

Elefanten på mottagningen:

Hantering av förväntningar, riskbruk och beroende av sedativa och hypnotiska läkemedel i Primärvården



Anders Schönbeck, ST-läkare
Närhälsan Herrestad vårdcentral, Uddevalla

Rapport 2017:01

FoUU-centrum Fyrbodal

Rapport 2017:01

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/225581>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
Närhälsan FoU primärvård
FoUU-centrum Fyrbodal

Handledare:

Mogens Bove, Docent, Överläkare
Norra Älvsborgs Länssjukhus

Omslagsfoto: ©Författaren och Närhälsan

Sammanfattning

Benzodiazepiner (BZD) och sömnmedel av BZD-typ förskrivs i en omfattning och på ett sätt som avviker radikalt från rekommendationer från både tillverkare, myndigheter och vetenskaplig konsensus. Förhållandet är välkänt och har debatterats i decennier utan att några avgörande förändringar i mönstren kunnat ses. Å ena sidan står belägg för att övermedicineringen ökar antalet fallskador, suicid, trafikolyckor och bidrar till beroende och kognitiv svikt. Å andra sidan står en allians av patienter och läkare, ömsesidigt beroende av varandra, som skall hantera ett beroendeskapande läkemedel där 10-20 % av nyinsättningarna resulterar i långtidsanvändning utanför indikation ("off-labelförskrivning"). Den avgjort största förskrivningen sker inom primärvården och till äldre patienter som är mest sårbara för de risker och biverkningar medicineringen medför och som därför skall omfattas av särskild försiktighet enligt anvisningarna.

Denna litteraturgenomgång försöker finna svar på varför företeelsen fortsätter och effektiviteten hos metoder som prövats för att komma till rätta med förhållandena. Det visar sig att mycket av off-labelförskrivningen sker slentrianmässigt, utan att vare sig patient eller läkare ifrågasätter behovet och att både patient och läkare utgår från att det är omöjligt att bryta mönstret efter en längre tids behandling. Litteraturstudien visar helt motsatt att man med tämligen enkla medel som att prata om saken som ett problem under ett läkarbesök, eller lämna ett skriftligt material med nedtrappningsplaner till patienterna, kommer långt i reduktion. Med något mer systematiska metoder når man bestående behandlingsresultat på 30-70% med momentana kostnadsbesparingar för patient och samhälle. Samtidigt förbättras muskelstyrka, kognitiv funktion och humör(!) medan risken för olyckor, skador och missbruk minskar.

Västra Götalandsregionens egna initiativ för att minska användningen begränsas till nyinsättningar och leder inte till de resultat på reduktion som behövs och enkelt bör kunna uppnås i den stora gruppen av långtidsanvändare. Denna studie syftar i sin förlängning till att föreslå åtgärder som kan tillämpas på lokal nivå – av vårdcentraler och enskilda läkare. Huvuddragen i en sådan strategi skisseras i appendix till rapporten.

Nyckelord

[MeSH]: Bensodiazepiner (Benzodiazepines), Läkemedelskontroll (Drug and Narcotic Control), Sömnstörningar (Sleep Disorders), Ångest (Anxiety), Läkemedelsförskrivning (Prescriptions, Drug), Abstinenssyndrom (Substance Withdrawal Syndrome), Primärvård (Primary Health Care), Kognition (Cognition), Fallolyckor (Accidental Falls), Övervakning av läkemedelsbehandling (Medication Therapy Management)

Introduktion

Bakgrundsbeskrivning

Oro och sömnsvårigheter tycks vara en mänsklig följeslagare där ingen kultur eller tidsålder går fri från ohälsa. Droger har sedan urminnes tider varit del av behandlingsarsenalen där alkohol torde vara den i särklass vanligaste substansen, fortfarande flitigt använd för egenbehandling. Men även narkotiska växter och preparat från cannabis och opium har utbredd användning. Nackdelen är förstås hög beroendepotential och oacceptabla sociala, ekonomiska och folkhälsomässiga konsekvenser i samhällen som strävar efter välfärd och välstånd. Det är lättförståeligt att vetenskapen söker efter säkrare medel och metoder för behandling av ångest, oro och dålig sömn.

Gemensamt för både ”naturmedlen” och effektiva efterföljare, är att de utövar sin verkan genom att öppna eller ”facilitera” GABA(A)-kanaler i CNS. Det får en generell dämpande effekt på signaltrafiken och gör individen lugn och trött, en effekt vi brukar kalla sederind. Samtidigt relaxeras muskler. Under första hälften av 1900-talet introducerades barbiturater som snabbt fick stor utbredning men genom missbruk, inte minst i kombination med alkohol, orsakade allvarliga leverskador. Kognitiva och psykomotoriska biverkningar hos äldre och den mycket höga beroendepotentialen var andra oönskade konsekvenser som gjorde att man med start tidigt 1960-tal mötte stor framgång med benzodiazepiner (BZD). Sedan dess har mer än 1000 olika BZD prövats där skillnaderna främst ligger i anslagskraft och halveringstider och därmed olika terapeutiskt spektrum för behandling av oro, akutbehandling av ångest, kramplösning vid epilepsi och som sömnmedel. Det över tid mest använda preparatet är diazepam (Valium® 1963), som under mer än ett decennium kring 1970-talet var det överlägset mest förskrivna läkemedlet i USA. [1]

På grund av fortsatt hög beroende- och missbrukspotential hos BZD, introducerades mot slutet av 1980-talet varianter av BZD att användas som insomningsmedel (zolpidem, zopiklon och zaleplon), vilka allmänt refereras till som z-preparat. De ansågs säkrare ur missbrukssynpunkt men beroendepotentialen förefaller alltjämt hög. WHO satte 2002 z-preparaten på samma lista över beroendeskapande läkemedel som andra BZD. Förutom beroendet och flera risker och biverkningar för äldre, finns en missbrukspotential hos individer med psykiatrisk samsjuklighet, hög alkoholkonsumtion eller som använder andra beroendeframkallande mediciner, t ex opiater/opioider. [2]

