Finnes det fornuftig bruk av benzodiazepiner?

AV PÅL SANDVIK

Innledning

Hensikten med denne artikkelen er å komme med noen betraktninger rundt bruken av benzodiazepiner. Det er ikke meningen å gi noen fullstendig oversikt over benzodiazepiners farmakologi eller kliniske bruk.

Historien om benzodiazepinene er velkjent. Introdusert på 1960-tallet som effektive midler mot angst og søvnproblemer og ikke minst som tryggere alternativer til barbiturater, økte forskrivningen raskt. Diazepam var det mest solgte legemidlet i USA fra 1969 til 1982. Fra slutten av 1970-tallet ble det økende oppmerksomhet rundt bivirkninger og avhengighetsproblematikk. Etter hvert ble det i mange land iverksatt tiltak for å begrense forskrivningen av benzodiazepiner. I Norge ga Helsedirektoratet i 1990 ut *«Veileder i forskrivning av vanedannende legemidler»*. En må anta at denne bidro til at forskrivningen av benzodiazepiner sank på første halvdel av 1990-tallet. Helsetilsynet ga i 2001 ut en revidert versjon av veilederen, nå kalt *«Vanedannende legemidler, forskrivning og forsvarlighet»* (1) hvor vi finner en grundig diskusjon og veiledning i bruk av benzodiazepiner. I en artikkel i *Tidsskrift for Den norske legeforening* fra 2001 gir Mouland en rekke praktiske råd ved nedtrapping og seponering av benzodiazepiner (2). Nyere drøfting av bruk av benzodiazepiner finnes i Norsk legemiddelhåndbok (2007) og i Kunnskapssenterets rapport fra 2007 om benzodiazepiner i behandling av personer med rusmiddelproblemer.

Dette betyr at norske leger ikke mangler lett tilgjengelig og oppdatert informasjon om benzodiazepiners effekt, bivirkninger og misbruksfare. De faglige retningslinjer fokuserer på korttidsbruk og gir tydelige advarsler mot langtidsbruk. Til tross for dette vedvarer langtidsbehandling med benzodiazepiner å være et problem i helsevesenet. **Særlig merkes dette i allmennpraksis, hvor det meste av forskrivningen skjer.**

Dette leder til to sentrale spørsmål. For det første om nåværende praktisering av korttidsbehandling med benzodiazepiner fører til uforholdsmessig mye langtidsbruk. For det andre om det finnes det gode indikasjoner for langtidsbehandling med benzodiazepiner som ikke fanges opp av de faglige retningslinjene.

Pål Sandvik
Legeutdannet i 1986, spesialist i psykiatri og klinisk farmakologi. Det meste av min erfaring er fra akuttpsykiatri. Overlege, spesialist i psykiatri og klinisk farmakologi. Avd for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital.

Epidemiologi

En indikator på forskrivning av benzodiazepiner er apotekenes salg i definerte døgndoser pr 1000 innbyggere pr dag (DDD). Målenheten DDD er definert som den antatt gjennomsnittlige døgndose brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne. Døgndosene fastsettes på bakgrunn av en vurdering av bruken internasjonalt, selv om de nasjonale terapitradisjonene kan variere fra et land til et annet (f eks bruksområde og doseringsanbefalinger).

Av figur 1 framgår det at forskrivningen av benzodiazapiner som anxiolytika har vært relativt stabil de siste ti år, mens forskrivningen av hypnotika har hatt en kraftig økning. Det siste skyldes utelukkende økt forskrivning av Z-hypnotika. Zopiklone hadde alene et salg på 31 DDD/1000 innbyggere/døgn i 2006 (3).

Virkningen av benzodiazepiner og Z-hypnotika

Benzodiazepiner og zopiklone stimulerer både benzo-1 og benzo-2 reseptorene. Disse reseptorene er knyttet til hjernens GABA-erge system og medierer de angstdempende, sederende, hukommelsesdempende, antikonvulsive og muskelrelakserende effektene av benzodiazepiner. Zolpidem virker mer spesifikt på benzo-1 reseptoren og kan mangle benzodiazepinenes antikonvulsive og muskelrelakserende effekter. For øvrig ser det ut til at benzodiazepiner og Z-hypnotika har de samme virkninger og de

samme problemer i forhold til bivirkninger, avhengighet, misbruk og seponeringsreaksjoner (4). Den viktigste forskjellen ligger i farmakokinetikken. Zopiklone og særlig zolpidem skilles ut raskere enn benzodiazepiner.

Benzodiazepiner har neppe noen direkte stressreduserende effekt. Heller ingen effekt på smerter eller depressive symptomer. Eventuelle slike effekter er i så fall sekundære til benzodiazepinenes angstdempende, sederende og muskelrelakserende virkninger.

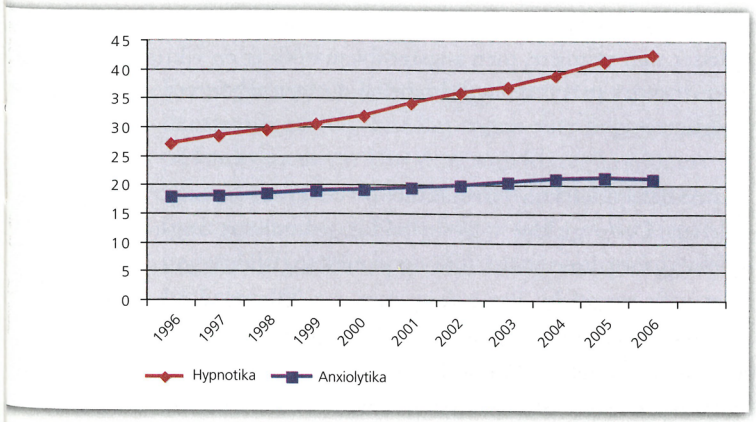
Bivirkninger av benzodiazepiner

De vanligste bivirkningene er relatert til benzodiazepinenes generelt dempende effekt på sentralnervesystemet. Disse kan gi seg utslag i sedasjon, konsentrasjonsvansker, trøtthet, søvnighet, koordinasjonsproblemer, ataksi, ustøhet, dysartri, dobbeltsyn, svimmelhet, hukommelsesproblemer og forvirring. Bivirkningene er generelt doseavhengige, men varierer i betydelig grad mellom individer. Eldre er mer følsomme for bivirkninger. De fleste pasienter vil utvikle toleranse for de sedative bivirkningene, både akutt ved at den sedative effekten blir mindre før serumkonsentrasjonen synker, og kronisk ved at de sedative bivirkningene i større eller mindre grad kan forsvinne i løpet av en til to ukers bruk (5). Derimot ser det ikke ut til å utvikles full toleranse for de nevrokognitive bivirkningene, som nedsatt hukommelse og oppmerksomhet, selv ved langtidsbruk (6).

Trafikkfare

Ut fra bivirkningsprofilen er det liten tvil om at akutt bruk av benzodiazepiner kan medføre betydelig nedsatte kjøreferdigheter. Det gjelder også for zopiklone, hvor en vesentlig del av pasientene kan ha tilstrekkelig høye serumkonsentrasjoner neste dag til at kjøreferdighetene påvirkes. Det kan heller ikke utelukkes for zolpidem, selv om den korte halveringstiden gjør risikoen mindre. Akutt bruk av benzodiazepiner kan medføre så vidt alvorlig trafikkfare, at noen leger hevder man burde bytte resepten mot førerkortet.

FIGUR 1.
Salg av hypnotika og anxiolytika i DDD/1000 innbyggere/dag siste ti år.
KILDE: RUSSTAT (STATENS INSTITUTT FOR RUSFORSKNING) OG LEGEMIDDELFORBRUKET I NORGE.



Ettersom det ikke ser ut til å inntre full toleranse for benzodiazepiners nevrokognitive bivirkninger, vil det også ved kronisk bruk kunne være nedsatte kjøreferdigheter (7), men betydningen av dette er mer omdiskutert og det finnes mindre data. Graden av trafikkfare ved kronisk bruk av benzodiazepiner vil være doseavhengig og individuell. Helsetilsynet har satt veiledende grenser for døgndose i forhold til bilkjøring ved langvarig bruk av vanedannende legemidler (1). Serumkonsentrasjonen kan i noen tilfeller være veiledende, men det finnes ingen sikker sammenheng mellom nivå og effekt eller bivirkninger av benzodiazepiner.

Seponeringsreaksjoner

Seponeringsreaksjoner forekommer hyppig ved behandling med benzodiazepiner, særlig ved høye doser over lang tid, men kan forekomme allerede etter to ukers behandling. Et seponeringssyndrom kan defineres som et sett av fysiologiske, kognitive, følelsesmessige og adferdsmessige symptomer som oppstår i forbindelse med dosereduksjon eller opphør av legemiddelinntak hos en person som har brukt legemidlet regelmessig over lengre tid.

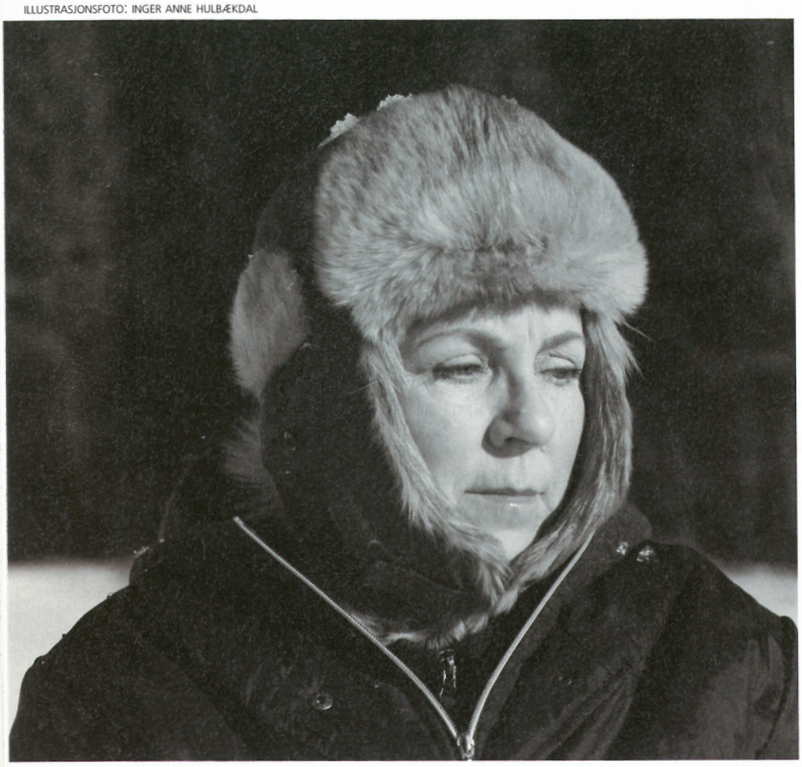
Seponeringsreaksjoner ved benzodiazepinbruk starter typisk med depressive symptomer, angst og søvnvansker. Disse vil kunne være vanskelig å skille fra angstutbrudd («rebound» angst), men inntrer raskere enn et eventuelt tilbakefall av angstlidelse.

Deretter vil det over tid kunne opptre en rekke ulike symptomer i form av svimmelhet, hodepine, parestesier, sanseforstyrrelser (fotofobi, hyperakusis, hyperestesi, unormal smak). Seinere kommer smerter, uro og svakhet i muskulatur, tremor og hukommelsesproblemer. I sjeldne tilfeller kan man se forvirring, psykotiske symptomer og kramper. Gastrointestinale symptomer i form av kvalme, anoreksi og magesmerter kommer oftest seint i forløpet.

Varigheten er vanligvis fire til seks uker, sjelden over 15 uker. Det finnes enkelte rapporter på varighet i seks måneder eller mer, men det er lite evidens for et irreversibelt benzodiazepin seponeringssyndrom. (5).

Viktigste tiltak er individuelt tilpasset, langsom nedtrapping, eventuelt med psykologisk støtteterapi. Det finnes lite holdepunkter for symptomrelatert farmakologisk behandling, men krampeprofylakse med karbamazepin eller valproat kan vurderes ved nedtrapping fra høye doser.

ILLUSTRASJONSFOTO: INGER ANNE HULBÆKDAL



Bruk av benzodiazepiner ved akutte kriser

Benzodiazepiner ved akutte krisereaksjoner er rettet mot å dempe psykisk smerte i forbindelse med sorg, tap, traumer eller andre former for akutt alvorlig stress. Pasienter i slike situasjoner er ofte sterkt lidende. Benzodiazepiner har rask og forutsigbar effekt på angst og søvnproblemer. Kortvarig bruk av benzodiazepiner i slike situasjoner er derfor vanlig, men det finnes få kontrollerte undersøkelser av slik behandling.

Behandlingen er rent palliativ. Det finnes ingen dokumentasjon på at benzodiazepiner ved akutte traumer endrer langtidsprognosen i gunstig retning. I en oversiktsartikkel angis det at benzodiazepiner ved akutte psykologiske traumer demper symptomer, men kan gi økt risiko for posttraumatisk stresslidelse (8). Andre faktorer kan være viktige i slike situasjoner, særlig støtte fra nettverk eller nære personer og tett oppfølging av hjelpeapparatet, men selv i sykehus er det vanlig å gi benzodiazepiner ved akutte kriser (1). Kroniske brukere av benzodiazepiner har hevdet at forskrivningen ofte startet på legens initiativ i akutte livskriser og at de fikk medikamenter i stedet for samtaler. Det ble sjeldent informert om bivirkninger og tilvenningsfare (9).

Spørsmålet er hvor nødvendig det er med benzodiazepiner ved akutte kriser og hvordan man som lege skal forholde seg til palliativ psykofarmakologisk behandling. Mange leger hevder at det ikke er krisereaksjonen i seg selv, men hvorvidt den ledsages av alvorlige søvnproblemer, som er avgjørende for om man skal intervenere med benzodiazepiner eller Z-hypnotika. Klinisk erfaring med pasienter med krisereaksjoner innlagt i akuttpsykiatriske avdelinger tilsier at de alvorligste symptomene dempes i løpet av få dager og at eventuell farmakologisk intervensjon trolig kan begrenses tilsvarende. Dette kan imidlertid fordre at man parallelt etablerer annen type oppfølging i form av støtteterapi og praktisk hjelp til å løse økonomiske vansker eller andre sosiale problemer.

Et av problemene med benzodiazepiner ved akutte kriser kan være at fysisk avhengighet oppstår raskere enn man tidligere har vært klar over. Alvorlige seponeringsreaksjoner kan oppstå allerede etter to ukers behandling. Det spiller neppe avgjørende rolle om benzodiazepinene ble gitt som søvnmidler eller angstdempende midler. Det er mye som tyder på at samme type problemer vil gjelde for Z-hypnotika (4). Det er videre nærliggende å anta at mennesker i en vanskelig livssituasjon har lite overskudd til å takle seponeringsreaksjoner og lettere kommer i en situasjon med vedvarende bruk.

Dette tilsier at man bør være tilbakeholdende med benzodiazepiner ved akutte kriser. Hvis behandlingen strekker seg utover 1–2 uker må man forutsette at pasienten vil utvikle seponeringsreaksjoner og nøye informere pasienten om denne risikoen. Særlig er det uheldig, men neppe uvanlig, at benzodiazepiner seponeres ved utskrivning fra psykiatrisk avdeling etter akuttopphold og at primærlegen får en komplisert oppgave i å vurdere og behandle en blanding av psykiatriske symptomer og seponeringsreaksjoner.

Bruk av benzodiazepiner ved angstlidelser

Diagnostikken av angstlidelser etter ICD-10 er upresis med betydelig overlapp mellom diagnosekategoriene. I praksis vil de fleste pasienter med angst fylle kriteriene for mer enn en angstlidelse og et betydelig antall vil være komorbide med andre psykiske lidelser, særlig depresjon, rusmisbrukslidelser og personlighetsforstyrrelser. Som regel vil det være fornuftig å vurdere depresjon eller misbrukslidelser som primære, men angstproblematikk er en viktig faktor som kan vanskeliggjøre behandlingen og forverre prognosen.

Benzodiazepiner kan være aktuelle ved kroniske angstlidelser. Dette gjelder i første rekke generalisert angstlidelse, generalisert sosial fobi og panikkangstlidelse med eller uten agorafobi. Benzodiazepiner ser ikke ut til å ha effekt ved tvangslidelse. Heller ikke ved posttraumatisk stresslidelse, hvor også faren for misbruk antas å være høyere enn ved andre angstlidelser.

Selv om antidepressiva i flere år har vært ansett som førstevalg ved kroniske angstlidelser, brukes benzodiazepiner hyppig, enten alene eller sammen med antidepressiva. Flere undersøkelser tyder på at bruken er langvarig. I en oppfølgingsstudie over 12 år fant Vasile et al. at nærmere halvparten av pasienter med generalisert angstlidelse eller sosial fobi fortsatt brukte benzodiazepiner, men andelen som brukte benzodiazepiner alene var lavere (10). Dette er i overensstemmelse med andre undersøkelser som viser at antidepressiva ikke kommer i stedet for, men i tillegg til benzodiazepiner. En oppfølgingsstudie i Harvard/Brown Anxiety Disorders Program viste at bruken av benzodiazepiner har vært relativt stabil de siste ti år og at det ikke ser ut til å være bedre prognose hos de som bruker SSRI (11).

I en oversiktsartikkel fra 2005 angir Nutt at det er lite evidens for at det utvikles toleranse mot den angstdempende effekten av benzodiazepiner (12). Dette er imidlertid omdiskutert og kan være vanskelig å vurdere fordi angstlidelser har et naturlig fluktuerende forløp, i tillegg til at man ofte vil se angstutbrudd («rebound» angst) ved seponeringsforsøk.

Det er ikke uvanlig å starte med benzodiazepiner samtidig med antidepressiva ved angstlidelser. En oppnår da akutt symptomdemping samtidig som pasienten bedre tolererer de initiale bivirkningene av antidepressiva. Man vil som regel ha som mål å seponere benzodiazepinene når antidepressiva begynner å virke. Det tar imidlertid to til fire uker eller mer før den angstdempende effekten av antidepressiva setter inn, noe som innebærer at en må regne med seponeringsreaksjoner når benzodiazepinene stoppes. Angstpasienter kan på grunn av sin grunnlidelse ha mindre evne til å tolerere potensielt skremmende seponeringssymptomer. Til dette kommer eventuell økt «rebound» angst som vil kunne forsterke problemene. Likevel er det viktig at seponeringsforsøk gjennomføres. Det finnes dokumentasjon på at intermitterende behandling av generalisert angstlidelse i perioder på fire til seks uker kan medføre at en betydelig andel av pasientene forblir symptomfri over uker og måneder (5).

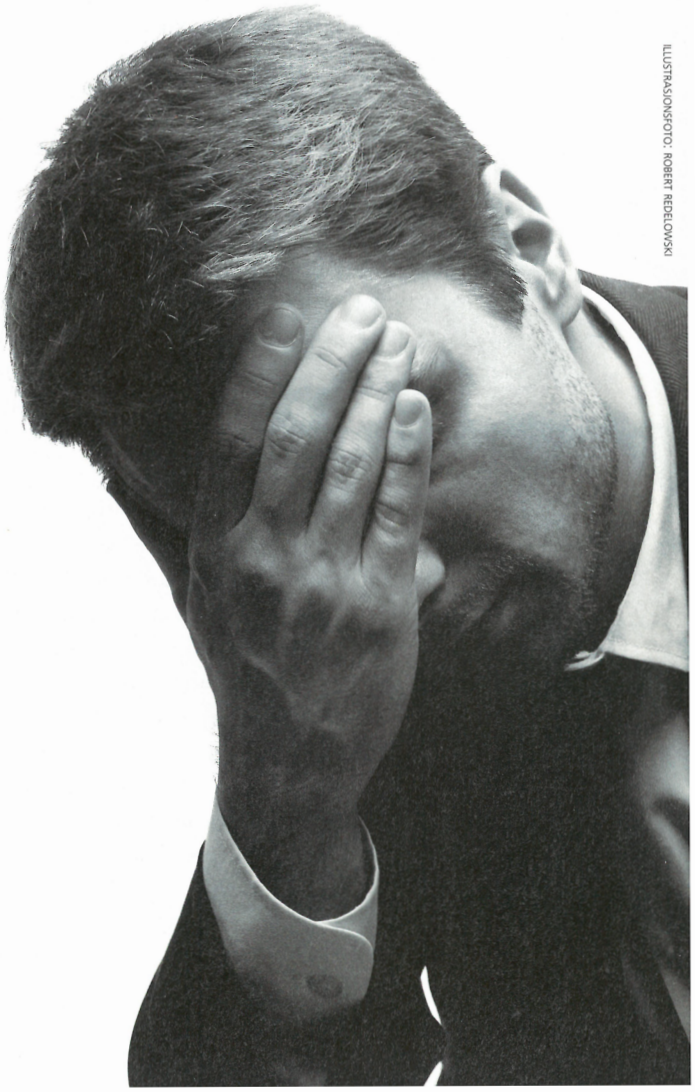
Benzodiazepiner har veldokumentert symptomdempende effekt, men har ingen eller negativ effekt på funksjonsnivå. Hos dem som klarer å seponere benzodiazepiner ser det derimot ut til å inntre en funksjonsbedring. Dette følger trolig av de kjente negative effektene benzodiazepiner har på kognitiv funksjon (6).

