

Utposten bringer nå en miniserie om forskrivning av angst- og sovemedisiner over tre numre – forfattet av psykiater Jørgen G. Bramness og allmennlege Torgeir Gilje Lid. Beveggrunnen til denne satsingen ligger i tre til fire forhold:

- Helsedirektoratet kom med en ny versjon av IS-2014, «Nasjonal faglig veileder vanedannende legemidler – rekvirering og forsvarlighet», for snart 2 år siden. Den ble fulgt opp av et nettkurs (<http://helsekompetanse.no/kurs/vanedannende>) som er laget for å gi innføring i veilederen og bidra til øket kunnskap på feltet.
- Det er stadig endringer i helsekravene til førerkort og forskrivning av legemidler (<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/forererkortveilederen/>)

seksjon?Tittel=legemidler-helsekrav-til-forererkort-10692), noe man må kjenne til som fastlege.

- En av forfatterne (Bramnes) sammen med kollega Tom Vøyvik har gitt ut boken *Rasjonell bruk av angst- og sovemedisiner* på Universitetsforlaget tidligere i år. Innholdet i Utposten-artiklene bygger på innholdet i boken. Artiklene er
 - a) God forskrivning av benzodiazepiner i allmennpraksis
 - b) Toleranseutvikling, seponering og nedtrapping av benzodiazepiner og z-hypnotika
 - c) Vanedannende legemidler og bilkjøring

Utposten publiserer artikkelserien under denne fellesbetegnelsen. Vi ønsker å sette søkelys på felter av allmennmedisinen som kan virke vanskelige, uklare og diffuse, og som man kanskje ikke lærte så mye om på doktorskolen, men som vi stadig konfronteres med i vår arbeidshverdag. Redaksjonen ønsker også innspill fra leserne.

God forskrivning av benzodiazepiner i allmennpraksis

■ JØRGEN G. BRAMNESS • Psykiater, dr.med., seniorforsker ved Nasjonal kompetansetjeneste for samtidig rusmisbruk og psykisk lidelse
 ■ TORGEIR GILJE LID • Spes. allmennmedisin, PhD, fastlege og leder for Referansegruppe for rus- og avhengighetsmedisin i Norsk forening for allmennmedisin

Forskrivning av benzodiazepiner og z-hypnotika er en del av hverdagen for de fleste fastleger, og brukt riktig kan de være til god hjelp for pasientene. Men det er sannsynligvis også de legemidlene som fastlegen har det mest ambivalente forholdet til, og mange opplever krav og forventninger fra pasientene og egen tvil om berettigelsen av forskrivningen.

Rett forskrivning av rett medisin hos fastlegen er ikke bare viktig for den enkelte pasient, men også for samfunnet. Det er ikke så avgjørende hva en psykiater eller en kirurg gjør ved en akutt krise, men fastlegens praksis er viktig, da fastlegens forskrivning får følger for større deler av befolkningen ofte i lang tid (1, 2). Det betyr at det er betydningsfullt at fastlegene har et avklart forhold til sin forskrivning og hvordan de kommuniserer med sine pasienter om dette.

Helsemyndighetene har i mange år jobbet for å optimalisere forskrivningen av vanedannende legemidler. I for stor grad har dette vært snakk om å *reduere* forskrivningen, fordi man har hatt en idé om at skadelig bruk av eller avhengighet av legemidler representerte et stort problem. Men dette er i mindre grad tilfelle i Norge, som har et lavere forbruk av både angstdempende og søvninduserende legemidler enn land det er naturlig å sammenligne oss med. Det er derfor mye viktigere å snakke om å gjøre forskrivningen av vanedannende legemidler bedre, framfor å ha et ensidig fokus på reduksjon.

Bredt terapeutisk område

Anxiolytika og hypnotika (TABELL 1) er gode og effektive medisiner med få bivirkninger om de blir brukt riktig. De gir en god angstdempende og søvninduserende effekt og er relativt sikre i bruk. Virkningen kommer innen 30–60 minutter etter inntak og varer noen timer. Pasienter vil kunne fortelle at det oppleves som effektivt og behagelig å bruke legemidlene. Dette er også gode medisiner med hensyn til å dempe kramper og muskelspenninger. De har det vi kaller *et bredt terapeutisk område*, det vil si at brukt alene, hos ellers friske, er det så å si umulig å dø av overdose. I forskningslitteraturen finner vi faktisk ingen rapporter om dødelige overdoser fra benzodiazepiner eller z-hypnotika tatt alene.

