam	0,5	1	12
Lorazepam (-OH)	1	2	12
Lormetazepam* (-OH)	1	2	10
Oxazepam (-OH)	15	2	10
Brotizolam	0,25	1	5
Triazolam	0,125	1	3
Zaleplon	10	1	1
Zopiklon	7,5	1,5	5-7
Zoldipem	10	2	2-3

1. Den lange halveringstid for chlordiazepoxid og diazepam skyldes nedbrydningen til den aktive metabolit desmetyldiazepam.
OH De hydroxylerede benzodiazepiner er mærket med (-OH). De udskilles direkte uden enzymnedbrydning i leveren.
* Benzodiazepiner med stort fordelingsvolumen og betydende distributionsfase er markeret med * (ref. Lægemiddelkataloget 2004).

ske søvn forlænges, mens den dybe søvn og drømmesøvn (REM-søvnen) reduceres, hvilket undertrykker drømme og mareridt. Generelt bør man vælge et sovemiddel med kort halveringstid for at undgå søvnhed om dagen (»hangover effekt«). Stoffer med længere halveringstid forbliver i kroppen den efterfølgende dag og vil derfor påvirke den kognitive funktions-evne og reaktionstiden. BZ med hurtigt indsættende og kortvarig effekt er gode til patienter med indsovningsbesvær. Hvis det væsentligste problem er ujævn søvn og hyppige opvågninger, bør man vælge et stof med lidt længere halveringstid.

En ny undersøgelse har vist, at risikoen for hoftebrud i forbindelse med brug af BZ er størst de første to behandlingsuger (incidens rate ratio, IRR 2,05), og at den falder ved kontinuerlig brug (IRR 1,18). I modsætning til hvad man ville forvente, er risikoen for hoftebrud ikke mindre ved brug BZ med kort halveringstid end lang halveringstid.

Angst

BZ har en uspecifik dæmpende effekt på angst og uro. Virkningen indtræder hurtigt, men man skal være opmærksom på, at behandlingen er symptomatisk, og ved kroniske tilstande vender symptomerne ofte tilbage efter ophør. Bruget bør derfor begrænses til akutte, forbigående angsttilstande. Vedvarende angsttilstande – enten som led i generaliseret angst, panik-angst og angst i forbindelse med psykoser – bør primært behandles med andre psykofarmaka (SSRI), men BZ kan i perioder være et nødvendigt supplement til behandlingen.

Generelt bør man anvende så lille en dosis som muligt, specielt hos gamle, som er mest følsomme for BZ. Start med laveste tabletstyrke. Dosis kan evt. øges i løbet af de første uger. Hvis stoffet gives i en fast dosering, går der 4-5 halveringstider, før man opnår stabil blodkoncentration (steady state). Ved fast behandling bør man tilstræbe et doseringsinterval, der svarer til halveringstiden.

Box 2. Aftrapning af benzodiazepiner.

- Patienten skal være motiveret og enig i aftalen om aftrapning
 - Orienter patienten om mulige bivirkninger, der kan opstå undervejs
 - Aftrap med et BZ med lang halveringstid (fx diazepam)
 - Aftrap med én tablet af laveste tabletstyrke (fx 2 mg) per uge
 - Stå fast på samme dosis hvis der opstår svære abstinenssymptomer
- Udstræk evt. aftrapningen i den sidste tid, hvor det er sværest

Ofte går der flere dage til uger, før man opnår steady state. For diazepam's vedkommende med en halveringstid på 3 døgn går der omkring 2 uger, før ligevægt er opnået. Metaboliseringen til de aktive metabolitter, som i sig selv har en lang halveringstid, gør, at tiden til ligevægt kan blive meget lang. Hos ældre er det ikke ualmindeligt, at der kan gå op til 1-2 måneder, før steady state nås – og det tager lige så lang tid, før stoffet er helt ude af kroppen igen.

Hvis der ikke hurtigt er opnået effekt af behandlingen, er der ingen grund til at fortsætte. Inden for 4 uger kan BZ seponeres over få dage. Hvis behandlingen har varet længere, bør aftrapningsfasen også vare længere. Man kan fx trappe gradvist ned med en tablet af den laveste tabletstyrke, fx diazepam 2 mg én gang ugentligt i begyndelsen, og senere med ½ tablet per uge. Det sværeste er at slippe den sidste tablet.

Tolerans og rebound-effekt

Tolerans over for den søvnfremkaldende virkning af BZ gør, at virkningen aftager i løbet af få dage, og efter 3-4 uger er den samlede søvnlængde nede på samme niveau, som før behandlingen startede. Tolerans over for den angstdæmpende effekt udvikles langsomt, men den angstdæmpende virkning aftager betydeligt efter få måneder, og en del patienter oplever, at angstsymptomerne tiltager

trods fortsat indtagelse af BZ. Der udvikles kun beskedent tolerans over for de psykomotoriske funktioner og slet ingen over for de kognitive påvirkninger af BZ. De ubehagelige kognitive bivirkninger af BZ såsom hukommelsesbesvær og nedsat koncentrationsevne er således stadig til stede efter mange års brug af BZ, mens de tilstøbte anxiolytiske eller sederende virkninger for længst er forsvundet pga. tolerans over for disse virkninger.

Ved ophør med sovemedicin kan der optræde en rebound-effekt med forstærkning af de ubehagelige drømme og mareridt, som netop blev undertrykt i starten af behandlingen. Værst er rebound insomni, når man har taget sovemediciner i længere tid, men den kan også opstå efter blot en uges behandling. En langsom aftrapning ledsaget af støtte fra omgivelserne kan være en hjælp ved aftrapning af sovemedicin, men det er vigtigt at gøre patienten opmærksom på, at søvnproblemerne vil forværres i en overgangsperiode af op til flere ugers varighed.

Afhængighed af BZ

Psykisk afhængighed viser sig ved en indre trang til at fortsætte med at tage stoffet. Får man ikke sine benzodiazepiner, kommer der et voldsomt savn, som resulterer i, at man på ny forsøger at skaffe sig stoffet.

Fysisk afhængighed viser sig ved optræden af abstinenssymptomer, hvis behandlingen pludseligt op-

hører. Typisk kommer der svedudbrud, uro, rysten, rastløshed og søvnbesvær. I svære tilfælde kan der udvikles kramper.

Aftrapning efter længere tids brug af BZ

Før beslutning om aftrapning af BZ er det afgørende, at patienten er motiveret og fuldt orienteret om planen for nedtrapning og de symptomer, der kan melde sig. Inden BZ-aftrapningen startes, bør et evt. alkohol overforbrug/misbrug kontrolleres.

Under aftrapningen er det væsentligt, at dosis nedsættes langsomt. Der bør opnås en jævn, stabil og langsom nedsættelse af koncentrationen i blodet, og det er vigtigt, at nedtrapningen hele tiden går fremad. Kommer patienten til et vanskeligt punkt, kan han/hun stå fast på samme dosis i nogle uger om nødvendigt, men undgå at gå baglæns og øge dosis igen.

Konklusion

Forbruget af BZ er aftagende, men det er fortsat for stort. Mange patienter, især ældre, er i langvarig behandling på en tvivlsom indikation. Der er fortsat behov for nye initiativer mhp. at nedsætte forbruget. Især bør man koncentrere sig om at undgå at skabe nye langtidsbrugere af BZ.

Lars Bjerrum
Forskningsenheden for Almen Praksis
Syddansk Universitet, Odense

Litteratur
Referenceliste fås ved henvendelse til Instituttet eller via hjemmesiden www.irf.dk.

Dine patienter kan læse om benzodiazepiner på www.medicinmedfornuft.dk