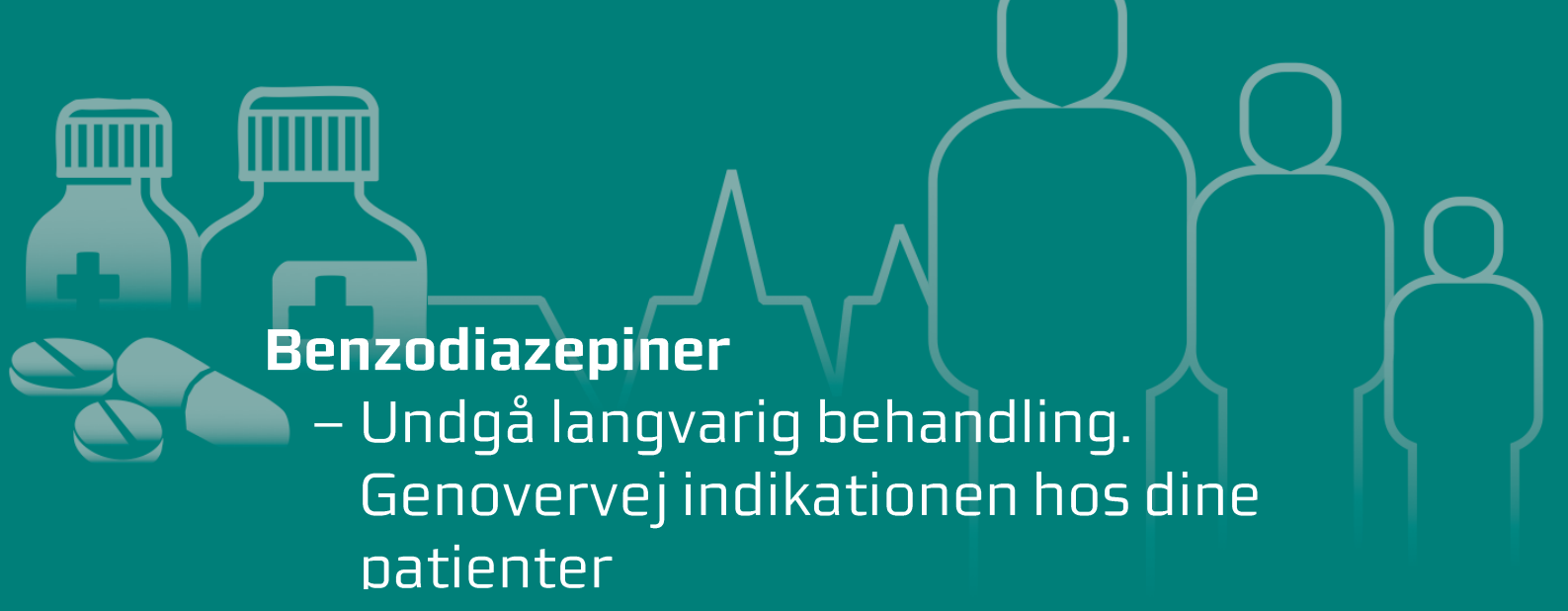


An illustration at the top of the page features two medicine bottles with crosses on them, several pills, a white ECG line, and three stylized human figures in the background, all in a light teal color against a darker teal background.