I all hovedsak er benzodiazepinene og z-hypnotika veldig like medikamenter som kan brukes om hverandre på de ulike indikasjonene. Ut over det at z-hypnotika har en noe dårligere anxiolytisk effekt er det dosen som avgjør om medikamentet er anxiolytisk (lavest dose; f.eks. 5 mg diazepam), hypnotisk (mellomstor dose; f.eks. 10 mg diazepam) eller antiepileptisk (høy-

ere dose; f.eks. 20 mg diazepam). Mange tror at de høypotente benzodiazepinene (alprazolam, flunitrazepam eller klonazepam) er mer effektive enn de mellompotente (diazepam og nitrazepam) eller de lavpotente (oxazepam), men dette skyldes stort sett at de lavpotente blir dosert i lavere ekvipotente doser enn de høypotente. Man klarer rett og slett ikke å «oversette» 4 mg klonazepam til 40–80 mg diazepam.

Bivirkninger og toleranse

Som ved alle andre medisiner har benzodiazepiner og z-hypnotika også bivirkninger. De viktigste er psykomotoriske og kognitive effekter, toleranseutvikling, avhengighet og ruseffekt i høyere doser. De psykomotoriske bivirkningene gjør at man blir dårligere til å kjøre bil (3, 4), og dette reflekteres i førerkortforskriften (som vi skal omtale i den tredje artikkelen i denne miniserien). Men man får også en øket tendens til fall og bruddskader hos eldre (5).

De kognitive bivirkningene er tydeligst med hensyn til uttalt anterograd, men også i noen grad retrograd, amnesi. Denne amnesien kan nesten alltid påregnes. Man husker dårlig fra tiden rett før inntak av medisinen og timene etter inntak. Dette gjelder også om man ikke har fått stor nok dose til å framstå som om man har nedsatt bevissthet. Det betyr at vedkommende kan se våken ut og svare adekvat, men likevel ha dårlig hukommelse for hva som har

foregått. Pasienter som får benzodiazepiner før f.eks. en terapi vil ha dårligere utbytte av terapien. Det er usikkert om medikamentene innebærer en risiko for demensutvikling (6), men de kan være problematiske for personer med mer marginal kognitiv funksjon, som eldre og demente.

Ved jevnlig bruk får man alltid toleranse-

utvikling for virkningene av benzodiazepiner og z-hypnotika. Ved inntak daglig eller flere ganger daglig over noen uker vil man etter hvert ha like mye angst eller søvnproblemer *med* legemidlene som man ville hatt *uten*. På grunn av rebound-effekt etter at dosen har sluttet å virke kan det være at man har det *verre* enn man ville hatt

uten fortsatt bruk av medisiner. Dårligere søvn eller økt angst når man forsøker å slutte med medisiner er et tegn på abstinens. Dette er et helt vanlig tegn på toleranseutvikling, men for pasienten vil det oppleves som at dette er medisiner man virkelig trenger. Denne abstinensreaksjonen bidrar til at det er vanskelig å slutte med benzodiazepiner og z-hypnotika etter langvarig bruk. Vi vil skrive mer om dette i artikkel to i denne miniserien.

TABELL 1. *Farmakologiske egenskaper til benzodiazepiner og benzodiazepinlignende medikamenter som ble solgt i Norge i 2015. Første kolonne angir hva det er søkt om markedsføringstillatelse på. Dette avgjør ikke bruksområde. Det ene benzodiazepin ligner det andre, og det er først og fremst dosen som avgjør om det har anxiolytisk, søvndyssende eller antiepileptisk effekt.*

GENERISK NAVN (SALGSNAVN I NORGE)	TERMINAL ELIMINASJONS-HALVERINGSTID (T½)	AKTIVE METABOLITTER	VIKRETID ¹	DOSE EKVIVALENT MED 10 MG DIAZEPAM
Anxiolytika				
Alprazolam (Xanor)	10–12 timer	Nei	5–6 timer	0,5–1 mg
Diazepam (Stesolid, Valium, Vival)	20–50 timer ²	Ja	5–8 timer	10 mg
Oksazepam (Sobril)	10–15 timer	Nei	5–6 timer	25–50 mg
Hypnotika				
Flunitrazepam (ikke i salg i Norge p.t.)	15–35 timer	Ja, svake	7–8 timer	0,5–1 mg
Midazolam ³ (Bucconal, Midazolam)	0,5–1 time	Nei	0,5–1 timer	1–2 mg
Nitrazepam (Apodorm, Mogadon)	15–40 timer	Nei	7–8 timer	10 mg
Zolpidem (Stilnoct, Zolpidem)	1–4 timer	Nei	7–8 timer	20 mg
Zopiklon (Imovane, Zopiclone, Zopiklon, Zopitin)	4–5 timer	Nei	7–8 timer	15 mg
Antiepileptika				
Klonazepam (Rivotril)	30–40 timer	Nei	7–8 timer	0,5–1 mg

1 Virketid er vanskelig å fastslå ut fra den vitenskapelige litteraturen.
 2 Halvtid øker med alder. Tommelfingerregel er at for personer over 65 år er T½ i timer lik alder i år.
 3 Bare til intravenøs injeksjon, peroralt på registreringsfrittak.