I försök att helt komma bort från BZD-gruppen och vanebildande preparat har antihistaminer som även används som högdosneuroleptikum fått plats i behandlingen av oro och sömnbesvär. Dit hör i propiomazin (Propavan®), hydroxizin (Atarax®), alimemazin (Theralen®) och prometazin (Lergigan®). De har relativt långa halveringstider och kan ge extrapyramidala och antikolinerga biverkningar som kan vara problem för framför allt äldre individer. Den stora fördelen är att de helt saknar missbrukspotential och inte orsakar beroende på receptornivå. Vidare används vissa antidepressiva läkemedel för att förbättra sömnen. Amitriptylin (Saroten®) och mirtazapin (Remeron®) har viss dokumenterad effekt, det sistnämnda via antihistaminerga mekanismer. Det

kroppsegna sömnhormonet melatonin har introducerats men saknar ännu evidens för generell behandling av insomni. Indikation finns för korttidsbehandling till äldre (Circadin®) och till barn (Melatonin AGB®). [3,4]

Med de olika egenskaperna hos BZD och genom tillkomsten av icke GABA-erga preparat, görs numera en indelning av aktuella sedativa läkemedel i *anxiolytikum* respektive *hypnotikum* [1,3,4]. (Skiljande litteraturuppgifter inom parentes):

Tabell 1.
Vanliga anxiolytikum

Preparat	Halveringstid (tim)	Ekvipotens
Diazepam, ex Stesolid, Valium	25-100	5 mg
Oxazepam, ex Oxascand, Sobril	7-20	20 (10) mg
Alprazolam, ex Xanor	12-15	0,5 (0,25) mg
Lorazepam	12-16	1 mg

Vanliga hypnotikum

Preparat	Halveringstid (tim)	Andel uthämtade recept till pat >45 år i Sverige 2014 (n=3 834 000 uttag, 639 000 pat)	Ekvipotens (motsv 5 mg diazepam)
Zolpidem, ex Stilnoct	2-4	24 %	5 mg
Zopiklon, ex Imovane	4-8	47 %	7,5 mg
Nitrazepam, ex Mogadon	18-24	5 %	2,5 (5) mg
Propiomazin, ex Propavan	8	22%	
Prometazin (Lergigan)	13		
Hydroxizin (Atarax)	14		
Alimemazin (Theralen)	?		

Inget av BZD-gruppens preparat inklusive z-preparaten anses lämpliga för långtidsbehandling av varken oro, ångest eller sömnproblem. Det terapeutiska rummet för anxiolytika inom primärvården begränsas till tillfällig försämring och akuta kriser, samt adjuvant korttidsbehandling vid insättning av SSRI-preparat mot ångestsyndrom. För z-preparaten gäller att inget läkemedel har evidens för längre behandling än fyra veckor och indikationen är sedan länge tillfälliga och kortvariga sömnbesvär. [3,4]

Andelen av befolkningen som hämtade ut recept på sömnmedel minskade något under perioden 2006-2014, från 15,5 till 14,8 %. Detta är i huvudsak en effekt av minskad användning i åldersgrupperna 80–84 år och 85+ med 9 respektive 15 %. Användningen hos de som fått sömnmedel förskrivet, mätt som DDD/patient, har dock ökat med 2 % för hela åldersgruppen över 45 år. Bland yngre är ökningen 5–7 %. Sömnmedelsanvändningen är trots detta starkt korrelerad till åldern med ca sex gånger högre användning i åldrarna 85–90 år än bland 50-åringar. Bland de äldsta använder 60 % sömnmedel regelbundet. [3]

Z-preparaten har trots klara indikationer, produktinformation och officiella behandlingsrekommendationer om motsatsen, kommit i omfattande kliniskt bruk för långtidsanvändning. Det torde bero på att allvarliga biverkningar är relativt ovanliga, att toleransutvecklingen går långsamt och att missbruk genom höga doser inte är vanligt förekommande. Det är emellertid visat att dosökning över tid är vanligt och att även normalanvändare löper ökad risk för inblandning i trafikolyckor och andra allvarliga händelser. Dosökningar är både tecken på och orsak till ökat beroende vilket i sin tur ökar sannolikheten för biverkningar, oönskade händelser och funktionssvikt. De mest sårbara patienterna drabbas tidigast och mest. Riskgrupper är äldre personer, individer med missbruksproblem samt patienter med psykiatriska diagnoser såsom depression och ångestsyndrom. Dessa grupper representerar en mycket stor andel av patienterna i primärvården och utgör dessutom en överväldigande andel av de som får sömnmedicin förskrivet. När det gäller missbruk pekar studier på att framför allt zolpidem kan användas och i högre doser har amfetaminliknande egenskaper med euforiska och kraftigt anxiolytiska effekter. [2,5,6].

I fortsättningen används akronymen BZDz som sammantagen benämning för BZD och z-preparat.

Risker och biverkningar

En longitudinell studie över 13 år med fler än 14000 deltagare mellan 18 och 102 år, fann att risken för att dö var 3,2 gånger större hos BZDz-användare [7]. Efter justering för sociodemografiska aspekter, levnadsvanor (inklusive rökning och alkohol) samt sjuklighet inklusive depression, kvarstod en signifikant riskökning på 1,4. En svensk fall-kontrollstudie inkluderade drygt 210000 personer äldre än 65 år och konkluderade att sedativa läkemedel ökade suicidrisken 14 gånger och var betydande även efter justering för samtliga psykiatriska diagnoser [8]. För antidepressiva och antipsykotiska läkemedel fanns inget liknande samband.

