

Benzodiazepiner har fortsat en plads i moderne psykiatrisk behandling

Martin Balslev Jørgensen¹, Poul Videbech² & Merete Osler³

STATUSARTIKEL

1) Psykiatrisk Center København – Region Hovedstadens Psykiatri
2) Psykiatrisk Center Glostrup – Region Hovedstadens Psykiatri
3) Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed, Center for Sundhed, Rigshospitalet-Glostrup

Ugeskr Læger
2017;179:V04170274

De første benzodiazepiner (BZ) blev registreret som lægemidler i 1960 i Danmark. Indikationerne er som den gang søvnbesvær, akut situationsbetinget angst og som akut behandling eller tillægsbehandling ved angsttilstande, psykoser, depression og mani [1]. Desuden bruges BZ ved alkoholabstinensstilstande, feberkramper og epilepsi og som præmedicin ved kirurgiske procedurer, som denne statusartikel ikke omhandler. I løbet af få år afløste BZ de tidligere anvendte mere toksiske stoffer som barbiturater, chloralhydrat og mebroamat, men der udviklede sig hurtigt konsensus om, at der manglede dokumentation for effekten af længevarende behandling med BZ [1, 2]. Som ved de ældre anxiolytika sås desuden toleransudvikling, psykisk eller fysisk afhængighed samt abstinenssymptomer ved ophør og misbrug. Dette har medført en mangeårig international bekymring over det, der opfattedes som et relativt stort forbrug i befolkningen [1, 3]. Specielt efter fremkomsten af selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI) og serotonin- og noradrenalinoptagelseshæmmere til behandling af angstlidelser har myndighederne gennemført en række tiltag med det formål at begrænse forbruget. Dette er bl.a. sket ved stramning af de officielle retningslinjer, hvori det understreges, at BZ kun bør bruges kortvarigt – dvs. 2-4 uger – samt ved at begrænse retten til at føre motorkøretøj for patienter, som er i BZ-behandling [1]. Dette er, som det fremgår af **Figur 1** og [4], associeret til et betydeligt fald i forbruget. På den baggrund vil vi i denne artikel resu-

mere og perspektivere den nuværende viden om BZ's gavnlige og skadelige virkninger.

UDVIKLING I FORBRUG I DE SENERE ÅR

I 2016 var der i Danmark hhv. 136.450 (2,4%) og 24.063 (0,4%) voksne, som indløste mindst én recept på et BZ-præparat ordineret enten som anxiolytikum eller hypnotikum (www.medstat.dk). Ifølge en analyse fra 2012 er kun en mindre del af disse receptindløserne i daglig behandling [4]. Andelen af voksne, som får ordineret BZ, stiger med alderen (**Figur 2**), men andelen er faldet i de seneste årtier i alle aldersgrupper (**Figur 1** og **Figur 2**) i både primær- og sekundærsektoren og for samtlige præparat typer. Det er især ordinationer af de langtidsvirkende stoffer, f.eks. diazepam, som er reduceret, ligesom der bliver færre, som har et stort eller langvarigt forbrug [4]. BZ udgør fortsat hovedparten (95%) af samtlige solgte mængder (definerede døgn-doser) anxiolytika, men under 10% af hypnotikasalget, hvor BZ-lignende stoffer (f.eks. zolpidem) og melatoninagonister nu er mere dominerende (hhv. 66% og 10% mod tidligere 50% og 0%) (**Figur 1**). Andelen af indbyggere (**Figur 1A** og **Figur 2**), som får ordineret BZ er lavere i Danmark end i andre vesteuropæiske lande [5-7], USA [8] og Canada [9]. I disse lande ligger prævalensen af BZ-brug på mellem 5% i USA [8] og 9% i Schweiz [6], og forbruget er ikke reduceret i samme omfang som i Danmark.

