

Brug og misbrug af benzodiazepiner og cyclopyrroloner

Viggo Rask Kragh Jørgensen

I denne artikel gennemgår en praktiserende læge historien bag brug af benzodiazepiner og nyere hypnotika. Det understreges, at præparaterne rigtigt anvendt er udmærkede og har en god terapeutisk plads. De nutidige korrekte indikationer og tilrådede maksimale behandlingsperioder præsenteres. Der redegøres også for de ikke ubetydelige bivirkninger og for risikoen for misbrug og virkningsløs langtidsbrug. I næste nummer følges artiklen om med en redegørelse for metoder til at reducere eller fjerne fejlbrug.

BIOGRAFI:

Forfatter er praktiserende læge i Thyborøn og lægemiddelkonsulent i medicinteamet i Region Midtjylland.

FORFATTERS ADRESSE:

Ærøvej 1B, 7680 Thyborøn.
E-mail: vkj@dadlnet.dk

Benzodiazepinerne (BZ) blev første gang syntetiseret i 1950'erne og introduceredes i 1960 af firmaet Roche (1, 2). Det første markedsførte BZ var chlordiazepoxid (Librium), senere fulgte mange andre blandt andet den meget succesfulde diazepam (Valium Roche) i 1963 og senere flunitrazepam (Rohypnol) i 1975 (1). BZ blev introduceret som afløseren for barbituraterne, chloralhydrat og meprobamat, som indtil da var de gængse sove- og nervemidler. Barbituraterne blev første gang introduceret i 1903, og siden fulgte ca. 50 præparater, som i varierende grad blev markedsført (2). Disse midler var karakteriseret af et stort misbrugspotentiale, et smalt terapeutisk indeks og stor toksicitet.

Fra 1960 og frem til midten af 1970 steg forbruget af BZ dramatisk verden over. Siden har salget været stagnerende og for nedadgående. I 1980'erne kom gruppen af cyclopyrroloner (CP) til. Der er klare fordele ved begge grupper i forhold til tidligere anvendte stoffer, især den begrænsede toksicitet og den store terapeutiske behandlingsbredde. Den primære optimisme, hvor man troede, at man have opfundet det perfekte lægemiddel, er i de senere år blev afløst af en mere realistisk holdning, da man erkendte, at der var betydelige problemer med virkningsvarighed og afhængighed.



Fig. 1. Anvendelse af benzodiazepiner og cyclopyrroloner anses for at være forbundet med betydelige risici for alvorlige livstruende hændelser, f.eks. fordobler det risikoen for collum femoris-fraktur hos ældre (35–37), og det forringer evnen som bilist (17, 18, 38). Foto: Rasmus Kragh Jørgensen.

Selvom BZ og CP er kommet noget i mis-kredit i de senere år, er der ingen grund til at ønske sig tilbage til de gamle sove- og antiangstmidler, der er langt mere toksiske.

Hvor udbredt er problemet?

Overforbrug af BZ og CP er et stort og internationalt problem, der har påkaldt sig megen opmærksomhed, uden at man dog har fundet en entydig løsning (3). Opmærksomheden er fagligt velbegrun-det, da man regner med, at ca. 100.000 danskere er afhængige af lægemidlerne (4). I 2003 var der i Danmark 355.000 brugere af BZ svarende til 6,5% af befolkningen og ca. 225.000 var brugere af CP svarende til 4,1% af befolkningen (5, 6). I f.eks. Norge er det samlede antal brugere på 6,5%, mens det i Spanien er helt oppe på 18%, og i Irland er det 25% (7).

Vejledning

I juli 2008 kom der fra Sundhedsstyrelsen en ny vejledning om ordination af af-hængighedsskabende lægemidler (8). I lighed med tidligere vejledninger (9, 10)

foreskrev denne, at forbruget af sovemid-ler kun måtte vare 1–2 uger, før en nyvur-dering skulle finde sted. Når midlerne anvendtes som angstdæmpende behand-ling, skulle der finde en nyvurdering sted efter ca. 4 uger.

Ved ordinerings af BZ og CP skal lægen i samråd med patienten udarbejde en behandlingsplan, der skal indeholde be-slutning om:

- Formål med behandlingen.
- Behandlingsvarighed.
- Seponeringstidspunkt.
- Dosis.
- Kontrol.

