

# **Benzodiazepiner – Læge-Helse 2002**

## **1. benzodiazepiner som stofgruppe**

Mennesker har altid søgt lindring for en problematisk hverdag, og ofte søges den hurtige flugt ved hjælp af kemi under en eller anden form. I vores del af verden ligger alkohol på en suveræn førsteplads, og indtil moderne tid har andre stoffer har været sjældne og forbeholdt de få.

Benzodiazepinet Librium (chlordiazepoxid) blev syntetiseret af Leo Sternbach i Rochelaboratorierne 1954, og blev introduceret af firmaet i starten af 1960'erne. Succesen var næsten øjeblikkelig. Med introduktionen af Mother's Little Helper, Valium (diazepam), i 1963 cementeredes succesen, og der blev herefter løbende frigivet en serie benzodiazepiner. Af de mere kendte er Mogadon (1965) og Rohypnol (1975). I 40 år har benzodiazepiner solgt godt (mere end \_ milliard kroner i 2001 svarende til mere end 101 millioner DDD); dette på trods af en stadig større viden om risikoen ved brugen og på trods af skrappe officielle anbefalinger for anvendelse.

### *farmakokinetik og virkningsmåde*

Benzodiazepiner er fedtopløselige og absorberes derfor næsten fuldstændigt fra mave-tarmkanalen og passerer let blod-hjernebarrieren. Benzodiazepiners absorptions-hastighed er forskellig og medvirker til forskellig virkningsprofil.  $T_{max}$  (tiden til maksimal plasmakoncentration) varierer mellem 1 time for diazepam, over 2 timer for chlordiazepoxid til 3 timer for estazolam (Domnamid).

Enkelte benzodiazepiner (diazepam, flunitrazepam, nitrazepam og lormetazepam) har en betydende redistributionsfase. Det kan være en fordel ved medicinering, for eksempel for at fremkalde søvn, men fremmer afhængighedsudvikling, idet de fleste mærker en øget rusvirkning. De foretrukne benzodiazepiner blandt misbrugere er da også diazepam og flunitrazepam.

Benzodiazepiner virker i CNS via benzodiazepinreceptorerne, som er lokaliseret til GABA<sub>A</sub>-receptor-chloridionkanal-komplekset. GABA receptoren står for hovedparten af den inhibitoriske aktivitet i CNS, og denne påvirkes ud over af benzodiazepin også af alkohol. Dette forklarer den hurtige udvikling af krydsafhængighed og tolerance. For nærmere omtale af den neurokemiske funktion henvises til ref. 1, 2 og 3.

## **2. Brug af benzodiazepiner og udviklingen af forbruget i Danmark:**

Brugen af benzodiazepiner er omdiskuteret verden over. Dette afspejles også i de anbefalinger der ligger i lægemiddelkataloget (1), overfor de forholdsvis strenge ordinationsgrænser der findes i det gældende cirkulære fra sundhedsstyrelsen (3):

Sundhedsstyrelsens anbefaling:

”Benzodiazepiner bør så vidt muligt ordineres til korte behandlingsforløb. Når der er tale om anxiolytisk behandling, bør man stræbe efter en behandlingsperiode på ikke over 4 uger.”

- og ved søvnproblemer:

”Anvendelsen bør altid begrænses til de svære, invaliderende tilfælde af søvnløshed, som belaster patienten alvorligt. Sovemidlerne bør kun bruges i 1-2 uger.” (egen understregning)

I lægemiddelkataloget anbefales benzodiazepiner til (udsnit):

”Angsttilstande, specielt generaliseret angst, søvnforstyrrelser, akut, situationsbetinget og stress-relateret angst, Ikke-psykotiske tilstande med somatiseringstendens, korttidsbehandling af søvnforstyrrelser, skizofreni og skizotypiske sindslidelser som supplement til og delvis erstatning for en behandling med antipsykotika, andre

psykotiske tilstande, agiterede depressioner og paranoide psykoser, hvor der er behov for en uspecifik dæmpning af angst og uro, Somatisk for akutte kramper, epilepsi/status epilepticus, muskelspasmer, præanæstesi, abstinensstilstande og delir.