ANVENDELSE VED FORSKELLIGE TILSTANDE

Primære angstlidelser

Den primære behandling af angstlidelserne er kognitiv adfærdsterapi (KAT) [10], som i svære tilfælde kombineres med psykofarmakologisk behandling primært med antidepressiva. BZ ordineres især ved panikangst og generaliseret angst, men er også virksomme ved andre angsttilstande. De anbefales ikke som førstevalg, og if. de fleste vejledninger må eventuel behandling ikke strække sig over fire (og op til otte) uger pga. risikoen for toleransudvikling, abstinenssymptomer og kognitive bivirkninger. Imidlertid har de fleste angstlidelser en meget længere varighed, og effekten af KAT og antidepressiva er i en del tilfælde utilstrækkelig [11]. Selvom det anføres, at der mangler dokumentation for

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Benzodiazepiner er nyttige til behandling af angst på tværs af psykiatriske lidelser, men nytten deraf begrænses af risiko for toleransudvikling, afhængighed, abstinensproblematik og kognitive bivirkninger.
- ▶ Resultaterne af epidemiologiske og andre undersøgelser tyder på, at brugen af benzodiazepiner øger risikoen for demens, ulykker, sygdom og død, men disse undersøgelser er begrænset af problemer med konfounding. Desuden udvikler ikke alle patienter tolerans for den anxiolytiske effekt, som i de enkelte eksisterende langtidsstudier viser sig at være vedvarende.
- ▶ Selvom benzodiazepiner ikke er førstevalg som langtidsstrategi, kan de være nødvendige i udvalgte tilfælde efter nøje overvejelse og rådgivning til patienten om brugen.

anxiolytisk effekt ved længerevarende behandling [12], viser de få langtidsstudier, der er lavet, faktisk ikke op-hør af den anxiolytiske effekt [13, 14]. Der savnes såle-des i høj grad en afvejning af størrelsesforholdet mel-lem antallet af de relativt få patienter, der udvikler et uhensigtsmæssigt forbrug, og antallet af patienter, som har en angstproblematik og har god hjælp af BZ.

Angst og søvnforstyrrelser ved andre psykiske lidelser

Antipsykotiske farmaka er farmakologisk førstevalgs-behandling ved skizofreni og andre psykotiske lidelser, men BZ kan anvendes ved søvnforstyrrelser, angst og urotilstande – specielt ved akut psykose eller i en obser-vationsperiode, hvor patienten ikke er tilstrækkeligt udredt og diagnosticeret [15]. Som ved primære angst-tilstande er der dårlig dokumentation for effekt på læn-gere sigt, men det er almindelig accepteret, at de kan bruges ved skizotypiske sindslidelser som supplement til behandling med antipsykotika, især hvor der forelig-ger angst, uro og spænding, evt. akatysi. BZ er især ef-fektive ved katatone symptomer.

Angst er meget hyppigt et problem ved bipolar li-delse og unipolar depression og for begge lidelser forbundet med en dårligere prognose og øget risiko for selvmord [16]. Trods dette er langtidsbrug af BZ ikke særlig godt undersøgt, men hyppigt anvendt. Clona-zepam er virksomt ved mani som adjuverende behandling [17]. Ved depression forekommer angst og søvnløshed også meget hyppigt, særligt i starten af be-handlingen. Principielt kan sederende antidepressiva vælges – og gives til natten, men i mange tilfælde vil en mere hensigtsmæssig tilgang være at supplere den anti-depressive behandling med BZ f.eks. i de første par uger, indtil depressionen er i bedring [18].

Søvnforstyrrelser

Som ved angstindikationen advares mod brug af BZ, og hvis det anvendes, bør det kun være i kort tid [1]. Imid-ler tid varer de fleste søvnlidelser i længere tid [19], psykoterapi virker ikke på alle, og resultaterne af de få studier, der rent faktisk har fulgt patienterne i længere tid, tyder på en varig effekt (se f.eks. [20]).