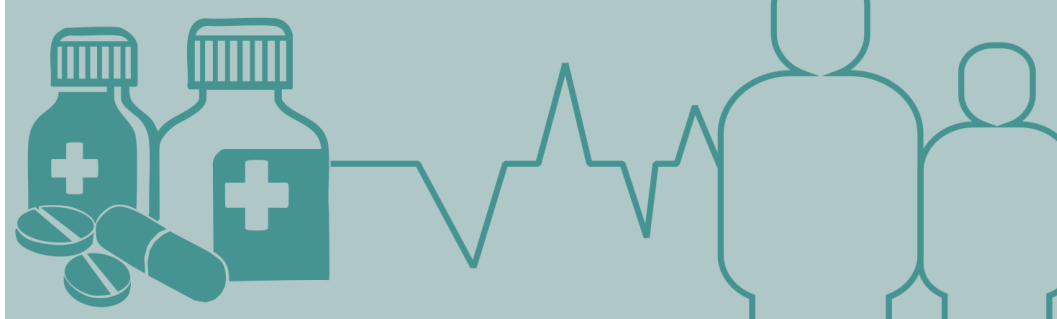
Benzodiazepiner

– Undgå langvarig behandling. Genovervej indikationen hos dine patienter

- Undgå langvarig behandling med benzodiazepiner – balancen mellem gavnlige og skadelige effekter vil være ugunstig for de fleste
- Ældre bør maksimalt behandles i 2 uger – undgå behandling af demente
- Søvnløshed bør maksimalt behandles i 1–2 uger
- Angst bør som udgangspunkt maksimalt behandles i 4 uger
- Tolerans kan udvikles efter 2–4 ugers fast behandling – den sedende/hypnotiske virkning aftager eller forsvinder, mens den kognitive påvirkning kan persistere
- Ældre er særligt følsomme for kognitive bivirkninger, og der ses øget faldtendens
- Ved langtidsbehandling er de hyppigste bivirkninger nedsat initiativ, apati, hurtig udtrætning og depression
- Fysisk afhængighed kan opstå efter få ugers behandling og viser sig ved abstinenssymptomer ved seponering
- Bilkørsel må ikke finde sted under behandling med langtidsvirkende præparat (halveringstid > 10 timer)
- Revurder indikation og behandlingsplan regelmæssigt ved længerevarende behandling. Receptfornyelse kræver fremmøde, da indikationen skal revurderes

Seponering – rent praktisk

Overvej seponering ved ønske fra patienten, ved manglende indikation, effekt eller overholdelse af behandlingsplanen eller ved tegn på bivirkninger eller misbrug. Planlæg seponering når patienten er motiveret. Mild forværring af angst, uro og søvnløshed kan forekomme – mest udtalt de første par dage og forsvinder i løbet af få uger. Dette kan mistolkes som tilbagevenden af patientens oprindelige symptomer. Gradvis, individualiseret aftrapning vil minimere abstinenssymptomer (ved længerevarende behandling anbefales dosisreduktion på 10–20% hver til hver anden uge). Abstinenssymptomer optræder særligt, når dosis kommer ned omkring 25 % af den oprindelige. Ved abstinenssymptomer holdes fast i samme dosis i yderligere 1–2 uger. Aftrapning kan foregå med det præparat, som patienten er i behandling med. Ved abstinenssymptomer mellem doseringer kan der evt. skiftes til diazepam, der har lang halveringstid og findes i flere styrker.



UDDYBENDE INFORMATION

Mængdeforbruget (DDD) af benzodiazepiner og benzodiazepinlignende midler er faldet med 37% over de sidste 5 år (2015-2020). De hyppigst anvendte præparater er de såkaldte z-præparater zopiclon og zolpidem. I 2019 indløste 34.000 personer i Region Midtjylland recept på disse – heraf var godt halvdelen 65+ år.

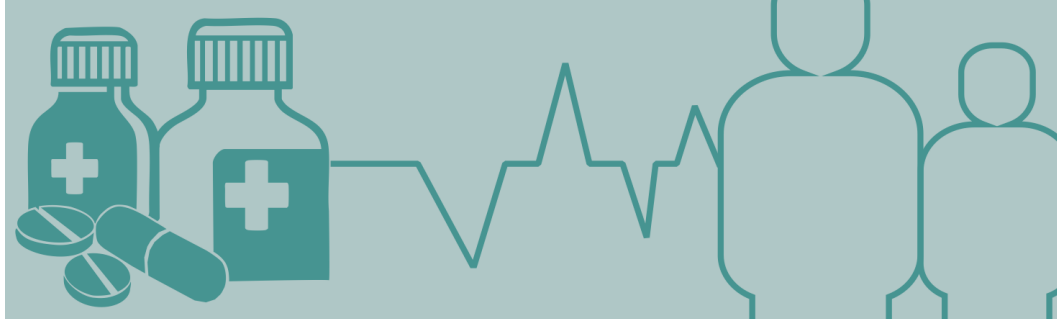
Den sederende (og i mindre grad den anxiolytiske) effekt aftager ofte i løbet af de første uger, men risikoen for kognitive bivirkninger persisterer. Derfor anbefales det kun at anvende benzodiazepiner kortvarigt, og det synes rationelt at forsøge seponering – særligt hos de ældre

Præparater [1,5]

Zolpidem og zopiclon er ikke kemisk beslægtede med benzodiazepiner og betegnes »benzodiazepin-lignende midler«. For overskuelighedens skyld benævnes de dog alle »benzodiazepiner« i det efterfølgende.

Generisk navn	Ækvivalent dosis (mg)	Tid til maksimal plasma-konc. (timer)	Halverings-tid (timer)*	Forenelig med bil-kørsel (maksimal døgndosis)
Mod angst og uro				
Alprazolam (Tafil)	0,5	1,5	12	
Bromazepam (Bromam)	3	1,5	15	
Chlordiazepoxid (Risolid/Klopoxid)	12	2	72	
Clobazam (Fri-sium)	10	2	40	
Clonazepam (Ri-votril)	0,5	2,5	40	
Diazepam (Ste-solid)	5	1	72	
Lorazepam (Te-mesta)	1	2	12	
Oxazepam (Oxapax)	15	2	10	X (30mg)