Problemer kan opstå, når flere lægelige systemer med forskellig holdning til brug af benzodiazepiner arbejder med patienten. Her kan opstå polyfarmaci, inkluderende en eller flere benzodiazepiner (9). Hertil kommer ofte patientkrav om fortsat udskrivning som følge af den hurtige afhængighedsudvikling.

Forbruget af benzodiazepiner er særligt stort blandt pensionister, personer med lav uddannelsesstatus, fraskilte, enlige samt plejehjemsboere, psykisk syge og mennesker med blandet alkohol- og stofmisbrug.

Blandt børn er forbruget i aldersgruppen 5-19 årige øget med 50 % i de seneste 4 år. En undersøgelse af psykofarmakaforbruget (4) viser, at i grupperne "sovemidler og beroligende midler" og "angstdæmpende midler" var det et mindre antal børn, der gav anledning til størstedelen af forbruget. Således stod 20 % af børnene i hver af disse grupper for ca. 80 % af forbruget. Muligvis udskrives stigende doser til denne gruppe børn på grund af stigende tolerance og afhængighed.

Nye mennesker ender hvert år i afhængighed af benzodiazepiner som følge af medicinering. Det kan diskuteres, om man skal kalde dette misbrug eller fejlmedicinering, eller om man må acceptere, at en del mennesker har brug for benzodiazepiner for at kunne fungere i samfundet. Jeg må blot konstatere, at der for en andel af de medicinerede fremkommer u hensigtsmæssige og ofte invaliderende bivirkninger efter en periode på måneder til år. Denne gruppe bør afgiftes for benzodiazepiner.

## **2. Benzobivirkninger:**

Bivirkningerne er initialt få og oftest en del af den ønskede behandlingseffekt, nemlig en beroligende alkoholruslignende virkning: døsighed, træthed, motorisk træghed og svimmelhed. Ved høje doser ses muskelsvaghed, svigtende muskelkoordination og evt. ataksi.

Udvikling af bivirkninger ved langtidsbehandling opstår snigende. Der er en vis lighed med den smerteudvikling, man ser hos analgetika-"afhængige"; nemlig at bivirkningerne svarer til de symptomer, der initialt skulle behandles. Som eksempel på forværring af patientens grundmorbus ses remission og forværring af angsttilstande. Dette kan føre til øget medicinering. Hyppige bivirkninger er desuden nedsat initiativ, apati, hurtig- og generel udtrætning og depression og emotionel afstumpning.

Der er i tidens løb samlet lange lister over patientrapporterede bivirkninger (6,7). Lister, der indeholdes i de officielle bivirkningsoversigters mere overordnede systematik, men som i hverdagen kan skærpe opmærksomheden og medvirke til motivation af patienten for medicinskift.

## **3. Specielle problemer i almen praksis og specielle problemer i forhold til misbrugsbehandling –**

Betegnelserne misbrug og afhængighed anvendes ofte i flæng, men kan opfattes meget forskelligt. Afhængighed kan defineres som forholdet imellem en substans og en menneskelig organisme, mens misbrug kan defineres som forholdet mellem et menneske og dets sociale omverden. Der findes altså ikke misbrug uden en social kontekst. Benzodiazepinafhængige har ofte udviklet afhængighed og bivirkninger på baggrund af et lægeordineret stof. Det fører derfor ofte til vrede og en følelse af at være mistænkeliggjort hos patienter, hvis man betegner

deres stofafhængighed som misbrug. Det er ikke er det bedste udgangspunkt for en langvarig afgiftningsprocedure. En vigtig faktor i et succesfuldt afgiftningsforløb er, at patient og læge har en gensidig overenskomst. Patienten må have en klar fornemmelse af, at afgiftning/behandling er mulig trods multiple symptomer og trods mange års medicinering

Hos misbrugere i gængs forstand ses benzodiazepinmisbrug oftest kombineret med misbrug af opioider, alkohol eller andet, og benzodiazepiner bruges til at modificere rusen, eller hvis der ikke kan skaffes andet. Benzodiazepinafgiftning af denne gruppe er en specialopgave, men en tæt kontakt mellem behandlende- og praktiserende læge er central, da det er vigtigt at kontrollere alle kilder til medicinering.