FARMAKOLOGISKE ALTERNATIVER TIL BENZODIAZEPINER

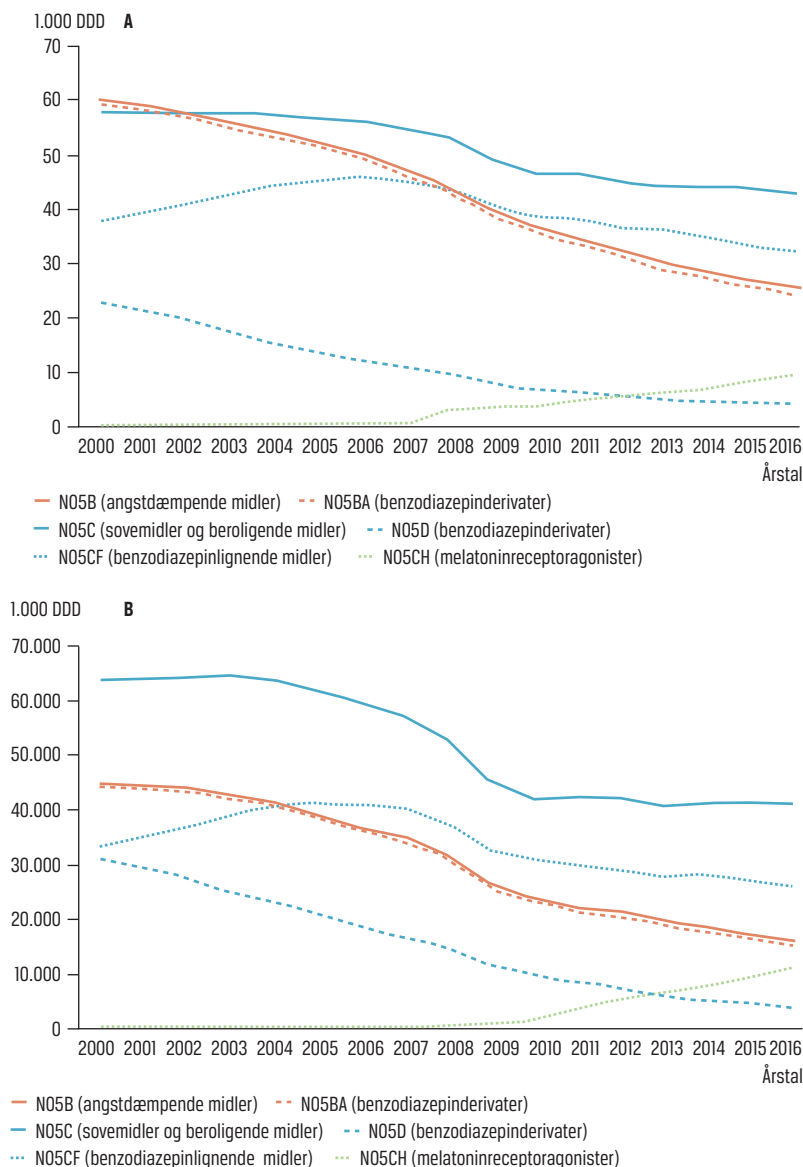
Pga. de nævnte restriktioner på BZ-ordinationerne er læger begyndt at anvende en række andre præparater, som imidlertid også medfører potentielle problemer. F.eks. er forbruget af lavdosis quetiapin vokset betyde-ligt. Dette stof, som er et sederende antipsykotikum, medfører imidlertid metaboliske bivirkninger, vægtøg-ning og risiko for hjertepåvirkning og irreversible neu-rologiske bivirkninger [15]. Antihistaminer anvendes i begrænset omfang også mod angst og insomni, men

disse har også mange bivirkninger og toleransudvik-ling. En anden mulighed, som er opstået for få år siden, er stoffet pregabalin, som er registreret til anvendelse mod generaliseret angst, men som også bruges på bred indikation. Dette stof kan til nogle patienter bruges som alternativ til BZ, men har også bivirkninger som svimmelhed og dagsedation og har ligeledes et mis-brugspotentiale [21]. Karakteristisk foreligger der ikke *head to head*-studier over for BZ-behandling af langtids-effekt. Som tidligere nævnt har BZ-lignende stoffer ef-terhånden fortrængt brugen af BZ som hypnotika [4], og i stigende grad forsøges der med melatonin, som dog har begrænset klinisk effekt [22].



FIGUR 1

Salg af anxiolytika og hypnotika i Danmark 2000-2016. A. Antal personer pr. 1.000, som har indløst mindst én recept. B. Det samlede salg i 1.000 definerede døgndoser (DDD).