Den største forskel på cirkulæret fra 2003 og den gældende vejledning (8) er, at man i 2003 havde en passus om mediciner-ning til ældre, nemlig at »det ikke var hensigten at sætte spørgsmålstejn ved en igangværende konstant fortløbende be-handling med beroligende medicin i anbefalede doser til lægens sædvanlige patienter, der har fundet sted gennem længere tid«. I den nye vejledning (8) har

man erkendt, at ældre har en ændret farmakokinetik, som øger følsomheden på receptorniveau. På den baggrund konkluderes det, at langtidsbehandling (mere end få uger) principielt ikke bør finde sted til ældre. Såfremt det undtagelsesvis er indiceret, skal fordele, ulemper og indikation nøje overvejes. Midlerne skal sædvanligvis ikke ordineres til demente.

Det skal påpeges, at Sundhedsstyrelsens vejledning foreskriver, at det generelt ikke kan anbefales, at man fører bil under behandling med BZ eller CP (Fig. 1). For de nærmere regler henvises til vejledningens tekst (8) samt en artikel i Månedsskriftet (11). Det påpeges ligeledes, at ved langtidsbehandling bør medicinordinationen gradvist aftrappes over flere uger eller måneder på grund af fare for abstinenssymptomer. Støttende psykoterapi kan anvendes for at lære patienterne at klare eventuelle abstinenssymptomer på en rationel måde.

I vejledningen anføres det om behandling af stofmisbrugere, at ordination af BZ principielt ikke bør finde sted på grund af afhængighedspotentialet og den negative påvirkning af de kognitive funktioner, som svækker udbyttet af den psykosociale behandling. Hvis udskrivning af BZ alligevel findes indiceret, bør det gøres af den læge, der behandler patientens stofmisbrug.

Hvad kan stofferne anvendes til?

ANGSTTILSTANDE

I november 2007 udgav Sundhedsstyrelsen et referenceprogram om angstlidelser (12). Referenceprogrammet omfatter de mest almindelige fobier, panikangst, generaliseret angst, obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD) og posttraumatisk belast-

ningsreaktion (PTSD). Ved alle angsttilstande er der god evidens for virkningen af kognitiv adfærdsterapi. Hvis man ønsker at supplere den psykoterapeutiske behandling med farmakologisk behandling, kan antidepressiva anbefales. BZ har både en akut og en gradvis indsættende effekt over for angstsymptomer, men virkningen aftager efterhånden (3, 13, 14). Behandlingen med BZ er desuden forbundet med fare for udvikling af bivirkninger under behandlingen, samt problemer med abstinenser og afhængighed under seponeringsfasen.

Ordret anbefaler man i Sundhedsstyrelsens referenceprogram for angsttilstande at »behandling med BZ bør i almindelighed undgås, og hvis denne type præparater anvendes, bør det kun ske i den initiale fase og højst i 3–6 uger« (12).

SØVNLØSHED

Der kan være mange årsager til søvnløshed (14). Generelt gælder det, at man bør prøve ikkemedikamentelle søvnråd før en medicinsk ordination (15) (Fig. 2). Med henblik på valg af præparat er det tidligere blevet anbefalet at bruge oxazepam (Alopam) på grund af den korte halveringstid (16). Man skal så i den forbindelse gøre sig klart, at virkningen ikke er væk før sent næste dag, og at patientens evne som f.eks. bilist er påvirket (17). Ved brug af f.eks. zopiclon (Imovane) er patientens køreegenskaber næste morgen at sammenligne med køreegenskaberne hos en spritbilist (18). Hvis man anvender den korttidsvirkende cyclopyrrolon zaleplon (Sonata), er der undersøgelser der tyder på, at indflydelsen på bilkørsel er minimal (18).

Soveråd

1. Undgå at sove om dagen.
2. Brug soveværelset til at sove i ikke til arbejde.
3. Undgå indtagelse af kaffe, te og cola om aftenen.
4. Undgå væskeindtagelse 2 timer før sovetid.
5. Undgå at være sulten eller overmæt.
6. Undgå alkohol, det giver en urolig søvn.
7. Få regelmæssig motion, dog ikke lige før sengetid.
8. Stå op på samme tid hver dag.
9. Sørg for mørke og ro.
10. Undgå at tage bekymringer og arbejde med i seng.
11. Lav et fast ritual ved sovetid f.eks. læs lidt.
12. Hvis du ikke kan sove, så stå op, returner når du er søvnig igen.
13. Undgå ydre forstyrrelser.
14. Sørg for et godt sovemiljø, f.eks. en god madras, en god dyne og tilpas temperatur.

Fig. 2. Rådene er meget virksomme til almindelige mennesker, der har fået indarbejdet uheldige søvnvaner og kan være en støtte til egentlige søvnpatienter (44).

