

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Nr. 1 • Januar 2007

Benzodiazepiner: Hvordan reduceres forbruget?

Af Lars Bjerrum *

Benzodiazepiner (BZ) hæmmer de kognitive funktioner og øger risikoen for faldulykker og hoftebrud. Et langvarigt forbrug af BZ er derfor uhenigtsmæssigt og risikabelt. Det skønnes, at der i Danmark er ca. 100.000 personer, som er faste brugere og i varierende grad afhængige af benzodiazepiner. For en stor del af disse personer er forbruget startet for mange år siden, og den tilgrundliggende indikation er for længst forsvundet. Den ønskede virkning er også væk eller i bedste fald aftaget betydeligt pga. stoffernes udtalte toleranceeffekt. Det, der binder disse brugere til et fast forbrug, er angsten for, at der skal komme abstinenssymptomer.

Ophør med BZ efter et langvarigt forbrug er svært, og det kræver massiv støtte både fra behandler og pårørende at gennemføre en succesfuld aftrapning. Formålet med denne artikel er at hjælpe de praktiserende læger til en professionel indsats over for patienter, som ønsker at komme ud af et fast BZ-forbrug.

Hvad mener Sundhedsstyrelsen?

Ifølge Sundhedsstyrelsens cirkulære om afhængighedsskabende lægemidler bør BZ højst bruges i få uger. Ved anvendelse på indikationen søvnløshed bør de kun bruges ved invalide-

rende 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 uhenigtsmæssig, 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 kritikløst mod stress, kriser eller bekymringer over almenmenneskelige problemer.

BZ-recepter i almen praksis

Benzodiazepinforbruget er stadig for højt, og størstedelen af BZ gives på forkerte indikationer og til de forkerte patienter. BZ bør kun anvendes i små doser og i kort tid. Størstedelen af BZ-brugerne i Danmark er imidlertid faste brugere, og mange har taget BZ i årtier.

Almen praksis er ansvarlig for over 90% af alle benzodiazepinordinationer i Danmark. Forbruget er størst hos ældre, og det er ca. dobbelt så stort hos kvinder som hos mænd. Ca. hver femte kvinde over 75 år indtager dagligt BZ som sovemedicin.

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.

Hvordan virker benzodiazepiner?

Da alle BZ har angrebepunkt på den samme receptor i hjernen, har de også nogenlunde samme virkning. De virker sederende, anxiolytisk, muskelafslappende og øger kramptærsklen. Anvendelsen af stofferne er for de fleste forbundet med en række bivirkninger (Tabel 1).

Alle BZ binder sig til samme receptor i hjernen (GABA-A-receptoren),

Tabel 1. Almindelige bivirkninger af benzodiazepiner og cyclopyrroloner.

- Konfusion
- Svimmelhed
- Døsighed
- Hukommelsessvigt
- Koncentrationsbesvær
- Faldtendens
- Pseudodemens
- Fysisk og psykisk afhængighed
- Toleranceudvikling

* Praktiserende læge, Forskningsenheden for Almen Praksis, Syddansk Universitet.

Tabel 2. Kort om aftrapning.

- Patienten skal være motiveret
- Orienter patienten om mulige abstinenssymptomer
- Intet alkoholmisbrug
- Aftrap med benzodiazepin med lang halveringstid, fx diazepam
- Reducer med 1 tablet af mindste tabletstyrke én gang ugentligt, fx diazepam 2 mg
- Lav en skriftlig aftrapningsplan med kopi til patienten
- Tilbyd hyppige samtaler, støtte og kontrol

og der er ikke væsentlig forskel på deres farmakodynamiske egenskaber (lægemidlers påvirkning af organismen).

Valget af benzodiazepin beror først og fremmest på stoffernes farmakokinetiske egenskaber (organismens behandling af et lægemiddel), og her er halveringstiden den afgørende faktor.

BZ skal hydroxyleres og bindes til glukuronsyre, før det kan udskilles via 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, oxazepam, temazepam) har en kort halveringstid og ingen aktive metabolitter.

Diazepam og chlordiazepoxid er de benzodiazepiner, som har den længste halveringstid (Tabel 3). Ønsker man en kortvarig effekt, er det mest hensigtsmæssigt at behandle med et af de hydroxylerede benzodiazepiner, som hurtigt udskilles fra kroppen. Ønsker man en længerevarende effekt, kan man for eksempel vælge diazepam. Her skal man være opmærksom på den let øgede risiko for eufori, som kan opstå pga. den hurtige absorption.