**For enkelte præparater er halveringstid justeret for forlænget effekt pga. aktive metabolitter*



Generisk navn	Ækvivalent dosis (mg)	Tid til maksimal plasmakonc. (timer)	Halverings-tid (timer)*	Forenelig med bil-kørsel (maksimal døgndosis)
Mod søvnløshed				
Nitrazepam (Nitrazepam)	5	1,5	24	
Triazolam (Halcion)	0,125	1	3	X (0,125 mg)
Zolpidem (Stil-noct)	10	1,5	2	X (10 mg)
Zopiclon (Imozop)	7,5	1	5	X (7,5 mg)

**For enkelte præparater er halveringstid justeret for forlænget effekt pga. aktive metabolitter*

Indikationer

Søvnløshed: Hvis andre tiltag ikke har virket, og patienten er alvorligt belastet af søvnløsheden [6]. Som hovedregel kortvarig behandling (højest 1-2 uger) [3,6]. Zolpidem har kortere halveringstid end zopiclon og er dermed hurtigere ude af kroppen (se ovenstående tabel).

Angst: Akut situationsbetinget angst (fx tandlægeskræk): Præparater med kort halveringstid foretrækkes (fx oxazepam) [6]. Få dages behandling [1]. Længerevarende angsttilstand: Når andre farmakologiske (fx SSRI/SNRI) og non-farmakologiske tiltag (fx kognitiv adfærdsterapi) ikke er tilstrækkelige. Kan anvendes kortvarigt ifm. opstart af antidepressiv behandling. Højest 4 ugers behandling til de fleste patienter [6,16].

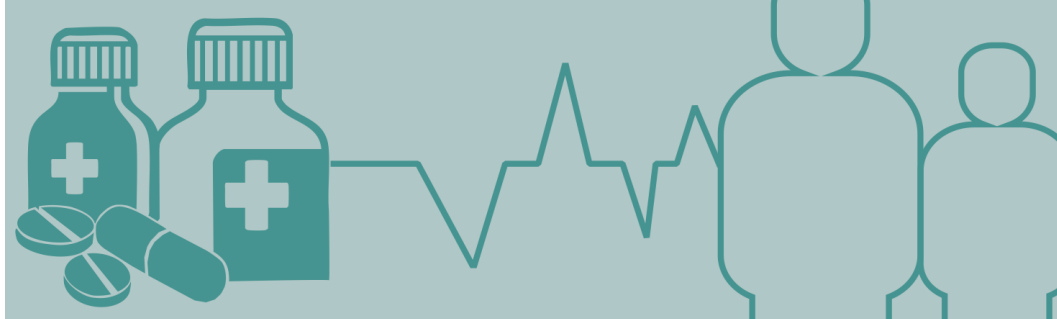
Depression: Ved angst og søvnløshed kan benzodiazepin anvendes som kortvarigt supplement til antidepressivum i de første par uger, indtil depressionen er i bedring [15]. Derudover anvendes benzodiazepiner ved krampeanfald (midazolam, clobazam, clonazepam og diazepam), som abstinensbehandling (chlordiazepoxid), ved skizofreni og andre psykotiske tilstande, ved bipolar lidelse, ved agiterede depressioner (hvor der er behov for en dæmpning af angst og uro) og til behandling af muskelspasmer (fx ved hemiplegisk spasticitet) [1].

Effekt

Benzodiazepiner har hypnotisk, anxiolytisk, muskelafslappende og antiepileptisk effekt [2]. Ved behandling af ældre personer med søvnløshed skal 13 personer behandles for, at én person oplever bedring i søvnkvaliteten, mens to personer vil opleve bivirkninger [19]. Den samlede søvntid forlænges med 25 min. [19], antal natlige opvågninger mindskes med 0,63 og indsovningstiden afkortes med 20 min ift. placebo (subjektive effektmål) [20].

Ved objektiv måling (polysomnografi) afkortes indsovningstiden med 10 min. ift. placebo [20]. Ved kontinuerlig behandling i 2-4 uger kan der udvikles





tolerans over for den sederende/hypnotiske – og i mindre grad den anxiolytiske effekt [2,14,16]. Dette kan føre til dosisøgning og risiko for misbrug og afhængighed. Det ledsages ikke nødvendigvis af tolerans over for bivirkninger – herunder den kognitive påvirkning [2,6].

Bivirkninger

Initialt kan ses sedation (træthed og døsighed), psykomotorisk træghed og svimmelhed. Dette aftager dog ved daglig indtagelse (toleransudvikling). Ved høje doser kan ses muskelsvaghed og respirationsdepression [1]. Derudover kan opleves dosisafhængig kognitiv påvirkning med svækket opmærksomhed, koncentration, hukommelse og indlæring [1]. Søvnapnø kan forværres ved brug af hypnotika [4]. Hos nogle ses paradokse reaktioner med forværring af angst, uro og søvnløshed, hvilket kan fastholde patienten i behandlingen [4,6]. Ved langtidsbehandling er de hyppigste bivirkninger nedsat initiativ, apati, hurtig udtrætning og depression [1]. Benzodiazepiner er i metaanalyser af observationelle studier associeret til en øget forekomst af demens. Kausalitet er dog ikke bekræftet [21,22].