En annan svensk studie undersökte sambandet mellan fallskador hos äldre som medicinerade med preparat som kan förväntas öka riskerna för fall, såsom antihypertensiva, antipsykotika, opioider, antidepressiva, anxiolytika och hypnotika [9]. Läkemedlet med starkast samband till fallskador var oxazepam (Oxascand®) som på grund av sin muskelrelaxerande effekt också medför en tydlig överrisk för höftfrakturer. Bland de därpå följande preparaten (av flera hundra inom de nämnda ATC-grupperna), återfinns man zopiklon på tredje och zolpidem på femte plats.

Såväl balans som muskelstyrka förbättras snabbt hos patienter som slutar använda BZDz [10]. Effekten är särskilt tydlig hos äldre kvinnor vilket samtidigt är patientkategorin med störst användning. Hos dessa såg man ökad styrka i handgreppet redan under utsättningsperioden (vecka tre) för att efter sex månader ha ökat med i genomsnitt 2 kilo eller 10 %. I samma studie sågs en ännu mer påtaglig och snabb återhämtning av balansen.

Kognitiv påverkan är väl studerat hos patienter som står på BZD. Anterograd minnesfunktion som till exempel inlärning påverkas kraftigt. Men också episodminne, verbalt minne och andra aspekter av kognitionen som

uppmärksamhet och exekutiv förmåga påverkas och kvarstår under lång tid efter utsättning, till skillnad från vad som gäller för muskelstyrka och balans. Därmed har man frågat sig om BZD-användning inom terapeutiska doser kan leda till bestående hjärnskador. Ett litet antal små studier ger hypotesen begränsat vetenskapligt stöd. Begreppet pseudodemens används för att beskriva den kognitiva funktionssvikt som framkallas av långtidsanvändning av BZDz och som försvinner eller reduceras vid utsättning. [1,11]

Det föreligger således en situation där en stor volym vanebildande och riskabla läkemedel förskrivs och används utanför farmakologiska rekommendationer och kliniska indikationer, så kallad off-label förskrivning. Patienter som man menar skall omfattas av särskild försiktighet: äldre, de med psykiatrisk samsjuklighet och personer med missbruksbeteende, är de som i störst utsträckning behandlas off-label och blir iatrogen beroende. Situationen har uppmärksammats och kritiserats under decennier. Trots att myndigheter och sjukvårdshuvudmän ofta inskräper vikten av att begränsa användningen av BZDz, fortsätter många enskilda läkare och patienter samspelet som gör att off-labelanvändning består över tid. Denna litteraturstudie söker kunskap om varför detta händer och hur ett närmande till Best Practice skulle kunna ske.

Syfte

Syftet med studien är att söka klarhet om i vilka situationer det är resursmässigt försvarligt att intervensera i ett långtidsbruk, samt vilka interventionsmetoder som är vetenskapligt prövade och effektiviteten i dessa.

Med grund i sådan kunskap är den utvidgade målsättningen att formulera en lokal modell för handläggning av förväntningar, förskrivningar och behandling av riskbruk och iatrogen lågdosberoende inom primärvården.

Metod

Sökning i databaser

PubMed, granskade artiklar de senaste 10 åren:

1. manag* OR treat* AND (sleeping pill* OR Z-drug OR benzodia* OR bensodia* OR anxiolytic* OR hypn* OR sedat*) AND (eliminat* OR withdraw* OR reduce* OR detox*) AND primary care NOT GHB NOT overdose* NOT acute NOT anaest* NOT pediat*. 168 träffar. Efter sortering per relevans beställdes 25 varav 3 förkastades pga bristande relevans och 7 avstods för att begränsa omfattningen av litteraturstudien.
2. intervent* OR misuse OR dependence OR "fall risk" OR falls OR balance OR handgrip OR cognition AND (z-drug* OR zopi* OR zolpidem OR zaleplon) NOT GABA. 302 träffar varav ett stort antal dubletter från sökning 1. Av återstående tillförde 10 relevant information av vilka 6 artiklar refereras. Orsaken till utsorteringen var att inte ytterligare utöka studien och referenslistan.

Efter genomgång av referenser i artiklar från sökning 1 ovan, tillfördes tre artiklar varav en sammanföll med sökning i PsycInfo med motsvarande sökord. Det bedömdes i övrigt att en ytterligare bearbetning av materialet från PsycInfo, kunde stärka och komplettera men inte tillföra ny kunskap och skulle därmed mest tjäna till att utöka studiens omfattning över acceptabla gränser för uppdraget.

Övriga källor

För faktainhämtning om aktuell statistik, nationella och regionala riktlinjer har pragmatiskt valts standardkällor för klinisk vägledning och anvisningar för läkare: FASS, Läkemedelsboken, Socialstyrelsens nationella riktlinjer samt ett politiskt beställt projekt inom Västra Götalandsregionen.

Resultat

Patientens perspektiv

En metasyntes av nio kvalitativa studier utförda mellan 2003 och 2014 undersökte patienters erfarenheter och uppfattningar av BZDz-behandling [12]. Studien syftade till att utröna vilka faktorer som får förskrivningen att fortsätta och man ville även föreslå strategier för säkrare förskrivning. Metasyntesen identifierade sju analytiska teman:

1. Patientens (negativa) föreställningar om insomni och dess påverkan
2. Misslyckade självhjälpsförsök
3. Faktorer som får patienten att söka medicinsk hjälp
4. Attityder till behandlingsalternativ och tillgång på tjänster (*eng. service*)
5. Varierande användningsmönster
6. Utsättning
7. Skäl till att starta eller fortsätta behandling

Informanterna beskriver att sömnproblem både kan orsakas av och leda till andra problem i livet. Som orsak anges skiftarbete, posttraumatisk stress, depression, ångest, värk, nocturi och livsstil. Sömnproblem kan i sin tur leda till försämrad psykosocial livskvalitet och ohälsa såsom depression och somatisk sjukdom. Innan man söker hjälp inom sjukvården har man oftast provat egenbehandling. Hit hör att se på TV tills man somnar, distraktioner som avslappningsband, musik och läsning eller alternativmedicinska preparat och metoder. Otillräcklig effekt av sådana självhjälpsförsök är en anledning till att man söker medicinsk hjälp, liksom tryck från närstående.