#### 4. Praktiske behandlingsforslag når afhængigheden er opstået

Ved medicinering ud over et par uger opstår afhængighed og toleranceudvikling. Hastigheden afhænger af den enkeltes neurobiologiske- og genetiske forhold, psykiske stabilitet og tidligere eller bestående misbrug (Bestående misbrug hører til kontraindikationerne for behandling med benzodiazepiner ud over alkoholafgiftnings-proceduren). Ca. 75 % af de benzodiazepinafhængige kan gennemgå en afgiftning i almen praksis, hvis proceduren tilrettelægges grundigt. Gennemførelse kræver naturligvis viden hos den praktiserende læge om stoffernes farmakologi og den typiske symptomudvikling under afgiftningen for at kunne præsentere en sammenhængende sygdoms- og behandlingsmodel. Ikke mindst kræver det vedholdenhed og en god initial patient-"kontrakt".

Hos 25-30 % af de afhængige ses såkaldt senabstinenssyndrom med multiple psykosomatiske, sansemæssige og kognitive forstyrrelser Afgiftning er i disse tilfælde ofte en specialistopgave.

Nedenstående procedureforslag bygger på litteraturens anbefalinger samt egne erfaringer gennem 5 års behandling af ofte svært afhængige blandingsmisbrugere.

##### *a. Praktisk gennemførelse:*

1. Beslutningen. Det er af yderste vigtighed, at det er aftalt fra begyndelsen, hvad der egentlig behandles, og at patienten er sikker på at blive hørt når der senere opstår symptomer. Således undgås ophedede diskussioner, når patienten føler abstinenssymptomer, og man kan i stedet for at diskutere *om* der er symptomer handle på dem.
2. Evaluering af afhængighedsstatus. For eksempel
  - hvordan er forbrugsmønstret (samles medicinen i 1 dosering eller flere, er der forbrug af alkohol og eller opioider, hvorfor?, hvor meget?)
  - er patienten motiveret for afgiftning
  - er patienten bevidst om gener af medicinen etc.Rent praktisk kan anbefales en initialfase med stabilisering i medicin og støttemedicin samt evt. skift i benzodiazepintype. Der saneres i alkohol- og andet stofbrug – og der etableres en fast konsultationsrytme. Her kan klinikpersonalet være en stor ressource med hensyn til støttende patientkontakter. Denne fase kan vare dage til måneder og føre nærmere til en endelig vurdering af, om afgiftningen skal foretages ambulant, under indlæggelse eller som kombination af disse.
3. Påbegyndelse af afgiftningsfasen.
  - ved korttidsvirkende benzodiazepiner er nedtrapning på det stof der er medicineret med ikke anbefalelsesværdigt, idet der sker for store fluktuationer i døgnets løb. Det anbefales derfor at skifte til enten diazepam eller chlordiazepoxid med lang T<sub>1/2</sub>. Jeg har personligt benyttet chlordiazepoxid, som er uden betydende fordelingsfase, frem for diazepam, da patienten ikke bør føle rus i afgiftningsperioden. Endvidere er der en

mindre sedation. Skiftet bør ske langsomt over uger i ækvipotente doser, men under forholdsvis tæt supervision.

-Støttemedicin inddrages om nødvendigt og er teoretisk baseret i at der under afgiftningen sker en sænkning af krampeberedskabet og sansemæssigt overload. På grund af den manglende hæmning af CNS gives ved uro, passende antiepileptikum. Oftest anbefales tegretol, men jeg har benyttet *gabapentin* (på grund af lav hepatisk toxicitet) i stigende dosering under afgiftningsproceduren under monitorering af psykosomatisk uro. Hertil er givet *bupiron* op til 30mg daglig ved angstsymptomer. Herudover gives snarest og senest ved angst- og eller depressive symptomer et *SSRI antidepressivum* i passende dosering. Denne medicinering skal som hovedregel fortsætte under hele afgiftningsproceduren og herefter aftrappes under symptommonitorering. I kortere perioder kan et antipsykotikum – helst af nyere tilsnit være passende for at dæmpe submaniske tilstande, tankemylder og angstgennembrud. For eksempel Olanzapin 5mg stigende til 10-15 mg daglig.