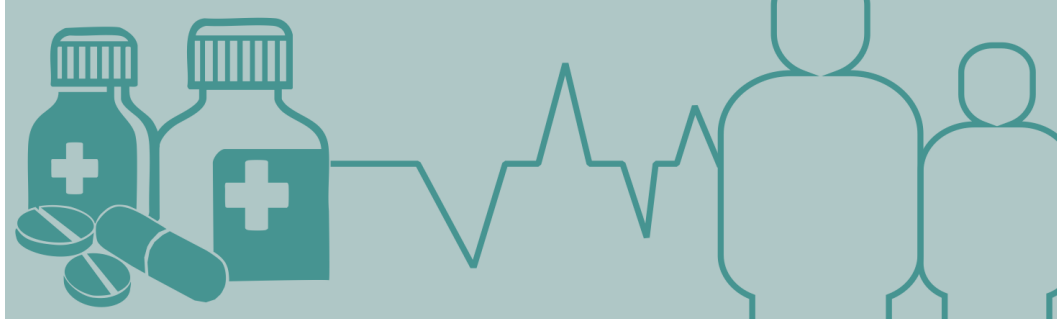
Ældre og demente er særligt følsomme for kognitive bivirkninger, udvikling af delir og dagsedation, og der ses øget faldtendens [6,7,14].

Benzodiazepiner medfører risiko for fysisk og psykisk afhængighed. Risikoen øges med øget dosis og behandlingsvarighed [1]. Fysisk afhængighed kan opstå efter få ugers behandling med terapeutiske doser og viser sig ved abstinenssymptomer ved forsøg på seponering eller dosisreduktion [1,10]. Psykisk afhængighed kendetegnes ved en stærk trang og manglende evne til at kontrollere eller stoppe forbruget [1,6,10].

Udvikling af misbrug (vedvarende og skadeligt brug, typisk i høje doser) er størst ved brug af præparater med hurtig absorption (dvs. kort tid til maksimal plasmakonzentration – fx diazepam) [1,2,6].

Bilkørsel [5]

Reglerne er restriktive, da der er en betydelig trafiksikkerhedsmæssig risiko, der kan sidestilles med promillekørsel. Præparater med en halveringstid på maksimalt 10 timer kan være forenelig med bilkørsel (fx oxazepam i maksimal dosis på 30 mg/døgn) - det er altid en individuel vurdering. Ved opstart af fast behandling og ved markant dosisøgning bør der udstedes kørselsforbud, sædvanligvis i 2–4 uger. Dagligt brug af præparater med en halveringstid > 10 timer bør medføre et kørselsforbud. Ved sporadisk brug bør kørsel ikke foregå i tiden efter indtagelsen (vejledt af halveringstiden og den individuelle påvirkning).



Klinisk relevant farmakokinetik og interaktioner

De enkelte benzodiazepiner adskiller sig særligt ved deres halveringstid (2–72 timer) og dannelse af aktive metabolitter. Præparater med kortere halveringstid (fx triazolam, oxazepam og til dels lorazepam) akkumuleres ikke, og deres omdannelse påvirkes ikke væsentligt af høj alder eller leversygdom [1,11]. Ved dosering til natten giver præparater med halveringstid ≤ 10 timer begrænset påvirkning i dagstiden [2]. Diazepam og chlordiazepoxid har lang halveringstid og danner desuden aktive metabolitter med lang halveringstid. Derfor ses akkumulering ved gentagen dosering, hvilket betyder langvarig klinisk effekt [1,11]. Fx vil plasmakoncentrationen af diazepam stige de første 2 uger efter opstart (og for ældre de første 1-2 måneder) [1,2].

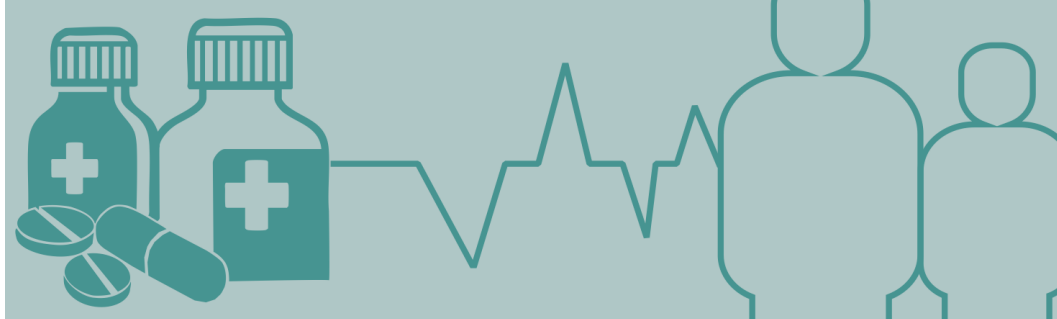
Benzodiazepiner metaboliseres i leveren ved CYP3A4 (diazepam også CYP2C19) og påvirkes derfor af hhv. CYP3A4 hæmmere (fx makrolider og itraconazol/ketoconazol) og induktorer (fx carbamazepin og perikon/St. Johns urt). Undtaget er lorazepam og oxazepam, der konjungeres og udskilles i urinen [1,11]. Der er øget risiko for CNS depression (sedation og respirationsdepression) ved kombination med fx alkohol, opioider, sederende antihistaminer, antipsykotika [1].