TABEL 1

Oversigt over resultater fra metaanalyser og review, hvor man har undersøgt sammenhængen mellem benzodiazepiner (selvrapporteret eller fra receptdatabaser), dødelighed, specifikke sygdomme og ulykker.

Helbredsmål	Studie: type, design, reference	Sammenhæng: OR, mean (95% KI), spændvidde (gennemsnit)	Kommentar vedr. sammenhæng
Død, alle årsager	Metaanalyse 25 kohortestudier vedr. anxiolytika og hypnotika Heraf 8 specifikt BZ [23]	OR _{alle} = 1,43 (1,12-1,84) OR _{BZ} = 1,60 (1,03-2,49)	Kan skyldes residualkonfounding
Trafikulykker	Review 7 kohorte- og 15 case-kontrol-studier vedr. anxiolytika og hypnotika Heraf 16 inkl. eller specifikt BZ [28] ^a	Stor variation i risikoestimer: 0- > 3,00	Kan skyldes residualkonfounding Tilsvarende ses for andre anxiolytika/hypnotika, antipsykotika og antidepressiva
Faldulykker	Metaanalyse 7 tværsnits-, 5 case-kontrol- og 10 kohortestudier Heraf 12 inkl. eller specifikt BZ [29]	OR _{BZ} = 1,60 (1,46-1,75)	Kan skyldes residualkonfounding Tilsvarende ses for andre anxiolytika/hypnotika, antipsykotika og antidepressiva
Demens	Review 3 kohorte- og 7 case-kontrol-studier [27]	Risikoestimat: 1,5-2,0	Kan skyldes residualkonfounding
Reduceret kognitiv funktion	Metaanalyse 13 tværsnits-/case-kontrol-studier [26]	BZ-brugere har lavere score i kognitiv funktion i 1-34 [10] år, SD: ± 0,25	Retning ikke belyst Kan skyldes residualkonfounding
Cancer	Metaanalyse 18 case-kontrol- og 4 kohortestudier [25]	OR _{BZ} = 1,19 (1,16-1,21)	Kan skyldes residualkonfounding I studier med justering for komorbiditet og livsstil: ingen

alle = alle typer anxiolytika og hypnotika; BZ = benzodiazepiner; KI = konfidensinterval; OR = *pooled* oddsratio; SD = standardafvigelse.

a) Nogle kohorte- og case-kontrol-studier publiceret efter 2009 inkluderer også andre anxiolytika/hypnotika, antipsykotika og antidepressiva.

RISICI VED BENZODIAZEPINER

Brug af BZ er i psykiatriske patientpopulationer og i almindelighed [23] (Tabel 1) forbundet med en øget dødelighed. Sammenhængen ses for død af alle og specifikke årsager som f.eks. hjerte-kar- og nyresygdomme, diabetes og cancer ([24, 25] og Tabel 1). Men de foreliggende studier har flere begrænsninger, og det kan diskuteres, om sammenhængen er kausal eller skyldes selektion. Således ses overdødelighed også for årsager uden plausibel biologisk mekanisme f.eks. nyresygdomme og især ved behandling i månederne umiddelbart før dødsfaldet [24]. Det tyder på, at resultaterne afspejler, at der ikke er taget hensyn til konfounding fra de komorbide sygdomme og tilstande, som er årsag til behandling med BZ, såsom insomni, depression og angst, der også er forbundet med øget mortalitet [16].

BZ er i flere observationelle studier også fundet at være forbundet med øget risiko for motortrafik- og faldulykker samt med reduceret kognitiv funktion, demens og cancer ([25-29] og Tabel 1). For trafik- og faldulykker har sammenhængen været relativ konsistent og er sat i forbindelse med den sederende effekt af BZ. Men selv hvis sammenhængen er kausal, vil man kun forebygge få trafikulykker ved at reducere forbruget af BZ, fordi ulykkesrisikoen modsat faldulykker er lille blandt de ældre, som er den gruppe, der mest anvender BZ.

Sammenhængene med demens, kognitiv reduktion og cancer har været mere inkonsistente (Tabel 1).