-Inddragelse af andre faggrupper / praksissygeplejerske må ses som en absolut nødvendighed hvis antallet af aftrapninger overstiger mere end blot et par stykker. En passende procedure kunne være lægelige samtaler med optimering af medicinering ca. hver 14. dag og samtaler derudover efter individuel aftale hos klinikpersonale, som videre visiterer ved behov. Det er vigtigt, at patienten forstår behovet for livsstilsændringer og sygeplejerspersonale har en stor mission som rådgivere og støttepersoner. Tiden er en stor faktor i forløbet. Der bør efter stabiliseringsperioden fastlægges en aftrapningsplan men denne skal være fleksibel således at der kan tages højde for evt. tilbageslag. Til gengæld bør den fastlagte aftrapning ikke forceres, selvom det i en periode ser bedre ud end forventet.

Det vigtigste i hele forløbet ligger i at mobilisere patientens egne ressourcer og være til stede med forklaringsmodeller, når der opstår nye symptomer.

Det er med bevidstheden om at der er stor belastning af almen praksis i disse år, at dette er skrevet. En af de i hverdagen mest belastende patientgrupper er afhængige som søger læge i forklaring på en skov af symptomer og mangler forklaringer på hvorfor de har disse symptomer. Uddannelse af klinikpersonale må være en uomgængelig faktor for at reducere belastningen af den enkelte praktiserende læge i denne sammenhæng.

## Referencer

- (1) **Lægemiddelkataloget**, [www.lk-online.dk](http://www.lk-online.dk)
- (2) **Substance Abuse – a comprehensive textbook**, Joyce H. Lowinson (Editor), Lippincott, Williams & Wilkins; 3rd edition (January 15, 1997), ISBN: 0683181793
- (3) **De biologiska mekanismerna bakom beroende af alkohol**, Christer Alling, Ugeskrift for Læger 1999; 50 6912-6917
- (4) **Cirkulære om ordination af afhængighedsskabende lægemidler, CIR nr 184 af 12/12/1995** (Gældende). Lovgivning som forskriften vedrører: LBK Nr. 632 af 20/07/1995
- (5) **Børns og unges forbrug af psykofarmaka, psykostimulantia og antidepressiva i 1997-1998**  
<http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/statistik/forbrugsanalyser/psyko.asp>
- (6) **Lægemiddelstatistik - Køn og alder, 1997-2001**, Salg af receptordinerede lægemidler til enkeltpersoner i den primære sundhedssektor for hele landet.  
[http://www.produktresume.dk/docushare/dscgi/admin.py/Get/File-17160/Hele\\_landet.xls](http://www.produktresume.dk/docushare/dscgi/admin.py/Get/File-17160/Hele_landet.xls)
- (7) **Benzodiazepines – How they work & How to withdraw**, C. Heather Ashton, Emeritus Professor of Clinical Psychopharmacology at the University of Newcastle upon Tyne, England, monografi, eget forlag kan bestilles på.  
<http://www.benzo.org.uk/bzmono.htm> eller  
<http://www.benzoinfo.dk/bog/ashton-dk.htm> (dansk version)
- (8) **Benzodiazepine Addiction, Withdrawal & Recovery**  
<http://www.benzo.org.uk>
- (9) **Information til brugere af benzodiazepiner**  
<http://www.benzoinfo.dk>
- (10) **Praktisk lægemiddel information 15. årg. Nr. 11 1998**, Institut for Rationel Farmakoterapi.  
<http://www.irf.dk/download/pdf/11pli98.pdf>