LIVSKRISER

Der er selvfølgelig en glidende overgang i reaktionsmønsteret på livskriser fra en normalreaktion til en egentlig patologisk tilstand som f.eks. PTSD. Alle praktiserende læger ved, at livskriser behandles med støttende samtaler, interesse og nærvær (12, 19). Tit og ofte er vilkårene, at man f.eks. i almen praksis ikke kan nå igennem med de ressourcer, man har til rådighed i den akutte fase, og så er en korttidsordination af et BZ og/eller CP en mulighed. Ordinationen bør være mindste pakning, og der laves en aftale i nærmeste fremtid, hvor man kan afsætte noget mere tid. Der er undersøgelser, der

tyder på, at BZ har negativ indflydelse på psykoterapi og hermed sorgbearbejdelse, bl.a. derfor skal en behandling være kortvarig (20). Midlerne finder også anvendelse på sygehusene. For de fleste mennesker er det en brat omvæltning i deres liv pludselig at blive syge. Tankerne myldrer, og tilværelsen bliver uoverskuelig, alt imens man måske kæmper for sit liv. Indlæggelse foregår måske primært på en intensiv afdeling, hvor der er en verden og en aktivitet, der kræver lys. Der er mange fremmede lyde og regelmæssige procedurer, man ikke kan sove fra. Senere hen er indlæggelsen måske på en 4-sengsstue, hvor naboen snorker, og hvor lyden af raslende bækkener ikke er usædvanlig.

Der er således mange gode grunde til i en periode at anvende sovemedicin eller nervemedicin på sygehuset. Fra Norge er erfaringen, at over 30% af patienterne får sovemedicin på sygehusene, og at det ofte er her, misbruget starter (7).

ALKOHOLABSTINENSER

Efter vedvarende overforbrug af alkohol opstår abstinenser i forbindelse med pludseligt ophør eller nedsættelse af et overforbrug. Tilstanden er præget af ryssen, sveden, hjertebanken, uro, søvnløshed, hovedpine, kvalme og opkastninger. Der kan desuden være hallucinationer og delirium kan udvikles (21). I et Cochrane-review (22) summeres det, at BZ er mere effektive i behandlingen af alkoholabstinenser end placebo, men ikke bedre end så mange andre lægemidler.

Der er således mulighed for at erstatte BZ med f.eks. et barbiturat, men det bør indkalkuleres i overvejelserne, at f.eks. phenobarbital (Fenemal) anses for at være mere toksisk end et BZ samtidig med, at

det udskrives til en patient i krise. Almindeligvis vil man nok anse behandling med Fenemal for at være et sygehusanliggende.

DEPRESSIONER

En depression kan ofte være ledsaget af angstsymptomer. Ved indledning af depressionsbehandling med et antidepressiva kan det synes at være en fordel at supplere med et BZ. Et *cochrane-review* (23) opgør den evidensbaserede viden for denne kombination og konkluderer således: Der er hurtigere indsættende virkning og færre *drop out*. Den positive virkning spores i op til 4 uger. Det skal dog påpeges, at der er øget risiko for afhængighed, toleransudvikling og ulykker. Der er dog delte meninger om det hensigtsmæssige i denne sammensætning af den farmakologiske behandling (24–26). Sundhedsstyrelsen advarer direkte mod at anvende kombinationen ukritisk (25) (Fig. 3).

SKIZOFRENI

Skizofreni er en langvarig kronisk lidelse med en prævalens på ca. 1%. Man anser de gængse antipsykotika for at være effektive på sygdommens hovedsymptomer som f.eks. hallucination, men de har kun begrænset effekt på patienternes følelsesmæssige forstyrrelser. Derudover er der problemer med ekstrapyramidale symptomer (f.eks. muskelstivhed og rysten) samt kompliance. I et *Cochrane-review* (27), hvor man opgør den tilgængelige litteratur, er konklusionen: Der foreligger ikke evidens for at anvende BZ alene eller i kombination med antipsykotika til skizofreni. Den eneste evidensbaserede virkning, man fandt, var en kortvarig sederende effekt. Der foreligger en dansk opgørelse, der viser, at der er en overdødelighed, når stofferne kombineres (26).



Fig. 3. Sundhedsstyrelsen advarer mod kombinationen af antipsykotiske lægemidler og sove- eller nervemedicin, da der er en øget dødelighed blandt brugerne (25). Foto: Rasmus Kragh Jørgensen.

Bivirkninger

- Konfusion
- Svimmelhed
- Døsighed
- Faldtendens
- Hukommelsessvigt
- Psykisk afhængighed
- Fysisk afhængighed
- Rebound-effekt
- Følelsesmæssig afstumpethed
- Påvirket indlæring
- Påvirket hukommelse
- Påvirket motorik
- Påvirket evne til at føre et køretøj
- Pseudodemens

Fig. 4. De almindeligste bivirkninger ved anvendelse af benzodiazepiner og cyclopyrroloner.