Evidensen bygger fortrinsvis på case-kontrol-studier, som også er begrænset af problemer med informationsbias og konfounding. Så det er vanskeligt at vurdere, om det er BZ eller den tilstand, som behandles, der bidrager til de nævnte sammenhænge. Yderligere er en række andre lægemidler, som også anvendes til behandling af angst, søvnproblemer og depression (f.eks. zolpidem, melatonin, tricykliske antidepressiva og SSRI), ligeledes associeret med en øget risiko for et eller flere af ovenstående helbredsudfald [28].

KONKLUSION

Der er enighed om, at BZ-behandling udviser gunstige effekter på kort sigt ved en række lidelser, samt at der hos nogle patienter udvikles tolerans og abstinenssymptomer ved ophør. Den almindelige anbefaling af KAT og behandling med antidepressiva som førstevalg ved angstlidelser synes også at være velbegrundet. Derimod er antagelsen, at længerevarende behandling hos alle patienter er uhensigtsmæssig og forbundet med ophør af effekt, udokumenteret, ligesom det ofte fremførte argument om stoffernes farlighed hviler på studier med betydelige begrænsninger, især konfounding fra de komorbide symptomer og sygdomme.

Det forhold, at man med held kan udtrappe nogle patienter af BZ-behandling, indikerer ikke, at alle ville have gavn af en sådan udtræpning. Myndighedernes restriktioner har bl.a. manifesteret sig i, at f.eks. 0,5 mg alprazolam dagligt mod angst ikke er foreneligt med det at have kørekort – hvorimod 5 mg clonazepam mod

epilepsi ikke er hindring for dette [1]. De seneste opgørelser viser, at mindre end én ud af hundrede voksne i Danmark har et årsforbrug, som er større end svarende til døgn dosis [4]. Langt de fleste patienter må således antages at anvende disse stoffer hensigtsmæssigt. Hertil kommer, at udbuddet af relevante veldokumenterede psykoterapeutiske tilbud til patienter med angst og søvnforstyrrelser i Danmark er meget sparsomt. Restriktioner og kontrol har i Danmark været meget effektive i reduktion af forbruget af BZ. Man kunne sandsynligvis nedbringe BZ-forbruget yderligere ved at udfolde og finansiere de effektive psykoterapeutiske behandlinger langt mere generøst, end det er tilfældet i dag. Dog vil der være en del patienter, hvis angst kun kan lindres af BZ over længere tid. Det kræver så ikke blot formaninger, men en ordentlig afvejning individuelt tilpasset rådgivning af patienten [30].

SUMMARY

Martin Balslev Jørgensen, Poul Videbech & Merete Osler:
Benzodiazepines still play a role in modern psychiatric therapy
Ugeskr Læger 2017;179:Vo4170274

Benzodiazepines (BZ) are widely used for anxiety across psychiatric diagnoses, but for the last decades regulation has been increasingly tight due to problems with tolerance, addiction, withdrawal symptoms and cognitive side effects. Some guidelines claim that BZ only work for few weeks, and that BZ cause traffic accidents, increased mortality and dementia. In Denmark, the use of BZ has been substantially reduced. In this article, it is argued that not all patients habituate, that most of the epidemiological findings are hampered by confounding, and that there still is a role for long-term use of BZ in the treatment of anxiety.

KORRESPONDANCE: Martin Balslev Jørgensen.
E-mail: martin.balslev.joergensen@regionh.dk

ANTAGET: 13. juli 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 4. september 2017