Hos ældre er der et øget fordelingsvolumen (øget mængde fedtvæv), og leverenzymernes aktivitet kan være nedsat. Desuden er der øget risiko for enzyhmætning pga. polyfarmaci og mulig interaktion med lægemidler, der nedbrydes via samme enzymesystem som BZ (CYP 3A4). Det betyder, at halveringstiden hos ældre kan være længere end hos unge.

Hos ældre kan det derfor være hensigtsmæssigt at vælge et af de hydroxylerede BZ for at undgå kumulering.

Søvnbesvær

BZ nedsætter antallet af opvågninger og forlænger søvnlængden. Gruppen

af sovemidler omfatter også cyklopyrrolonerne (CP) – zopiklon, zolpidem og zaleplon. Sidstnævnte stoffer binder sig til samme receptor i hjernen (GABA-A-receptorkomplekset), og deres virkninger og bivirkninger minder meget om BZ. Undersøgelser tyder dog på, at risikoen for afhængighed er mindre end for BZ.

Inden start af behandling bør man gennemgå, hvad patienten tager af medicin. CNS-stimulerende lægemidler, bronkodilatorer, næsedråber, diuretika, antihypertensiva, steroider og visse SSRI (fx fluoxetin) kan alle inducere insomni.

Behandling med sovemidler medfører en ændring af det normale søvn-mønster. Den overfladiske søvn forlænges, mens den dybe søvn og drømmesøvnen (REM-søvnen) reduceres, hvilket undertrykker drømme og ubehagelige mareridt.

Generelt bør man vælge et sovemiddel med kort halveringstid for at undgå søvnighed om dagen («hang-over-effekt»). Stoffer med længere halveringstid forbliver i kroppen den efterfølgende dag og vil derfor påvirke den kognitive funktionsevne og reaktionstiden. Hvis man for eksempel tager nitrazepam 5 mg kl. 23, vil der være omkring 80 % tilbage i kroppen 8 timer senere. BZ med hurtig 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.

Angst

BZ har en uspecifik dæmpende effekt på angst og uro. Virkningen indtræder hurtigt i modsætning til buspiron, som først virker efter nogle uger. Man skal være opmærksom på, at behandlingen

kun er symptomatisk, og ved kroniske tilstande vender symptomerne tilbage efter ophør af behandling. Patienten vil ofte føle, at anden behandling er mindre effektiv, fordi der ikke kan opnås samme umiddelbare angstdæmpende virkning som ved brug af BZ. Brugen bør derfor begrænses til akutte, forbigående angstilstande. Vedvarende angstilstande, enten som led i generaliseret angst, panikangst 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 ældre som er mest følsomme for effekten af 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). Et doseringsinterval, der svarer til halveringstiden, er passende. Benzodiazepiner med halveringstid på over 24 timer, fx diazepam og flunitrazepam, bør således kun gives én gang i døgnet, fx til natten.

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 (se nedenfor).

Tolerance og rebound-effekt

Tolerance 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. Tolerance over for den angstdæmpende effekt udvikles langsommere, 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 beskeden tolerance over for de psykomotoriske funktioner og slet ingen over for de kognitive påvirkninger af BZ. De ubehagelige kognitive bivirkninger af BZ såsom hukommel-

sesbesvær og nedsat koncentrations-
evne er således stadig til stede efter
mange års brug af BZ, mens de til-
stræbte anxiolytiske eller sederende
virkninger for længst er forsvundet
pga. tolerance 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 sovemidler i længere tid,
men den kan også opstå efter blot en
uges behandling. Typisk går der lang
tid, før man falder i søvn, og måske
sover man slet ikke den første nat ef-
ter ophør med sovepiller. Det er der-

for, det er så svært at holde op med
sovepiller, og mange fortsætter fejl-
agtigt behandlingen, selvom den reelt
er virkningsløs. En langsom aftrapning
ledsaget af støtte fra omgivelserne
kan være en hjælp. Det er vigtigt at
gøre patienten opmærksom på, at
søvnproblemerne vil forværres i en
overgangsperiode af op til flere ugers
varighed.

Tabel 3. Vigtige farmakokinetiske parametre for benzodiazepinagonister.

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

(medicin.dk 2007).

De hydroxylerede benzodiazepiner er mærket med (-OH). De udskilles direkte uden enzymnedbrydning i leveren.

Benzodiazepiner med stort fordelingsvolumen og betydende distributionsfase er markeret med *.