När patienten tar kontakt med sjukvården kan hen redan ha en uppfattning om att det är tabletter som behövs och kan då bli besviken om läkaren föreslår något annat, ”jag har provat allt”. Huvuddelen av de som söker hjälp skulle dock vilja lära sig mer om sömn, sömnsvårigheter och beteendemässiga verktyg. I detta avseende uttrycks missnöje med kvaliteten på mötet med allmänläkaren, framför allt korta konsultationer som hinder för att diskutera alternativ behandling. Tidsbrist utgör också hinder för att lära och förstå mer om risker med mediciner man redan använder. Förmedlad kunskap om möjliga biverkningar och att en medicin är vanebildande gör att man i högre utsträckning vill prova alternativ.

Andra patienter tycker sådana aspekter är mindre viktiga och bland äldre kan finnas en attityd att åldern i sig självt eller att man stått länge på en medicin, är skäl nog till att fortsätta med det. Patientens egen uppfattning om huruvida beroende är ett problem och ett uppriktigt intresse för att prova alternativ, påverkar sannolikheten för att en utsättning lyckas.

Det är vanligt att ordinationer inte följs. Bruket av BZDz följer ett kontinuum från att patienten försöker minimera bruket till ett minimum vid behov, till daglig användning långt över ordinationen. Patienters skäl att avsluta BZDz-behandling bygger på medvetenhet om att medicinerna påverkar deras liv och människor runt dem. Sådan motivation kan komma av missnöje med egen livsstil där medicinanvändningen till slut upplevs självdestruktiv. Som hinder för att sluta anges att man är rädd för vad som kan hända om man slutar ta sin medicin, antingen baserat på föreställningar eller tidigare erfarenheter. Att man fortsätter medicinera beror således mer på ett psykologiskt än fysiskt beroende.

Ett patientmotiv, både till att börja och fortsätta BZDz-användning, är att det är läkemedel som blivit förskrivna av läkare - underförstått att de därför behövs och är det bästa för patienten. Ängest och ensamhet är också triggerfaktor och motiv för fortsatt bruk. Patienter rapporterar en utbredd okunskap om riskerna med långtidsbehandling och anser att en stabil konsumtion svarar mot ett behov för att upprätthålla ett normalt liv, medan man oftast förnekar att det föreligger beroende eller risk för sådant. Man litar i det avseendet på att läkaren som förskriver medicinen, tar ansvar för att ändra behandlingen om det vore viktigt. Relationen med läkaren bygger på förtroende och förutsätter att läkaren agerar i patientens intresse. Därmed behöver man inte nödvändigtvis ha mer information – ”Jag tycker det är som när man köper färdig mat, jag frågar inte hur han lagat sin mat”.

Metasynthesen finner sålunda stöd för att långtidsbehandling med BZDz sker därför att patienter är oroliga för vad som händer om de skulle sluta och att denna rädsla verkar delas av doktorn som genom sina recept tillmötesgår patientens önskemål om kontinuerlig behandling. Här föreligger alltså ett psykiskt beroende hos patienten och ett slags medberoende hos läkaren. Patienter litar på att läkare agerar efter vad som är bäst för dem (patienterna). Slutligen finns användare som fortsätter medicinera men som skulle sluta om de hade bättre information om riskerna.

Läkarens perspektiv

En metasyntes av åtta kvalitativa studier från sju länder av allmänläkares preferenser och erfarenheter av BZDz-förskrivning, syftade till att förklara de processer som ligger bakom förskrivningsmönstren [13]. Man identifierade även i denna studie sju analytiska teman:

1. Förändrade attityder och normer för förskrivning (*eng. "the changing context of benzodiazepine prescribing"*)
2. Allmänläkares roll och ansvar
3. Allmänläkares attityder till olika interventioner
4. ”Den förtjänande patienten”
5. Uppfattningen om patientens förväntningar
6. Utmaningar och motgångar vid insättning och utsättning

7. Ambivalenta attityder leder till inkonsistenta strategier för förskrivning

Förutsättningarna för läkarens beslut om BZDz har ändrats efter att evidens och samhällets syn på ångest, depression och sömnbesvär förändrats och därmed även normerna för behandling. En historisk förskrivningskultur som överdrivit nyttan och underskattat riskerna med BZDz har ersatts av en mer kritisk hållning, dock mycket varierande, med fortsatt stora skillnader mellan olika läkare och bristande konsekvens hos den enskilda förskrivaren (ambivalens). Diagnoserna behandlades tidigare i större utsträckning inom psykiatrin med dess syn på medikalisering, men hanteras nu av primärvården som därmed i viss utsträckning fått arva förskrivningskulturen från sjukhusen. Det är en utbredd uppfattning att sjukhusläkare är mer generösa och toleranta mot BZDz-användning och därmed introducerar problem som i ett efterföljande skede skall hanteras av allmänläkarna. Det skapar i någon mån en konflikt mellan professionerna.