Praktisk om behandlingen

Langvarig behandling med benzodiazepiner bør som hovedregel undgås, da balancen mellem gavnlige og skadelige effekter vil være ugunstig for de fleste. Ældre bør maksimalt behandles i 2 uger [3,6]. Behandling for søvnløshed bør være kortvarig (1–2 uger) – længere behandling kræver nøje overvejelse [1,6,13]. Ved længerevarende angstlidelse tilstræbes maksimum 4 ugers behandling. Ved fortsat behandling skal indikationen revurderes løbende [1,6]. Der kan desuden være psykiatriske patienter (fx skizofrene og bipolare), som har behov for længerevarende pn behandling. Behandlingsplanen skal her fremgå af journalen.

Overvejelser før ordination af benzodiazepiner

Andre non-farmakologiske og farmakologiske tiltag forsøges før ordination af benzodiazepiner – herunder behandling af evt. underliggende komorbiditeter (fx angst og depression) [7]. Undgå behandling til demente og vær tilbageholden med ældre og personer med tidligere misbrug [6]. Der skal foretages en individuel vurdering af fordele og ulemper – herunder risiko for kognitive bivirkninger, misbrugs- og afhængighedspotentiale, og patienten skal informeres herom [6,7,8].



Behandlingsplan og opfølgning

Ved ordination lægges en behandlingsplan (behandlingsmål, forventet behandlingsvarighed inkl. aftale om slutdato, planlagt opfølgning, samt vurdering af evt. kørselsforbud) [6,7,8]. Indikation og behandlingsplan revurderes regelmæssigt (effekt, bivirkninger og tegn på afhængighed, tolerans eller misbrug) [6]. Hvis behandlingsansvaret overgives til en anden læge (fx ved sektorovergang), skal der foreligge en behandlingsplan [6]. Den patientrettede folder fra medicinteamet »Sovemedicin og benzodiazepin – kun i kort tid« kan udleveres til patienten ved ordination/opfølgning [9].

Receptfornyelse

Receptfornyelse foregår som udgangspunkt ved personligt fremmøde/hjemmebesøg, da der skal foretages en revurdering af indikationen. Undtagelsesvist (ved stabil og velindiceret længerevarende behandling) kan lægen beslutte, at fremmøde ikke er nødvendigt ved hver receptfornyelse [6]. Receptfornyelse kan være en anledning til at motivere patienten til aftrapning. Ordination i lægevagten eller lignende må kun finde sted ved nyopstået, akut sygdom. Receptfornyelser ved længerevarende behandling må kun helt undtagelsesvis foretages (mindst mulige mængde), hvis manglende ordination vil være til fare for patienten – fx ved risiko for udvikling af livstruende abstinensstilstand [6].

Atrapning

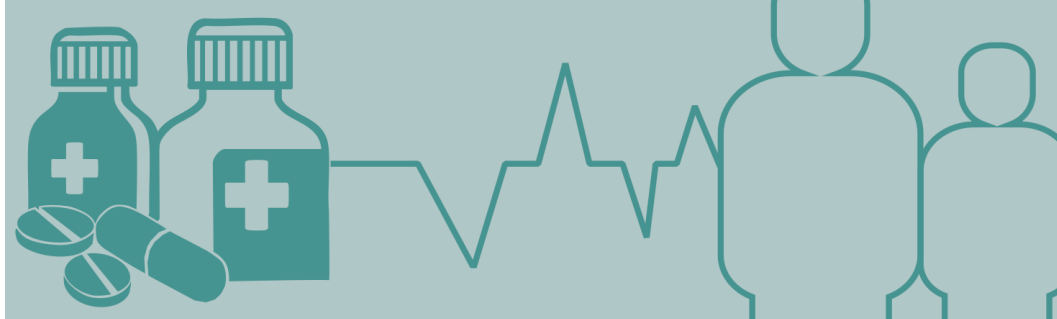
Planlæg en aftrapning når patienten er motiveret og i en rolig fase [1,9]. Det er en god idé at inddrage pårørende i aftrapningsplanen [9]. Ved sideløbende alkohol-overforbrug bør dette saneres først. Ved insomni eller angst sikres, at anden behandling er optimeret [7]. Informér om risikoen for abstinenssymptomer, og at de kan forebygges ved langsom aftrapning [7].