Afhængighed af BZ

Psykisk afhængighed viser sig ved en
indre trang til at fortsætte med at tage
stoffet, en tilstand der kan sidestilles
med det, man ved alkoholafhængighed
kalder »craving«. Får man ikke sine
benzodiazepiner, kommer der et vold-
somt savn, som resulterer i, at man
på ny forsøger at skaffe sig stoffet.

Fysisk afhængighed viser sig ved
optræden af abstinenssymptomer,
hvis man pludseligt ophører med be-
handlingen. Typisk kommer der svedud-
brud, uro, rysten, rastløshed og søvn-
besvær. I svære tilfælde kan der ud-
vikles kramper. Det kan af og til være
svært at adskille abstinenssymptomer
fra de symptomer, som lå til grund for
behandlingen. Abstinenssymptomerne
kommer imidlertid oftest før recidiv-
symptomerne, hyppigst fra 2. til 14.
seponeringsdag, hvorefter de gradvist
svinder. Recidivsymptomerne kommer
senere og er oftest af længere varighed.

Aftrapning

Før en beslutning om aftrapning af BZ
er det afgørende, at patienten er mo-
tiveret og fuldt orienteret om planen
for nedtrapning og de symptomer, der
kan melde sig (Tabel 2). Inden aftrap-
ningen startes, bør et evt. alkoholover-
forbrug/misbrug saneres. En forud-
sætning for at kunne motivere sin pa-
tient til BZ aftrapning er, at man selv
er motiveret til at tage problemet op.

Kærnen i en motiverende samtale
er at fremme adfærdssændring ved at
stimulere patienten til at analysere
sine ambivalente følelser i et dilemma
mellem faktisk adfærd og helbreds-
mæssige ønsker.

Man bør endvidere foreslå patienten
at lave et nedtrapningsskema – evt.
i samarbejde med lægen. Forklar pa-
tienten, at nedtrapningsskemaet ikke

Tabel 4. Synonympræparater for benzodiazepiner og cyklopyrroloner.

Alprazolam	Diazepam	Nitrazepam	Zolpidem
Alprazolam »Copyfarm«	Apozepam	Apodorm	Nimadorm
Alprazolam »PCD«	Diazepam »DAK«	Mogadon	Stilnoct
Alprazolam »Pfizer«	Hexalid	Nitrazepam »DAK«	Zolpidem »1A Farma«
Alprox	Stesolid	Pacisyn	Zolpidem »Alpharma«
Tafil	Valaxona		Zolpidem »Hexal«
	Valium	Oxazepam	Zolpidem »UNP«
		Alopam	Zonocet
Bromazepam		Oxaben	
Bromam	Flunitrazepam	Oxapax	Zopiklon
Lexotan	Flunitrazepam »Merck NM«	Oxazepam »SAD«	Imoclon
	Ronal		Imovane
Chlordiazepoxid		Triazolam	Imozop
Klopoxid »DAK«		Halcion	Zopiclon »Alpharma«
Risolid	Lorazepam	Rilamir	Zopiclon »Stada«
	Lorabenz	Triazolam »1A Farma«	Zopiclon »Merck NM«
Clobazam	Temesta	Triazolam »Merck NM«	
Frisium			
	Lormetazepam		
Clonazepam	Noctamide »Orifarm«	Zaleplon	
Rivotril	Pronoctan	Sonata	

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

er bindende, men blot en hjælp til at overskue behandlingsplanen.

Dosis skal nedsættes langsomt, og man skal tilstræbe en jævn, stabil og langsom reduktion af benzodiazepinkoncentrationen i blodet. For hurtig aftrapning kan føre til ubehagelige abstinenssymptomer. Det er individuelt, hvor langsomt nedtrapningen bør foregå, men det kan være hensigtsmæssigt at strække perioden over flere måneder. Nogle angiver, at nedtrapningsperiodens længde i måneder bør svare til den foregående behandlingsperiode i år. Om det tager 3, 6 eller 12 måneder er af mindre betydning, når patienten har taget benzodiazepiner i mange år. Det afgørende er, at nedtrapningen hele tiden går fremad. Kommer patienten til et vanskeligt punkt, kan han/hun stå fast på samme dosis i nogle uger. Man bør undgå at øge dosis igen, da det vil afbryde den jævne reduktion i benzodiazepinkoncentrationen. Hvis der i abstinensfasen optræder søvnproblemer, bør man ikke give nogen form for benzodiazepin eller cyclopyrrolon.

Ofte kommer abstinenssymptomerne først et par dage efter en dosisreduktion og kulminerer måske først efter 4-6 dage. Behandling med carbamazepin 200 mg 2-3×daglig kan komme på tale ved svære abstinens gener.