Allmänläkare kan känna personligt ansvar för ett oförsvarligt tidigare förskrivningsmönster och även för kollegors agerande och det finns därför en motsättning mellan viljan att tillgodose patienternas förväntningar och att ta ansvar för en korrekt handläggning. Problemet uppfattas av vissa som en av de mest krävande och okomfortabla uppgifterna i den kliniska vardagen. Konflikten mellan att tillgodose patientens förväntningar och att reducera BZDz-användningen hanteras pragmatiskt. Det innebär en outtalad värdering av vilka patienter som förtjänar medicinen och vilka som inte gör det. Den typiskt förtjänande patienten är en äldre kvinna med mångårigt bruk bakom sig och där kollegor tidigare legitimerat långtidsanvändning. Det rör sig också om patienter som läkaren känner sedan längre tid och där det vuxit fram en sympati, samt om multipelt sjuka (somatiskt och/eller psykiskt). Den icke förtjänande patienten utgörs typiskt av yngre som anses ha större egna resurser för att hantera sina problem, samt av grupper som åtnjuter mindre allmän sympati såsom olika typer av missbrukare.

Förskrivning av BZDz kan ske på grund av läkarens antagande om patientens förväntningar utan att dessa uttalas eller diskuteras i mötet mellan behandlaren och patienten. Blotta känslan av att man kommer att möta motstånd i samtalet om att reducera eller ersätta behandlingen, gör att läkaren undviker ämnet, speciellt i mötet med äldre patienter. Oro för att utmanas i sin auktoritet och kompetens eller att patienten väljer annan läkare kan också vara grund för fortsatt förskrivning.

Allmänläkares uppfattning om BZDz och dess alternativ varierar mycket. Vissa anser att BZDz är det minst onda i besvärliga psykosociala situationer eller att risken för beroende inte är ett problem vid förstagsångs-förskrivning. Den snabbt insättande effekten och att läkare i allmänhet inte har någon psykoterapeutisk utbildning eller träning, gör också att de finner BZDz som det bästa, eller enda valet. Tidsbrist är en annan vanlig anledning till att valet faller på BZDz. Det är en "quick-fix" som bedövar och patienten uppfattas nöjd, tyst och tillfreds ända tills det är dags för ett nytt recept. Quick-fixlösningen motiveras inte bara av tidsbrist utan också av läkarens intresse av att behålla en god relation till patienten.

Det som får en läkare att initiera, fortsätta eller sätta ut BZDz beror på i vilken omgivning/kontext denne arbetar, hur man ser på sin roll, hur man själv uppfattar risk och nytta med medicinerna och vem patienten är. Ju äldre, sjukare och

”förtjänande”, desto större blir trycket eller anledningen att förskriva. Och ju längre och mer vänskaplig en patient-läkarrelation blir, desto svårare blir det att intervensera i en pågående behandling. Avsaknaden av (kunskapen om) lämpliga utsättningsstrategier är en orsak till att förskrivningar fortsätter utan stöd i vetenskap eller riktlinjer. Moderna koncept om patientcentrerad behandling och fokus på patientens förväntningar, utmanar också medicinsk rationalitet samt läkarens autonomi och attityder till olika behandlingar.

En brittisk semikvantitativ studie undersökte 84 allmänläkares förskrivningspreferenser vid insomni, deras uppfattning om möjligheter till bättre behandlingar samt minskad användning av BZDz [14]. Läkarna var generellt negativa till medikamentell behandling av sömnstörningar och oroliga för BZDz-användning, samt positivt inställda till initiativ för minskad användning av preparaten. Ändå uttryckte 73 % att det var sannolikt eller mycket sannolikt att de själva skulle förskriva medicinerna för långtidsbehandling (>4 veckor) om någon annan gjort det före dem, speciellt om den var initierad från ett sjukhus. Det var ingen signifikant skillnad mellan z-preparat och andra BZD. Ambivalensen tydliggörs av att läkare som själva känner sig pressade till att förskriva BZDz, ofta kritiserar kollegor och sjukhusläkare för att göra detsamma. Minst restriktiva med förskrivning av sömnmedel var i denna studie de yngre läkarna (<34 år). En tänkbar förklaring är att de inte erfarit debatten och bakslagen kring BZD på 1980-talet. I övrigt var det ingen skillnad i uppfattning mellan kön, typ av arbetsplats eller huruvida man var medlem i yrkesförening.

Andelen som tror att det finns potential (”agree or strongly agree”) för att reducera förskrivningen av BZD uppgår i studien till 77 % medan de som vill reducera sin egen förskrivning av z-preparat uppgår till 51 %. Andelen läkare som inte känner det finns potential för att reducera användningen av z-preparat uppgår till 8 % och ännu färre upplever att sidoeffekterna med BZD inte är ett problem. Allmänläkarna upplevde att de inte hade tillräckliga resurser för att ägna sig åt systematisk BZDz-reduktion men bland angivna metoder ansågs gradvis nedtrappning klart mer framgångsrikt än att bara uppmana till stopp eller att byta till andra mediciner.

Interventionsmetoder

via konsultation och brev

En enkel form av intervention består av läkarens råd under pågående konsultation. De kan kompletteras med ett färdigtryckt skriftligt material med tips om självhjälp (generisk text). Det finns stöd för att så enkla metoder kan bidra till att reducera långtidsanvändning med upp till 18 % ännu ett halvår efter besöket [15]. Nästa nivå av enkel intervention är brev från allmänläkaren med motiverande information och nedtrappningsscheman. Detta ökar effekten med några procent [16] och med månatliga skriftliga påminnelser har man sett en reduktion med två tredjedelar efter 6 månader hos en i snitt 69-årig interventionsgrupp [15]. Slutsatsen var att man med enkla medel kan nå betydande resultat också hos äldre långtidsanvändare. En brittisk RCT undersökte kostnad/nyttoaspekten för konsultation versus brev och kom fram till att den skriftliga informationen var mer effektiv både på medicinreduktionen och på kostnader för samhälle och patient [17]. Rapporten konkluderar med att ett brev till samtliga långtidsanvändare inom

distriktet Newcastle skulle minska kostnaderna för samhälle och patienter med 4,9 miljoner pund per år.

I en dansk undersökning begränsades förskrivning av BZDz till maximalt en månad åt gången och bestämdes att receptförnyelser per telefon eller brev inte var tillåtet [15]. Läkarna skulle vid de månatliga besöken ovillkorligen diskutera det framtida medicinbehovet och möjliga nedtrappningar. Efter 15 månader hade användningen av både BZD och z-preparat halverats, dock till ett extra arbete om 4,3 konsultationer/vecka per 1000 patienter under de första 3 månaderna för att därefter succesivt minska, oklart hur mycket.

Effekten av att kombinera nedtrappningsscheman och motiverande samtal har undersökts i flera studier. En randomiserad kontrollerad multicenterstudie med 532 patienter och 70 allmänläkare jämförde resultatet av en serie sådana samtal ("SIF") med vad som sker om uppföljningssamtalen istället ersattes av skriftligt material ("SIW"), bland annat i syfte att spara läkarresurser [18]. Utfallen i de båda interventionsgrupperna var identiska efter 12 månader och visade att 45 % av deltagarna då hade upphört med BZDz-användning. Motsvarande siffra i kontrollgruppen var 15 %, således RR = 3 och NNT i samma storlek.

Bland de som upphört med behandling sågs ingen skillnad mellan de tre grupperna avseende kön, ålder eller tidigare lång- eller korttidsbehandling. Man såg heller ingen ökning av depression, insomni eller alkoholanvändning hos de som slutat. Istället sågs ett svagt positivt samband mellan interventionsgrupperna och *minskning* av depressiva symptom. Det fanns ett starkare samband mellan tidigare höga doser och sannolikheten för att sluta med BZDz där doser >10 mg/dag mätt som diazepamekvivalenter, var prognostiskt ogynnsamt. Det samma gällde om patienten hade haft högre ångestnivå (mätt genom HAD-skala). I de prognostiskt ogynnsamma subgrupperna hade intervention med uppföljande samtal (SIF) bättre effekt än skriftlig uppföljning (SIW), (32 % och 47 % för SIF vs. 24 % och 27 % för SIW). I kontrollgruppen hände inte mycket, bara 1,8 % respektive 3 % hade slutat med BZDz efter 12 månader.

Riskreduktionen, RR efter 12 månader var 3 i båda interventionsgrupperna och efter 6 månader 2,58 och 2,97 för SIF respektive SIW. Detta innebär att nästan alla som kom att sluta med användningen gjorde det under de första 6 månaderna och det gick fortast för de som fick skriftlig uppföljning. Antalet läkarbesök under 12-månadersperioden var 4,6 inom SIF-gruppen, 1,2 i SIW-gruppen och 0,7 i kontrollgruppen. Det inledande utbildande patientmötet för både SIF och SIW varade ca 20 minuter medan uppföljningsbesöken anges till i genomsnitt 12 minuter per tillfälle.

En 36-månaders uppföljningsstudie till ovanstående visade att efter tre år var 2/3 (69,7 %) av de som hade slutat efter 12 månader, fortfarande medicin fria [19]. 17 % av patienterna avvecklade sitt bruk i perioden mellan 12 och 36 månader. I de båda ursprungliga interventionsgrupperna var ca 40 % BZDz-fria efter 36 månader, något fler i SIF än SIW. Detta beror på att återfallen var fler i SIW-gruppen (35 % mot 26 %) medan en något större andel som inte var BZDz-fria efter 12 månader blivit det i SIW än i SIF-gruppen. I kontrollgruppen hade hela 26 % slutat med BZDz (15 % efter 12 månader). Sett över 3 år blir slutsatsen att motiverande samtal och 2-3 månaders uppföljning under samtidig utsättning av

BZDz är omkring 1,5 gånger så effektivt som standardbehandling. NNT är 6 för uppföljning genom läkarbesök och 7 för uppföljning via brev.

En kluster RCT studerade effekten av patientutbildning för 303 äldre långtidsanvändare av BZDz [20]. I detta fall var det apoteken som stod ansvariga för en utbildningsinsats med en åttasidig broschyr som innehöll egenbedömning av risker och information om evidensläget, säker användning, interaktioner, goda exempel och förslag till alternativ behandling av ångest och sömnsvårigheter. Deltagaren uppmanades sedan själv diskutera förskrivningen med sin farmaceut eller läkare för att därefter få en individuell plan med nedtrappningsschema i form av ett pedagogiskt bildbaserat 21-veckors protokoll. Primärt utfallsmått var fullständig utsättning efter 6 månader som höll sig över minst 3 månader därefter. Av deltagarna som hade en genomsnittsalder på 75 år och 2/3 var kvinnor, behandlades 60 % mot sömnproblem, resterande mot ångest. Man hade i genomsnitt stått på medicinen i 10 år och hade vid studiens start en ekvipotent dygnsdos motsvarande 6,5 mg diazepam.