Overvej aftrapning ved [9]:

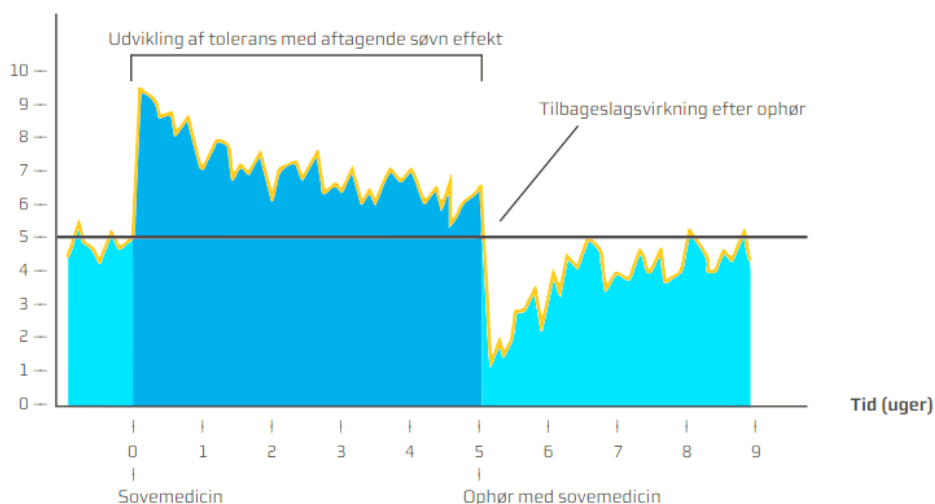
- Ønske fra patienten
- Manglende indikation eller effekt
- Manglende overholdelse af behandlingsplanen
- Tegn på misbrug
- Bivirkninger

Aftrapning hvordan

Pludseligt ophør med benzodiazepiner efter få ugers fast behandling i terapeutisk dosis kan medføre reboundsymptomer med forværring af angst, uro og søvnløshed – oftest i mild grad og maksimalt en uges varighed (se figur 1). Dette kan mistolkes som tilbagevenden af patientens oprindelige symptomer, og dermed fastholde patienten i behandlingen [4,6,10,12,16].



Sovetid (antal timer pr. nat)



Figur 1. Illustration af et behandlingsforløb med udvikling af tolerans for den hypnotiske virkning efter få ugers behandling med benzodiazepin og forekomst af reboundsymptomer med forværring af søvnløsheden i de første uger efter pludselig seponering [17].

Abstinenssymptomer

Egentlige abstinenssymptomer (se boks) vil forekomme hos omkring 20% af langtidsbrugerne ved forsøg på seponering (særligt ved høje doser og lang behandlingsvarighed) [16]. Afhængigt af det anvendte præparats halveringstid opstår symptomerne på dag 2-14 efter seponering og varer få uger [7,9,11,12]. Den sansemæssige overfølsomhed og influenzalignende fornemmelse er karakteristisk for abstinens [12,16].

Svære abstinenssymptomer (fx kramper) er ikke sandsynlige, når der trappes langsomt ned men er rapporteret i sjældne tilfælde ved pludseligt ophør med høje doser, ved samtidig alkoholafhængighed, EEG-forandringer eller hjerneskade [12,14].

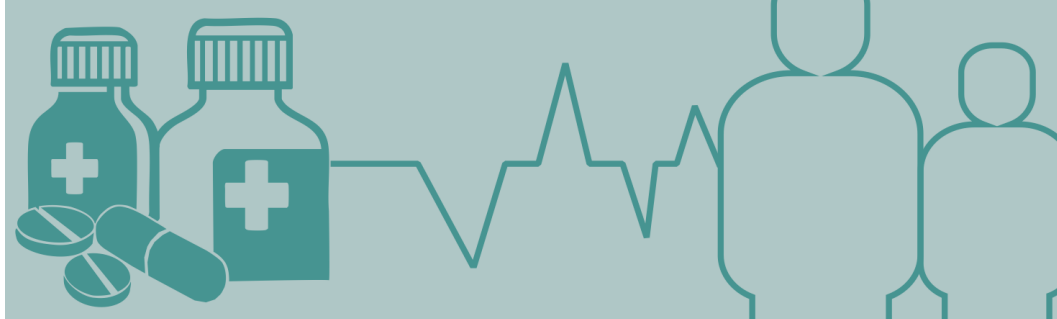
Abstinenssymptomer [1,4,6,7,9,12,16]

Angst, søvnløshed, mareridt, irritabilitet, rastløshed, tristhed, rysten, sveden, hjertebanken, hovedpine, gastrointestinale symptomer, overfølsomhed for lyd, lys, lugt og berøring, muskel- og ledsmerter

Svært abstinenssyndrom

Delir, psykose og kramper

Rebound/abstinenssymptomer kan minimeres ved langsom aftrapning. Ved kortere tids behandling (1-2 uger og højst 4 uger) kan seponering



foregå over få dage [7]. Efter langvarig behandling bør der tilstræbes en dosisreduktion på 10-20 % hver til hver anden uge [7]. Nogle kan trappe ud i løbet af få uger – andre har brug for mange måneder [14]. Aftrapningsplanen justeres løbende i samarbejde med patienten. Tilbyd hyppig opfølgning (fx konsultation eller telefonopkald ved hver dosisreduktion) [1,7,12,14] og udskriv små mængder ad gangen mhp. At minimere overforbrug [12].

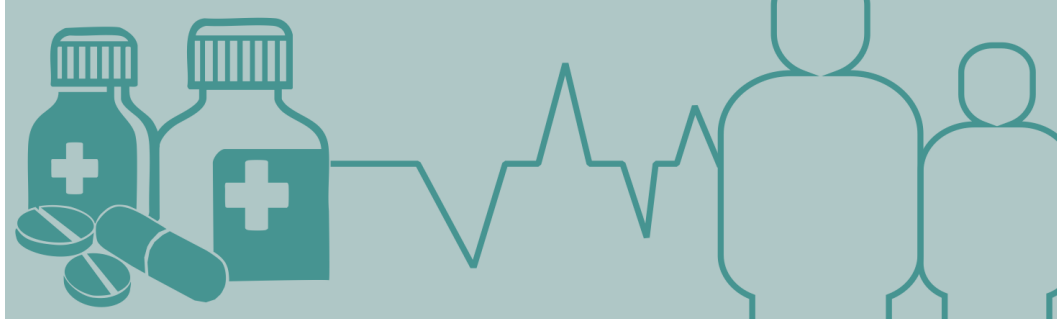
Den sidste del af aftrapningen er ofte den sværeste, og der kan være behov for langsommere dosisreduktion. Abstinenssymptomer optræder særligt, når dosis kommer ned omkring 25 % af den oprindelige [1,7,12]. I tilfælde af abstinenssymptomer afventes ophør af disse før ny dosisreduktion (typisk 1-2 uger). Undgå som udgangspunkt at øge dosis igen. Trap om muligt langsommere ned herfra [1,7]. Aftrapning kan foregå med det præparat, som patienten er i behandling med. Ved forekomst af abstinenssymptomer mellem doseringer kan der skiftes til præparat med langhalveringstid (fx diazepam) [1,7,12]. Diazepam tabl. fås ned til 2 mg og kan deles til 1 mg (vær dog opmærksom på, at ikke alle 2 mg's tabletter har delekærv!). Evt. kan de, med en tabletdeler, deles i kvarte. Clonazepam (Rivotril) har også lang halveringstid og fås i orale dråber, som derfor kan doseres individuelt.

Eksempel

En patient har fået oxazepam 15 mg x 3 igennem længere tid. Oxazepam tabl. 15 mg kan deles til 7,5 mg, og der kan forsøges nedtrapning med oxazepam. Opstår der uacceptable abstinenser, kan der skiftes til diazepam, som illustreret i tabel 1. Der kan også til slut anvendes dosering hver 2. dag pga. diazepams lange halveringstid [7]. 15 mg oxazepam svarer til 5 mg diazepam [1].

Forslag til plan for aftrapning af tbl. Oxazepam 15 mg x 3 dagligt

Uge	Morgen	Middag	Aften
1	Oxazepam 15 mg	Oxazepam 15 mg	Oxazepam 15 mg
2	Oxazepam 15 mg	Oxazepam 15 mg	Oxazepam 5 mg
3	Oxazepam 15 mg	Diazepam 5 mg	Diazepam 5 mg
4	Diazepam 5 mg	Diazepam 5 mg	Diazepam 5 mg
5	Diazepam 5 mg	Diazepam 4 mg	Diazepam 5 mg
6	Diazepam 5 mg	Diazepam 2 mg	Diazepam 5 mg
7	Diazepam 5 mg	0	Diazepam 5 mg
8	Diazepam 4 mg	0	Diazepam 4 mg



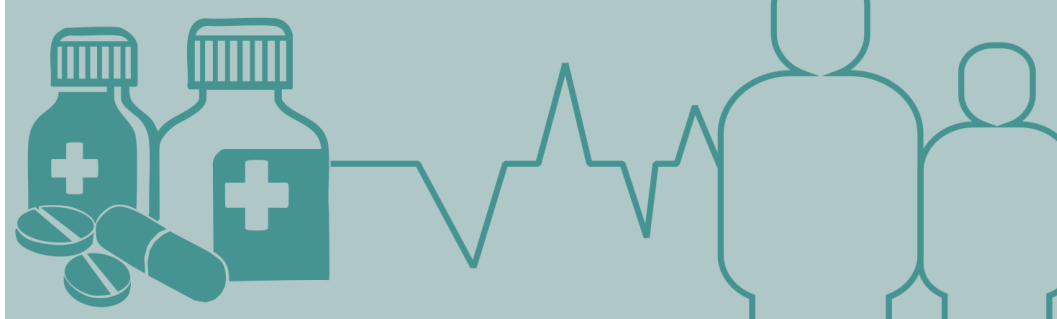
Uge	Morgen	Middag	Aften
9	Diazepam 3 mg	0	Diazepam 4 mg
10	Diazepam 3 mg	0	Diazepam 3 mg
11	Diazepam 2 mg	0	Diazepam 3 mg
12	Diazepam 2 mg	0	Diazepam 2 mg
13	Diazepam 1 mg	0	Diazepam 2 mg
14	Diazepam 1 mg	0	Diazepam 1 mg
15	0	0	Diazepam 1 mg
16	0	0	0

Eksempel på aftrapningsplan med skift fra oxazepam til diazepam [7].

Nedtrapningsskemaer til de enkelte benzodiazepiner kan findes på Sundhed.dk [23].

Forbrug

Forbruget af samtlige benzodiazepiner er faldet over de sidste 5 år (2015-2020). Undtaget er dog midazolam (injektionsog mundhulevæske), hvor forbruget er fordoblet. Samlet set er mængdeforbruget (DDD) faldet med 37%. De hyppigst anvendte præparater er zopiclon, zolpidem, oxazepam, diazepam og alprazolam, som udgør 90% af mængdeforbruget. I 2019 indløste 22.000, 5.300 og 34.000 personer i Region Midtjylland recept på hhv. et anxiolytisk benzodiazepin, (N05BA) et hypnotisk benzodiazepin (N05CD) og et benzodiazepin-lignende middel (zopiclon/zolpidem N05CS). Godt halvdelen var 65+ år [18].



Referencer

1. Benzodiazepiner (anxiolytika). Pro.medicin.dk. Citeret 11.12.2020
2. Benzodiazepiner (hypnotika). Pro.medicin.dk. Citeret 11.12.2020
3. Benzodiazepinlignende midler. Pro.medicin.dk. Citeret 11.12.2020
4. Hypnotika. Pro.medicin.dk. Citeret 11.12.2020
5. Vejledning om helbreds krav til kørekort. 2017. www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2017/9693
6. Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler. 2019. www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2019/9523
7. Svendsen A., Haastrup MB. Aftrapning af benzodiazepiner. Rationel farmakoterapi. Aug 2020. Sundhedsstyrelsen
8. Vær at vide om ordination af afhængighedsskabende lægemidler i almen praksis. Styrelsen for patientsikkerhed. September 2020. <https://stps.dk/da/udgivelser/2019/vaerd-at-vide-om-ordination-af-afhaengighedsskabende-laegemidler-i-almen-praksis>
9. Den patientrettede folder "Sovemedicin og benzodiazepin – kun i kort tid". Medicinteamet 2020. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/informationtil-praksis/midtyl-land/almen-praksis/laegemidler/medicinteamet/materiale-til-patienter/sovemedicin-og-beroligende-medicin/>
10. Misbrug og afhængighed af medicin eller rusmidler. Pro.medicin.dk. Citeret 18.12.2020
11. Benzodiazepine poisoning and withdrawal. Uptodate.com. Citeret 18.12.2020
12. Benzodiazepine use disorder. Uptodate.com. Citeret 18.12.2020
13. Christensen KS, Jørgensen MB et al. Håndtering af insomni hos voksne I almen praksis. Rationel farmakoterapi. Okt. 2018. Sundhedsstyrelsen
14. Pottie K, Thompson W et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists. Canadian Family Physician. Vol 64 maj 2018, s. 339-351
15. Jørgensen MB, Videbech P og Osler M. Benzodiazepiner har fortsat en plads i moderne psykiatrisk behandling. Ugeskrift for Læger 2017;179:V04170274
16. A guide to deprescribing benzodiazepines. Primary health Tasmania. <https://www.primaryhealthtas.com.au/wp-content/uploads/2018/09/A-Guide-toDeprescribing-Benzodiazepines-2019.pdf>
17. Garlach J, Vestergaard P. Psykofamaka – Behandling af lidelser med nervemedicin. Psykiatrifondens Forlag, 1. udgave, 3. oplag 2002
18. Medstat.dk
19. Glass J, Lanctôt KL et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. BMJ. 2005 Nov 19;331(7526):1169
20. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, et al The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. J Gen Intern Med 2007;Sep;22(9):1335-50
21. Islam MM, Iqbal U et al Benzodiazepine use and risk of dementia in the elderly population: a systematic review and meta-analysis

Udarbejdet i regi af projektet Medicin i Midt i 2017.

Faglig opdateret af Medicinteamet i MidtKraft i 2021.