Samvirke med alkohol og andre rusmidler

Benzodiazepiner og z-hypnotika er problematiske brukt sammen med alkohol. Alkoholforbruket har økt betydelig de siste par tiår i Norge, spesielt i aldersgruppen over 50 år, den samme aldersgruppen som også har at høyere forbruk av benzodiazepiner og z-hypnotika (1). En del pasienter kan ha et for høyt alkoholforbruk uten at fastlegen er klar over det, og noen pasienter med angst eller søvnproblemer bruker alkohol som hjelp mot plagene. Som for benzodiazepiner og z-hypnotika har også alkohol rebound-effekter i forhold til angst og søvnproblemer. Selv om de fleste har et uproblematisk alkoholforbruk, er det viktig å snakke med pasientene om alkohol i forbindelse med forskrivning av benzodiazepiner og z-hypnotika. Da kan man informere om hvordan alkohol kan virke inn på plagene og informere om samvirke med



Faksimile av omslaget på boken «Rasjonell bruk av angst og sovemedisiner» – utgitt i 2017 av Universitetsforlaget.

medikamentene. Andre pasienter bruker også benzodiazepiner og z-hypnotika for å oppnå rus, alene eller sammen med andre rusmidler. Slike blandinger er vanlig med alkohol, opioider og sentralstimulerende midler. Dette er farlige kombinasjoner som kan gi uforutsette bivirkninger og risiko for alvorlige overdoser, også dødelige.

Legens overveielser ved forskrivning

Norske leger har stort sett et reflektert forhold til forskrivning av vanedannende legemidler. Som alltid må vi som leger veie fordeler mot ulemper når vi skal forskrive et medikament. Det at et medikament har bivirkninger er selvsagt ikke en kontraindikasjon mot forskrivning. Tvert om kan det være god medisin å forskrive medikamenter til tross at man kjenner til bivirkningene. Men både for angst og søvnproblemer bør man som førstevalg overveie andre behandlingsalternativer enn legemidler. På grunn av toleranseutviklingen og den begrensede virkeperioden kan ge-

nerelle råd om angst og søvn, spesifikke teknikker eller kognitiv behandling være vel så gode alternativer. Det å forsikre pasienten at verken dårlig søvn eller angst i seg selv er farlig, om enn ubehagelig, er også en mulighet, men her må man vise kløkt i kommunikasjonen. Det som er en oppklarende forsikring for noen, kan være en krenkelse og avvísning for andre.

Det er en god grunnregel ikke bare å se for seg hvilken effekt bruken av medisinene har, men også å ha en klar plan for avslutning av behandlingen når man starter forskrivning. Det er fornuftig å være spesielt aktpågivende med pasienter som har en historie med skadelig bruk av rusmidler, som bruker andre vanedannende legemidler eller som har f.eks. alvorlig personlighetsforstyrrelse, PTSD eller tvangslidelse. I slike situasjoner kan det være mer utfordrende å seponere. En god behandling med benzodiazepiner eller z-hypnotika omhandler med andre ord ikke bare oppstart på rett indikasjon og med rett dose, men også en godt planlagt avslutning av bruken.

Noen leger havner i et uføre med forskrivning av for mye legemidler der både for stort arbeidspress, en nonchalant holdning og sterke empatiske trekk hos dem selv kan være medvirkende til en uheldig forskrivningspraksis. Av og til er det også manglende oppdatert kunnskap og manglende verktøy som fører til for mange resepter. Med økt kunnskap om at vedvarende bruk av benzodiazepiner eller z-hypnotika i lengden ikke har den ønskede effekten på søvn, uro eller angst, er det mange leger som oppnår å forbedre sin praksis på dette området.

Dilemmamedisin

Mange leger opplever som nevnt innledningsvis forskrivningen av benzodiazepiner og z-hypnotika som utfordrende. Det er vanskelig å si nei, men også utfordrende å si ja. Men dette kan like gjerne være et tegn på at man har et reflektert forhold til sin forskrivning, som at man er for slepphendt. Allmennlege Ivar Skeie beskriver i en artikkel i *Utposten* i 2005 gode strategier for å kvalitetssikre egen forskrivningspraksis (7).