Præparatvalg og dosering

Patienter i behandling med langtidsvirkende benzodiazepiner kan nedtrappe med samme stof. Både chlor-diazepoxid og flunitrazepam nedbrydes til diazepam, og den langsomme nedbrydning af diazepam giver et gradvist fald i blodkoncentrationen.

Det er derimod vanskeligere at trappe ned med de korttidsvirkende benzodiazepiner. Ved behandling med disse stoffer fluktuerer blodkoncentrationen så meget, at der kan optræde abstinenssymptomer i dosisinterval-lerne.

For at sikre en stabil og jævn blodkoncentration kan patienter på kort-

tidsvirkende benzodiazepiner evt. skiftes over til et benzodiazepin med lang halveringstid. Skiftet bør ske gradvist og under hensyn til stoffernes potens. Se Tabel 3 for ækvipotente doser.

En patient, som har taget oxazepam 15 mg 3×dagligt i mange år, kan forsøges trappet ned på oxazepam, men hvis der kommer udtalte abstinensgener, kan man med fordel skifte patienten over på diazepam og herefter trappe ud. Man kan i starten udskifte oxazepam aftendosis på 15 mg til 5 mg diazepam. Efter 1 uge kan middagsdosis udskiftes, og efter yderligere 1 uge morgendosis, således at han/hun påbegynder nedtrapningen fra diazepam i en dosis på 5 mg ×3.

Som tommelfingerregel kan man i starten reducere forbruget med en tablet af mindste tabletstørrelse én gang ugentlig. En patient, der tager diazepam 15 mg dagligt, kan således reducere den daglige dosis med 2 mg én gang om ugen, indtil dosis er omtrent halveret (4 uger). Herefter kan reduktionen fortsætte med 1 mg (½ tablet af 2 mg) ugentlig, hvilket varer yderligere ca. 8 uger. Hele nedtrapningen varer ca. 12 uger.

Ved skift fra et korttidsvirkende til et langtidsvirkende benzodiazepin må man naturligvis være opmærksom på risikoen for kumulering, især hos ældre, og skiftet skal foregå gradvist, således at man kan følge patienten tæt, specielt i starten. Hos en patient med et årelangt forbrug af benzodiazepiner må man regne med en betydelig toleranceudvikling. Hertil kommer, at diazepam har et stort fordelingsvolumen (ca. 70 liter hos en voksen person), og størstedelen af den indtagne dosis vil i starten blive brugt til at fylde de perifere depoter (fedtvævet) op. Risikoen for en utilsigtet øget effekt pga. skift til diazepam i forbindelse med en aftrapning er derfor yderst begrænset.

Hos patienter i kombinationsbehandling med forskellige BZ og/eller CP bør man starte med at aftrappe

midlet med den korteste halveringstid, oftest sovemidlet. Hvis der kommer abstinenssymptomer, kan det være en fordel at skifte begge præparater ud med fx diazepam og herefter aftrappe dette middel langsomt (fx 1-2 mg per uge).

For nogle patienter vil ovenstående langsomme nedtrapning opleves som »en forlængelse af pinen«, og det kan af og til være hensigtsmæssigt at gå hurtigere til værks. En dosisreduktion på mere end 2 mg diazepam per uge må imidlertid frarådes, hvis forbruget har stået på i flere år.

Jo større initialdosis er, jo større dosisnedsættelse kan accepteres i starten. Det sværeste er at slippe den sidste pille.

Ved et interventionsprojektet i Thyborøn kunne størstedelen af patienter i behandling med cyclopyrroloner aftrappes direkte uden overgang til midler med længere halveringstid. Som aftrapningsmiddel anvendte man Imozop tabletter på 3,75 mg, og man reducerede typisk dosis med 10-25% ved hvert trappetrin nedad.

Af og til kan det være svært at opnå tabletstyrker i en passende lav dosis til aftrapning. Man kan da have gavn af en tabletdeler, som kan købes på apoteket.

Hvordan kommer jeg i gang med mine egne patienter?

Det er en stor, men nødvendig udfordring for praksis at gøre noget ved det store misbrug af afhængighedsskabende receptmedicin. Den praktiserende læge kan ved ret simple indgreb hjælpe omkring ¾ af patienterne til at komme ud af misbruget. For dem, der oplever at lægge misbruget bag sig, venter der en rigere tilværelse med forbedrede kognitive funktioner, mere nærvær, bedre overblik, større koncentrationsevne og fyldigere hukommelse.

Det er absolut ulejligheden værd!

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk