

# Kan benzodiazepiner øke risikoen for demens?

■ INGRID CASTBERG • Overlege Ph.D Psykisk helsevern Avdeling Østmarka, Seksjon Øya

**Til tross for at det er allment kjent at medikasjon med benzodiazepiner over tid kan gi mange uheldige bivirkninger og avhengighet, brukes denne typen medikamenter ofte på en måte som ikke er i samsvar med dagens anbefalinger. Først og fremst gjelder dette retningslinjene om å unngå å forskrive benzodiazepiner ut over en periode på fire til 12 uker.**

Omsetningen av anxiolytika sank i årene fra 2010 til 2014 (1). Statistikk fra Reseptregisteret for 2014 viser at blant 30-åringer var det om lag 30 brukere av anxiolytika per 1000 innbyggere. Tallet stiger jevnt med økende alder; det tilsvarende tallet for 60-åringer var om lag 90, og blant 90-åringene var det 160 brukere pr. 1000 innbyggere. Disse tallene omfatter bare informasjon om legemidler utlevert fra apotek, ikke informasjon på individnivå om legemiddelbruk i institusjon (sykehus/sykehjem) (2).

Demens er nå den viktigste årsaken til nedsatt funksjon og økt omsorgsbehov hos eldre. Fra et samfunnsmedisinsk perspektiv er utviklingen framover viktig; mens man i dag regner med at demens rammer 46 millioner mennesker i verden, antar man at tallet vil være om lag 130 millioner i 2050 (3).

De siste årene har det i økende grad blitt stilt spørsmål om bruk av benzodiazepiner kan øke faren for utvikling av demens. Flere studier tyder på dette. Da både forekomsten av demens og bruk av benzodiazepiner er høy, vil til og med en beskjeden økning i risiko ha stor betydning for folkehelsen.

Det å studere en eventuell sammenheng mellom bruk av benzodiazepiner og demens byr på en rekke metodologiske utfordringer. Siden en randomisert kontrollert studie neppe ville bli godkjent av forskningsetisk komité, kan slutninger om kausalitet bare trekkes fra observasjonsstudier. Det kan også være vanskelig å få statistisk signifikante resultater når intensjonen er å kontrollere for flere potensielle konfundere og sammenhengen ikke er svært sterk. Et viktig moment er også at demensutvikling har en lang latensperiode. En studie som skal vurdere en kausal sammenheng må ta i betraktning risikofaktorer som var til stede i over ti år før demensdiagnosen ble stilt. Man kan heller ikke utelukke at benzodiazepiner forskrevet på grunn av angst, depresjon og søvnvansker i årene før diagnosen ble stilt skyldes pro-

dromalsymptomer ved demens, såkalt revers kausalitet.

For å redusere muligheten for en revers kausalitet kan man for eksempel kun se på benzodiazepinforskrivning som ble initiert minst fem år før demensdiagnosen ble stilt. Dette gir bedre sikkerhet for at forskrivningen ikke skjedde på grunn av prodromalsymptomer, men man har ingen sikker tidsavgrensning for når et symptom oppstår for tidlig til å være et prodromalsymptom. Studiene kan også justere for angst, depresjon og insomni hos de inkluderte pasientene.

En systematisk gjennomgang av publiserte observasjonsstudier som hadde vurdert sammenheng mellom bruk av benzodiazepiner og demens ble publisert i 2015 (4). Ni av ti studier publisert i årene fra 1998 til 2014 som tilfredsstilte bestemte kvalitetskrav fant en økt risiko for demens hos pasienter som hadde brukt benzodiazepiner.

De mest reliable studiene fant en økt risiko med faktor fra 1,2 til 2,3 for demensutvikling. Risikoen var ikke økt der forskrivningen fulgte forskrivningsanbefalingene. Flere av studiene konkluderte med en dose-effekt-respons, noe som styrker sannsynligheten for en kausal sammenheng. En studie fikk resultater som kunne tyde på at effekten var størst for de benzodiazepinene med lengst halveringstid, for eksempel diazepam.

Statistisk sammenheng betyr ikke nødvendigvis kausal sammenheng. Kan det være slik at de som får forskrevet benzodiazepiner tidlig i livet utgjør en subgruppe med høy risiko for demens senere? Hvis dette var tilfelle ville ikke benzodiazepinene ha noen direkte effekt på risikoen for demensutvikling, men være en markør for tidlig identifikasjon av individer i en risikogruppe.

Selv om de umiddelbare negative effektene av benzodiazepiner på hukommelse er velkjent har man så langt ikke funnet noen sikker biologisk forklaring på en kausal

sammenheng mellom bruk av benzodiazepiner og utvikling av demens. Mye tyder på at langvarig bruk av benzodiazepiner forårsaker en nedregulering av deres bindingsreseptorer, og at en reduksjon i antall reseptorer synes å være korrelert til nedsatt kognitiv funksjon. Kanskje er det slik at den begrensningen i kognitiv «reserverkapasitet» som langvarig bruk av benzodiazepiner gir reduserer individets evne til å håndtere de små lesjonene i nevronale nettverk som demenssykdommer gir (5).

Bør funnet få implikasjoner for klinisk praksis? Dersom det medfører riktighet at langvarig bruk av benzodiazepiner kan så mye som fordoble risiko for å utvikle demens senere i livet har vår forskrivningspraksis store konsekvenser for samfunnsøkonomi og helse- og omsorgstjenestene. Benzodiazepiner kan være nyttige medikamenter i avgrensede perioder, men mye tyder altså på at man bør være økende oppmerksom både på indikasjon og varighet av behandlingen. Så langt er det ikke noe som tyder på en økt risiko for demens dersom man følger myndighetenes anbefalte retningslinjer for forskrivning med bruk i korte perioder.

## REFERANSER

1. Folkehelseinstituttet, [www.legemiddelforbruk.no](http://www.legemiddelforbruk.no), rapport tatt ut februar 2016.
2. Reseptregisteret, [www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no), rapport tatt ut februar 2016.
3. World Alzheimer report 2015. Alzheimer Disease International, <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>
4. Billiotti de Gage S. et al. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf.* 2015 May;14(5):733-47
5. Billiotti de Gage S. et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014;349:g5205

## HOVEDBUDSKAP

En gjennomgang av litteraturen peker mot en 1,5 til 2 ganger økt risiko for demens hos eldre etter langvarig bruk av benzodiazepiner. En sikker kausal årsak er ikke påvist, men må vurderes som mulig. Et viktig moment er at behandling som er i tråd med anbefalingen om å unngå behandling ut over 12 uker ikke øker risiko for demensutvikling. Disse to funnene understreker viktigheten av å unngå unødvendig forskrivning og kronisk bruk av benzodiazepiner.

■ INGRID.CASTBERG@STOLAV.NO