Skeie foreslår at man på årlig basis gjennomgår sin pasientportefølje for å se hva man forskriver av benzodiazepiner og z-hypnotika. Man kan bli overrasket, skriver Skeie, av at det er færre pasienter man bør være bekymret for enn man tror på forhånd. Ofte opptar disse pasientene en uforholdsmessig stor del av bevisstheten, selv

om de ikke er mange. Dette kan i seg selv berolige deg som forskriver. Noen pasienter er det det lett å forstå hvorfor de bør gå på benzodiazepiner, mens andre pasienter bør slutte. Forskrivning av vanedannende legemidler bør normalt ikke skje uten samtidig konsultasjon, og en bør med jevne mellomrom diskutere videre bruk med pasienten. Det kan også være lurt å sende et brev eller kalle inn til en egen time for dette. Ved en slik gjennomgang kan det også være pasienter hvor en oppdager at en ikke har en klar formening om hvorfor de bruker legemidlene. Det bør være et varsku om at man ikke driver med nødvendig årvåkenhet.

Noen leger tenker at det er så problematisk å forskrive benzodiazepiner at de velger å lage seg noen *absolutte regler*. De kan være av typen «i min praksis forskreves jeg ikke benzodiazepiner». Vær klar over at slike absolutte regler kan oppleves som befriende i øyeblikket, men at de sjelden er gyldige alltid. Allmennlege Harald Sundby har kalt forskrivning av benzodiazepiner og z-hypnotika *dilemmamedisin*. Dette er vanskelige avgjørelser i en legehverdag, som man ikke kan komme seg unna ved hjelp av slike tommelfingerregler, uansett hvor deilig det er å forholde seg helt firkantet til dem. Vi har i stedet forsøkt å lage noen mer allmenngyldige regler.

REFERANSER

1. Bramness JG, Sexton JA. The basic pharmacoepidemiology of benzodiazepine use in Norway 2004–9. *Nor Epidemiol* 2011; 21: 35–42.
2. Kjosavik SR, Ruths S, Hunskaar S. Use of addictive anxiolytics and hypnotics in a national cohort of incident users in Norway. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 311–9.
3. Bramness JG, Skurtveit S, Morland J. Testing for benzodiazepine inebriation-relationship between benzodiazepine concentration and simple clinical tests for impairment in a sample of drugged drivers. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 593–601.
4. Bramness JG, Skurtveit S, Morland J. Clinical impairment of benzodiazepines – relation between benzodiazepine concentrations and impairment in apprehended drivers. *Drug and alcohol dependence* 2002; 68: 131–41.
5. Neutel CI, Skurtveit S, Berg C. What is the point of guidelines? Benzodiazepine and z-hypnotic use by an elderly population. *Sleep medicine* 2012; 13: 893–7.
6. Billiotti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Peres K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ (Clinical research ed)* 2012; 345: e6231.
7. Skeie I. Vanedannende legemidler i allmennpraksis – hvor ligger problemet? *Utposten* 2005; nr. 7: 36–8.

BENZOVETT-REGLENE

På bakgrunn av egne erfaringer, i samråd med flere legekontorer og i utarbeidelsen av veilederen for bruk av vanedannende lege midler har vi utarbeidet noen generell råd for forskrivning av benzodiazepiner og z-hypnotika. Disse har vi kalt benzovettreglene. Disse kan kopieres og slås opp på legekontoret.

1. Begynn ikke med benzodiazepiner hvis du ikke vet at pasienten kan slutte
2. Tenk alltid på underliggende sykdommer og andre behandlingsalternativer
3. Verken angst eller søvnløshet er farlig
4. Diskuter alltid benzobruk med pasienten
5. Diskuter alkoholforbruk og eventuelt bruk av andre rusmidler
6. Unngå telefonforskrivning. Resepter bør utstedes ved konsultasjon
7. Vær oppmerksom på mistede resepter og andre unnskyldninger
8. Unngå kombinasjon med andre vanedannende medikamenter
9. Resepten er personlig og kan ikke deles med andre
10. Selv for langtidsbrukere er en liten reduksjon i forbruk bra
11. Informer pasienten om toleranse og abstinenser ved benzobruk
12. Bare skriv ut til egne pasienter. Ellers kun minstepakninger
13. Lær ett eller to medikamenter å kjenne (nye benzodiazepiner løser ikke problemene med de gamle)

■ JGUSTA-B@ONLINE.NO
■ GILJELID@GMAIL.COM