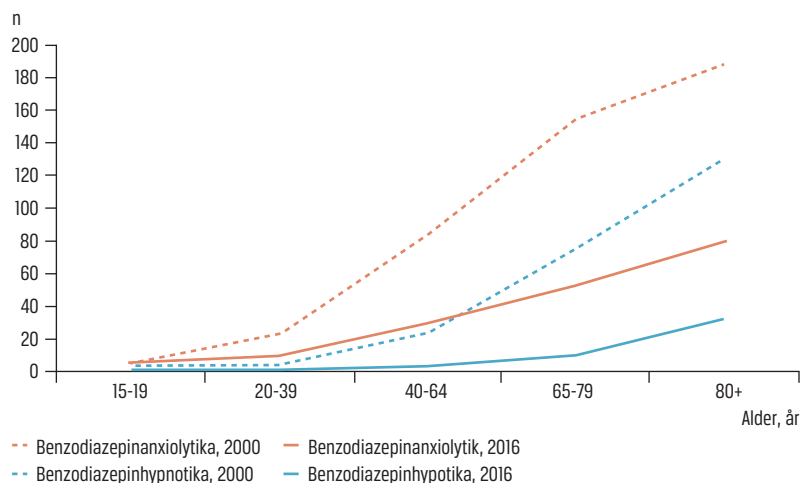
INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler. Sundhedsstyrelsen, 2013.
2. Lader M. History of benzodiazepine dependence. *J Subst Abuse Treat* 1991;8:53-9.
3. Moore N, Pariente A, Begaud B. Why are benzodiazepines not yet controlled substances? *JAMA Psychiatry* 2015;72:110-1.
4. Johansen HL. Fup og fakta om danskernes brug af sovemedicin og beroligende midler. www.ssi.dk/Aktuelt/Nyheder/2012/2012_9_beroligende%20midler.aspx (3. aug 2017).
5. Kjosavik SR, Ruths S, Hunskaar S. Psychotropic drug use in the Norwegian general population in 2005: data from the Norwegian Prescription Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:572-8.
6. Petitjean S, Ladewig D, Meier CR et al. Benzodiazepine prescribing to the Swiss adult population: results from a national survey of community pharmacies. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:292-8.
7. Sonnenberg CM, Bierman EJ, Deeg DJ et al. Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012;47:293-301.
8. Olsson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015;72:136-42.
9. Murphy Y, Wilson E, Goldner EM et al. Benzodiazepine use, misuse, and harm at the population level in Canada: a comprehensive narrative re-

FIGUR 2

Antal personer, som har indløst mindst en recept på et benzodiazepin pr. 1.000 indbyggere fordelt på alder i Danmark i 2000 og 2016.



- view of data and developments since 1995. *Clin Drug Investig* 2016;36:519-30.
10. Referenceprogram for angstlidelser hos voksne. Sundhedsstyrelsen, 2007.
 11. Campbell-Sills L, Roy-Byrne PP, Craske MG et al. Improving outcomes for patients with medication-resistant anxiety: effects of collaborative care with cognitive behavioral therapy. *Depress Anxiety* 2016;33:1099-106.
 12. Behandling af ångestsyndrom. En systematisk litteraturoversigt vol. 1 og 2. SBU - Statens beredning for medicinsk utvärdering, 2005.
 13. Nardi AE, Freire RC, Mochcovitch MD et al. A randomized, naturalistic, parallel-group study for the long-term treatment of panic disorder with clonazepam or paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:120-6.
 14. Pecknold JC. Discontinuation reactions to alprazolam in panic disorder. *J Psychiatr Res* 1993;27(suppl 1):S155-S170.
 15. Referenceprogram for skizofreni. Sundhedsstyrelsen, 2004.
 16. Miloyan B, Bulley A, Bandeen-Roche K et al. Anxiety disorders and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:1467-75.
 17. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:85-116.
 18. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Antidepressant and benzodiazepine for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD001026.
 19. Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. *Lancet* 2012;379:1129-41.
 20. Krystal AD, Erman M, Zammit GK et al. Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. *Sleep* 2008;31:79-90.
 21. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. *Drugs* 2017;77:403-26.
 22. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One* 2013;8:e63773.
 23. Parsaik AK, Mascarenhas SS, Khosh-Chashm D et al. Mortality associated with anxiolytic and hypnotic drugs-A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:520-33.
 24. Neutel CI, Johansen HL. Association between hypnotics use and increased mortality: causation or confounding? *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:637-42.
 25. Kim HB, Myung SK, Park YC et al. Use of benzodiazepine and risk of cancer: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer* 2017;140:513-25.
 26. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M et al. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2004;18:37-48.
 27. Billioti de GS, Pariente A, Begaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:733-47.
 28. Orriols L, Salmi LR, Philip Pastot A et al. The impact of medicinal drugs

- on traffic safety: a systematic review of epidemiological studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:647-58.
29. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169:1952-60.
30. Tyrer P. Why benzodiazepines are not going away. *Adv Psychiatr Treat* 2012;18:259.