AKUT PSYKOSE

Akut psykose, specielt med agitation og voldsom opførsel over for patienten selv eller mere udadrettet, kan kræve akut farmakologisk indgriben. Ofte bruges der et benzodiazepin. Behandlingen kan også bestå af et antipsykotika (28, 29). Der er ikke dokumenteret større forskelle i behandlingseffektiviteten, men der er rapporteret forskelle i bivirkningsprofilen, specielt når et af de ældre antipsykotika bruges i ren form. Her tænkes specielt på ekstrapyramidale symptomer (muskelstivhed og rysten). I Cochrane-review'et (29) anbefales yderligere undersøgelser, da området er videnskabeligt svagt funderet.

Konklusionen må blive, at den behandling, man vælger til akutte psykoser, beror på tradition og erfaring frem for evidens. Behandlingen skal give den nødvendige ro, til at man kan gå videre med sine diagnostiske overvejelser, udredning og behandling af den psykiske eller somatiske lidelse, der ligger til grund.

De positive virkninger aftager

Stoffernes søvnfremkaldende effekt aftager efter nogle få uger, og den angstdæmpende effekt aftager efter få måneder (3, 13, 14, 30, 31). Det vil sige, at man udsætter patienterne for en behandling, der har tabt langt den overvejende del af den tilsigtede positive virkning, og som samtidig har alvorlige både sociale og fysiske bivirkninger. Det, der fastholder patienterne i forbruget, er abstinenserne ved ophør med medicinen og en ukritisk holdning fra patienten og lægen til ordinationen (19). Området er i høj grad præget af vanetænkning og konservatisme (32).

Bivirkninger

Anvendelse af BZ og CP giver mulighed for udvikling af både fysisk og psykisk afhængighed samt udtalt tolerans (15, 33). Der skal således mere og mere til for at opnå den ønskede effekt.

Bivirkningerne er størst i begyndelsen. Der sker en gradvis tilvænning til stofferne, så den initiale meget massive effekt aftager noget (18). Der resterer i hele behandlingsperioden en reduktion i det intellektuelle funktionsniveau. Dette påvirker især indlæring og hukommelse. Patienterne oplever svimmelhed, døsighed og konfusion (15, 33). De bliver følelsesmæssigt afstumpede og deres motorik bliver dårlig med øget faldtendens (Fig. 4). Især ældre er udsat, da deres omsætning af visse af stofferne er nedsat, så der sker en ophobning af aktive metabolitter i kroppen (34).

Ældre, der indtager disse stoffer, har dobbelt så stor risiko for at falde og brække hoften, som ikkebrugere har. Det skal i denne forbindelse erindres om, at der er en dødelighed for denne gruppe

patienter på 20% det første år efter hoftebruddet (35–37). Personer, der indtager disse stoffer, har i gennemsnit samme sandsynlighed for trafikuheld, som biler med en alkoholpromille på 0,5. Denne sandsynlighed stiger dramatisk ved indtagelse af selv beskedne mængder alkohol (17, 38). Der er dog mellem de forskellige stoffer betydelige forskelle på hvor lang tid, den trafikfarlige virkning holder sig på et højt niveau (18).

Abstinenser

Tilvænnede patienter kan opleve abstinenser, når de ophører med stofferne. De mest almindelige er angivet i (Fig. 5) (39–42). Der er imidlertid også sjældnere ab-

Fig. 5. De registrerede abstinenssymptomer efter svarene i spørgeskemaundersøgelsen (39–42).

Abstinenssymptomer

- Uro
- Angst
- Søvnbesvær
- Sved
- Tremor
- Rastløshed

stinenssymptomer som f.eks. muskelkramper, paranoide vrangforestillinger, hovedpine, brænden i hænderne og svedeture (33, 43), men ingen af disse blev imidlertid beskrevet i en dansk kommune, hvor man intervererede over for skønsmæssig 800 brugere (41, 42).