Komplett seponering nåddes hos 27 % i interventionsgruppen och 5 % i kontrollgruppen. Ytterligare 11 % av deltagarna i interventionsgruppen genomförde dosreduceringar under nivån för det primära utfallsmåttet. NNT för antingen seponering eller dosreduktion var 3,7 både per protocol och ITT. Drygt 60 % av patienterna hade tagit upp frågan med sin läkare eller farmaceut och nästan lika många började trappa ner. Av de som gjorde så, lyckades hälften sluta inom perioden medan 22 % nådde dosreduktioner som i en tredjedel av fallen fortsatte mot seponering efter studietiden. Utsättningssymptom som reboundinsomni och ångest drabbade 42 % av de som började trappa ner. Av de som avslutade sin BZDz-användning inom 6 månader, fick ett mindre antal (13 %) antidepressiv ersättningsmedicin. Deltagare i interventionsgruppen som avstod från att trappa ut sina mediciner fattade detta beslut efter att ha blivit avrådda av sin läkare i en tredjedel av fallen, följt av rädsla för utsättningssymptom (25 %) och brist på motivation (23 %).

via läkemedel

Att använda andra läkemedel som hjälp vid utsättning av vanebildande mediciner kan vara en näraliggande tanke för läkare, farmakologer och troligtvis läkemedelsindustrin. Inte minst eftersom så sker vid behandling av missbrukare, abstinens och vid andra typer av beroendetillstånd. Det har gjorts omfattande försök och studier av vilka flera sammanfattades i en (nu något gammal) Cochranereview [21]. I denna visades att bland läkemedlen var det endast karbamazepin som hade något signifikant värde vid utsättning av BZDz och då för patienter som använde motsvarande minst 20 mg diazepam per dag, vilket är ovanligt i primärvården [15]. Ett preparat som man hyst stora förhoppningar till har varit den kompetitiva BZD-agonisten flumazenil (Lanexat®) som verkade lovande i pilotstudier. Fortsatt forskning har emellertid inte funnit någon terapeutisk plats för flumazenil och det pekas bland annat på ökad risk för stressreaktioner, panikattacker, ångest och abstinensproblem vid utsättning. Några studier har emellertid framhållit att flumazenil kan användas för att motverka toleransutveckling vid fortsatt användning av BZD och har då positiva effekter på humör, minne, kognition och motorik [15,22].

Vid nedtrappning och utsättning av BZD är en strategi att först konvertera kortverkande (t ex oxazepam) till långverkande preparat (diazepam), för att därigenom minska utsättningssymptom och lättare kunna genomföra en steglös nedtrappning över veckor [1,15,17]. Trots viss klinisk spridning och omnämnt i bland annat Socialstyrelsens nationella riktlinjer [27], verkar strategin inte välundersökt i kontrollerade studier. För behandling av depression med eller utan ångestinslag har SSRI sedan länge ersatt BZD. För deprimerade patienter med sömnsvårigheter har härvid mirtazapin (Remeron®) intagit en framträdande plats. Behandling med mirtazapin mot primär insomni utan samtidig depression eller annan psykiatrisk diagnos, visade i en dubbelblindad RCT motsvarande resultat på total sömntid och förkortad insomningstid som z-preparat [23]. Studien som gjordes med esmirtazapin i tre doseringar bekräftade emellertid även den kända biverkningsprofilen med somnolens/dagtrötthet och viktuppgång [3,4].

En depåberedning av melatonin (Circadin®) har godkänts för behandling av patienter >55 år och man har i Sverige helt nyligen även öppnat för behandling av barn med kortverkande melatonin (Melatonin AGB®).[4] En dubbelblindad RCT undersökte Circadin® som adjuvant behandling vid nedtrappning och utsättning av BZDz hos 92 primärvårdspatienter i en uppföljning över 6 månader med primärt utfallsmått att helt seponera BZDz [24]. Man såg ingen positiv effekt av läkemedlet, snarast ett signifikant negativt samband. Undersökningar av melatonin som sömnmedel har visat otillfredsställande resultat vilket kan sammanhålla med korta halveringstider, stor individuell variation i egenproduktion och låga administrerade doser av studerade preparat. Det mer potenta läkemedlet agomelatine (Valdoxan®), har både hypnotisk och antidepressiv verkan med en rekommenderad daglig dosering på 25-50 mg till skillnad från Circadin® som doseras 2 mgx1, men är dyrt och inte undersökt som ersättningsterapi [25].

via psykologisk och psykosocial behandling

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är evidensbaserad behandling mot depression, ångest och vid sömnstörningar [3]. Om orsaken till BZDz-användning står att finna i sådana grundtillstånd, finns förstått anledning utgå från att KBT kan bidra till att begränsa medicineringen. Annan psykosocial behandling kan vara motiverande intervju (MI), stödsamtal, återfallsprevention (jfr metadon och antabusprogram), 12-stepsprogram för självhjälp, parterapi och psykoterapi.

En Cochrane metastudie 2015 sökte värdera effekten av psykosocial behandling av beroende, skadligt bruk och missbruk av BZDz med mål att reducera användningen av preparaten [26]. Jämförelser gjordes mellan KBT, farmakologisk behandling, ingen behandling, placebo samt mot andra psykosociala interventioner än KBT. Man önskade belysa effekterna för kvinnor respektive män, för patientgrupper som är respektive inte är samtidigt opiatberoende, samt eventuella skillnader mellan om forskrivningen sker inom eller utanför sjukhus. Primärt utfallsmått bestämdes som lyckad seponering alternativt minskning av användningen med mer än 50 %. Av ett utgångsmaterial på 2572 artiklar extraherades 25 att inkluderas till studiens kvalitativa analys och 15 till två kvantitativa metaanalyser. Effekten av olika interventioner analyserades i 12 inbördes jämförelser:

1. KBT med nedtrappningsplaner (NTP) vs enbart nedtrappningsplaner
2. Motiverande intervju vs ingen särskild behandling (TAU)