Denne effekten kan medføre at psykologisk intervensjon ved angstlidelser blir mindre effektiv, selv om en nylig publisert review-artikkel om kombinasjonen av psykologisk behandling og benzodiazepiner ved panikkangstlidelse ikke kunne bekrefte dette (13).

Som en generell regel bør ikke pasienter stå på langtidsbehandling med benzodiazepiner uten at man gjør seponeringsforsøk eller reduserer dosen til et minimum. Langtidsbehandling bør forbeholdes de pasientene som har en kronisk angstlidelse og som ikke har effekt av antidepressiva eller psykologisk intervensjon. Til gjengjeld bør man ikke frata pasienter mulighet for effektiv langtidsbehandling når man ikke kommer til målet med andre intervensjoner. Det er trolig at denne pasientgruppen er liten, og utgjør neppe mer enn et mindretall av de pasienter som i dag er kroniske brukere av benzodiazepiner.

Bruk av benzodiazepiner ved misbrukslidelser

Hos psykiatriske pasienter uten rusproblemer er det antatt at misbruk av benzodiazepiner er relativt sjelden, estimert til å gjelde ca en prosent av pasientene (5). Blant pasienter med kjent misbrukslidelse er frekvensen trolig høyere. Forskrivning av benzodiazepiner til pasienter med kjent misbrukslidelse skal derfor skje med forsiktighet. Helsetilsynet angir at slik forskrivning skal skje enten som godkjent opplegg ved legemiddelassistert rehabilitering, ved nedtrappingsopplegg eller på medisinsk indikasjon.



ILLUSTRASJONSFOTO: ROBERT REDELOVSKI

Det er høy komorbiditet mellom misbrukslidelser og kroniske angstlidelser. Problemstillingen vil ofte være om man skal gi benzodiazepiner til slike pasienter hvis antidepressiva ikke har effekt. Hyppigst vil det dreie seg om pasienter med kjent alkoholisme. Det er antatt at det i denne pasientgruppen er økt risiko for misbruk av benzodiazepiner og også økt risiko for tilbakefall av alkoholmisbruk hos tørrlagte. Særlig bør en være tilbakeholdende til pasienter som har personlighetsforstyrrelser med antisosiale og impulsive trekk.

En studie over 12 år i *Harvard/Brown Anxiety Disorders Program* (14) viste imidlertid verken økt risiko for misbruk av benzodiazepiner eller økt risiko for nye episoder med alkoholmisbruk. Pasientene i denne studien var imidlertid diagnostisert med stringente kriterier for panikklidelse, generalisert angst og sosial fobi. Pasienter med uspesifikke angsttilstander og posttraumatisk stresslidelse var ekskludert. Dette kan tyde på at presis diagnostikk er av betydning når en skal vurdere bruk av benzodiazepiner til pasienter med misbrukslidelse.

Om lag 40 prosent av pasienter på legemiddelassistert rehabilitering får forskrevet benzodiazepiner, ofte i høye doser. Slik behandling er assosiert med høyere sannsynlighet for utskrivning fra rehabiliteringsprogrammet, samt økt frekvens av overdoser og død (15, 16). Dette tilsier at man bør unngå forskrivning av benzodiazepiner til pasienter med kjent opiatmisbruk, selv om det skulle foreligge medisinsk indikasjon. Det utelukker ikke at utvalgte pasienter i denne populasjonen kan ha nytte av benzodiazepiner ved komorbid kronisk, alvorlig angstlidelse.