Abstinenserne kan forekomme både

Generisk navn	Sammenlignelige doser, mg	Halveringstid, timer	Handelsnavn
Benzodiazepiner			
Alprazolam	0,5	12	Alprazolam, Alprox, Tafil
Bromazepam	3	15	Bromam, Lexotan
Chlordiazepoxid	10	72	Klopoxid, Risolid
Clobazam	10	40	Frisium
Clonazepam	2	40	Rivotril
Diazepam	5	72	Apozepam, Diazepam, Hexalid, Stesolid, Valaxona
Flunitrazepam	0,5	24	Flunipam, Flunitrazepam,
Lorazepam	1	12	Lorabenz, Temesta
Lormetazepam	1	10	Pronoctan, Noctamide
Nitrazepam	5	24	Apodorm, Mogadon, Nitrazepam, Pacisyn
Oxazepam	15	10	Alopam, Oxabenz, Oxapax
Triazolam	0,125	3	Halcion, Rilamir, Triazolam
Cyclopyrroloner			
Zaleplon	10	1–2	Sonata
Zolpidem	10	2	Nimadorm, Stilnoct, Zonoc, Zolpidem
Zopiclon	7,5	5	Imovane, Imozop, Imoclone, Zopiclone

Tabel 1. Angiver sammenlignelige doser for benzodiazepiner og cyclopyrroloner. Tabellen bruges til beregning af, hvilke nedtrappingsstrategi der skal bruges. Halveringstiden i plasma kan variere noget bl.a. på grund af alder (30,45).

under og efter behandlingen samt i nedtrapningsfasen. Der er patienter, der under behandlingen oplever abstinenser flere gange dagligt. Det er særlig hyppigt for patienter, der er i behandling med den del af lægemidlerne, der udskilles hurtigt fra kroppen (Tabel 1). På grund af dette er det nødvendigt i de fleste tilfælde med et omhyggeligt planlagt nedtrapningsforløb. På den anden side skal man også passe på ikke at lade aftrapningen forløbe i det uendelige, så man fastholder patienten i sygerollen og ikke får løst problemet.

Der kan udvikles et »efternedtrapningssyndrom«, hvor abstinenssymptomerne i vekslende grad fortsætter i flere år efter behandlingens afslutning (32). En måde at forebygge det på er at nedtrappe langsomt.

Praktisk vejledning og viden om aftrapning af BZ og CP kan fås ved at læse artiklen i næste nummer af Månedsskrift for Praktisk Lægegering

Økonomiske interessekonflikter:

Forfatteren modtager støtte fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelses pulje til studier og initiativer vedrørende lægemiddelrelaterede problemer, herunder *compliance*.

LITTERATUR

1. Roche. www.roche.com/home.html (2. februar 2008).
2. Lader M. History of benzodiazepine dependence. *J Subst Abuse Treat* 1991;8:53–9.
3. Srisurapanont M, Critchley J, Garner P et al. Interventions to reduce benzodiazepine prescribing (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 1. Art.no.: CD005172.
4. Stevnhøj AL. Husmorpillen på den sorte liste. *Ugeskr Læger* 2004;166:668.

12. Referenceprogram for angstlidelser hos voksne. Sundhedsstyrelsen, 2007. www.sst.dk (8. marts 2008).
14. Gerlach J. Søvn. 1. udgave. København: PsykiatriFonden, 2005.
17. McGwin G Jr, Sims RV, Pulley L et al. Relations among chronic medical conditions, medications, and automobile crashes in the elderly: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2000;152:424–31.
20. Hansen CF. Virker antiterapeutisk. *Sygeplejersken* nr. 28, 1996. www.benzoinfo.dk (8. marts 2008).
21. Bertensen A, Jørgensen OS. *Psykisk Ordbog*. København: Hans Reitzels Forlag a/s, 2000.
22. Ntais C, Pakos E, Kyzas P et al. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane database Syst Rev* 2005, Issue 3. Art.no.:CD005063.
23. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT et al. Antidepressants plus benzodiazepines for major depression. *Cochrane database Syst Rev* 2001, Issue 4. Art.no.:CD001026.
33. Ashton CH. Benzodiazepines: How they work and how to withdraw. *The Ashton manual*. aug. 2002. www.benzo.org.uk/manual/index.htm (2. februar 2008).
37. Cumming R, le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people. *CNS Drugs* 2003;17:825–37.
40. Jørgensen VRK, Toft BS, Fogh MS. Reducing the use of benzodiazepines and cyclopyrrolones in clinical practice. *Pharm Pract* 2006;4:74–8.
42. Jørgensen VRK. Benzodiazepin og cyclopyrrolon reduction i praksis: En undersøgelse fra en dansk kommune. *Læge Magasinet* 2007;9:16–23.
44. Jørgensen VRK. Benzodiazepinordination! Husk afslutningen. *Månedsskr Prakt Lægegering* 2007;85:1177–81.
45. *Medicin.dk* 2008. Infomatum.

Fuldstændig litteraturliste kan rekvireres hos forfatteren.