Konklusjoner

Kunnskap rundt seponeringsreaksjoner tilsier betydelig forsiktighet med bruk av benzodiazepiner og Z-hypnotika ved akutte krisereaksjoner. Behandlingslengde bør trolig være klart mindre enn to uker for å unngå seponeringsreaksjoner. En bør være bevisst på trafikkfaren ved akutt bruk av benzodiazepiner.

Hos en mindre pasientgruppe med stringent diagnostisert kronisk, alvorlig angstlidelse som ikke har effekt av antidepressiva, bør det være aksept for langtidsbehandling med benzodiazepiner. I noen tilfeller kan dette også gjelde for pasienter med komorbid alkoholisme. Generelt bør man imidlertid tilstrebe intermitterende behandling og være oppmerksom på at benzodiazepiner kan ha negativ effekt på funksjonsnivået.

En bør trolig være ytterst tilbakeholdende med benzodiazepiner til pasienter med opiatavhengighet.

Referanser

1. Helsetilsynet. Vanedannende legemidler, forskrivning og forsvarlighet. 2001.
2. Mouland G. (Practical advice on withdrawal of benzodiazepines). Tidsskr Nor Legeforen. 2001 Aug 30; 121 (20): 2394–5.
3. www.legemiddelforbruk.no (01.02.08).
4. Mellingsaeter TC, Bramness JG, Slordal L. (Are z-hypnotics better and (safer sleeping pills than benzodiazepines?). Tidsskr Nor Laegeforen. 2006 Nov 16; 126 (22): 2954–6.
5. Nutt DB, James. Anxiety Disorders: Blackwell Science 2003.
6. Rich JB, Svoboda E, Brown GG. Diazepam-induced prospective memory impairment and its relation to retrospective memory, attention, and arousal. Hum Psychopharmacol. 2006 Mar; 21 (2): 101–8.
7. Bramness JG, Skurtveit S, Morland J. Flunitrazepam: psychomotor impairment, agitation and paradoxical reactions. Forensic Sci Int. 2006 Jun 2; 159(2–3): 83–91.
8. Davidson JR. Pharmacologic treatment of acute and chronic stress following trauma: 2006. J Clin Psychiatry. 2006; 67 Suppl 2: 34–9.
9. Torper J, Steine S. Seponering av B-preparater – hvordan opplever brukerne det? Tidsskr Nor Legeforen. 2004 Sep 23; 124 (18): 2342–4.
10. Vasile RG, Bruce SE, Goisman RM, Pagano M, Keller MB. Results of a naturalistic longitudinal study of benzodiazepine and SSRI use in the treatment of generalized anxiety disorder and social phobia. Depress Anxiety. 2005; 22 (2): 59–67.
11. Bruce SE, Vasile RG, Goisman RM, Salzman C, Spencer M, Machan JT, et al. Are benzodiazepines still the medication of choice for patients with panic disorder with or without agoraphobia? Am J Psychiatry. 2003 Aug; 160 (8): 1432–8.
12. Nutt DJ. Overview of diagnosis and drug treatments of anxiety disorders. CNS Spectr. 2005 Jan; 10 (1): 49–56.
13. Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA. Combination of psychotherapy and benzodiazepines versus either therapy alone for panic disorder: a systematic review. BMC Psychiatry. 2007; 7: 18.
14. Mueller TI, Pagano ME, Rodriguez BF, Bruce SE, Stout RL, Keller MB. Long-term use of benzodiazepines in participants with comorbid anxiety and alcohol use disorders. Alcohol Clin Exp Res. 2005 Aug; 29 (8): 1411–8.
15. Bramness JG, Kornor H. Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. Drug Alcohol Depend. 2007 Oct 8; 90 (2–3): 203–9.
16. Nilsen B, Bjørner. Benzodiazepiner i behandling av personer med rusmiddelproblemer. Kunnskapssenteret rapport. 2007; 6(6).

INTERESSEKONFLIKTER: De siste fem årene har jeg mottatt kongress/kursstøtte fra AstraZeneca, Glaxo, Lilly og Wyeth og honorar for foredrag fra AstraZeneca, Lilly og Wyeth.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til:
pal.sandvik@legemidler.no