3. Konsultation med råd + NTP vs TAU
4. KBT utan NTP vs TAU
5. Självhjälpbroschyr + KBT vs självhjälpbroschyr
6. Utsättnings/abstinenssterapi (*eng. complaints management training*) vs ångesthantering
7. Läkarkonsultation + generiskt brev vs TAU
8. Råd via nätet (*eng. e-counselling*) vs konsultation
9. Avslappningsövningar vs TAU
10. Skräddarsydda brev vs generiska brev
11. NTP + avslappning vs NTP
12. Bemästringsträning (*eng. skills training and reinforcement*) + avslappning vs bemästringsråd (*eng. initially received skills training and thereafter only advice*) + avslappning

Metaanalysen redovisar ett statistiskt signifikant stöd för att KBT med nedtrappningsplan har effekt på kort sikt. Efter sex månader har effekten dock försvunnit. Vidare att skräddarsydda brev leder till signifikant minskad BZDz-användning också efter 12 månader (i jämförelse med generiska brev RR 1,7. CI 1,07-2,7). Det ses starkt positiva resultat för allmänläkares råd tillsammans med nedtrappningsplan (RR 13,1 CI 3,25-52,83) samt för avslappningsövningar (RR 2,2 CI 1,23-3,94). I övrigt saknas signifikant positiva resultat för någon intervention eller jämförelse.

Diskussion

Det finns sedan länge etablerad vetenskaplig konsensus om att bensodiazepiner och z-preparat används utanför sina indikationer och i långt större omfattning än som är lämpligt. Troligen finns ingen annan läkemedelsgrupp som företer så stora variationer i förskrivningsmönster och så stora avvikelser från indikationer som BZDz. Långtidsanvändningen, som i Sverige uppkommer efter uppskattningsvis 10-20% av nyinsättningarna [28], uppstår genom ett samspel mellan läkare och patient där patienten första gången får läkemedlet i en sårbar livssituation och tycker sig bli hjälpt av det. Hen blir sedan orolig för att ett avslut skulle återskapa de problem som fanns då medicinen insattes akut. Detta psykologiska beroende möts av bekräftande strategier hos läkare som möjliggör en fortgående användning. Antingen därför att doktorn saknar tid eller strategier för att förklara, erbjuda annan hjälp, eller för att denne inte anser att medicineringen utgör något större problem och således håller sig med en egen empiri som samtidigt underkänner officiella indikationer och riktlinjer för användningen.

Eftersom patienten får sina recept av en läkare som har till huvuduppgift att göra gott och icke skada, kan patienten på goda grunder anta att hen behöver just den medicinen. Läkaren tar mer eller mindre motvilligt ansvar för både historien och kollegors agerande då denne förlänger behandlingar som satts in av andra eller som pågått under längre tid. Ett observandum är att både patienter och läkare anser att äldre människor åtnjuter större rätt till BZDz än yngre. Det baseras på uppfattningar om att användningen inte är skadlig så länge man håller sig till ordinerade doser, att beroende hos äldre är mycket svårt att bryta och att äldre i högre grad förtjänar det de efterfrågar. De gemensamma uppfattningarna avspeglas i förskrivningsstatistiken där en mycket stor andel av BZDz-preparaten

ordineras till den mest sårbara gruppen med störst risk för fall, frakturer och andra olyckor, kognitiva biverkningar och läkemedelsinteraktioner.

Kunskapen om i vilka situationer sjukvården bör intervensera i ett iatrogen BZDz-beroende går inte att finna i bestämda regler eller myndighetsbeslut. Den måste förvaltas av varje behandlare och i första hand av de som skriver recepten (eller avstår från att göra det). Litteraturstudien ger inga hållpunkter för att det skulle vara svårare att intervensera i behandlingen av äldre än av yngre patienter, men att många läkare förlorat greppet, eller möjligen hoppet, om den stora population av äldre som långtidsbehandlas. Det finns en inneboende motsättning mellan att de faktorer som gör att läkare anser att en patient förtjänar långtidsbehandling med BZDz (personkännedom, sympati, god relation) delvis är samma faktorer som behövs för att framgångsrikt seponera medicinen.

Läkares ord och attityder till BZDz har stor betydelse i både muntlig och skriftlig form och det är därför viktigt att de kommer till uttryck i mötet med patienten om man vill reducera bruket. Den allra mest opersonliga och slentrianmässiga överenskommelsen om fortsatt behandling sker då patienten vänder sig till mottagningen per telefon eller e-post och sjuksköterskor vidarebefordrar önskemålen till läkaren som s.k. receptmeddelanden. Sådan förskrivningsrutin måste ses som ett skadligt förfarande, inte minst eftersom även enkla former av personlig kontakt mellan patient och behandlare har god effekt på BZDz-reduktion.

Skriftlig information har stor genomslagskraft, speciellt om den utformas skraddarsytt för patienten tillsammans med nedtrappningsplaner, medan generisk text har sämre effekt. En läkare som tar sig tid och ger strukturerad information med nedtrappningsplan vid ett besök och som följs med uppföljande brev, har lika god effekt på nedtrappning och seponering av BZDz som flera upprepade läkarbesök med motiverande samtal under samma tid. I båda fallen uppgår seponeringsgraden i olika undersökningar till 30-70%. Kognitiv beteendeterapi (KBT) har inte visat någon långsiktig effekt på BZDz-användning. Däremot kan förstås KBT hindra att preparaten nyinsätts beroende på god effekt mot ångest och depression. Vetenskapliga undersökningar av gruppterapeutiska interventionsmetoder har inte återfunnits i litteratursökningen.

Nedtrappningar bör ske i jämn takt och över en tid som inte överstiger 4 månader. Eventuellt finns fördelar med att först konvertera högre doser BZD till diazepam (Stesolid®) för att reducera utsättningssymptom vid nedtrappningen. De gynnsamma effekterna av utsättning infinner sig först efter seponering. Att stanna halvvägs kan vara kontraproduktivt och lägger hinder för nya försök. För individen gynnsamma effekter av att seponera BZDz är ökad vakenhet och kognition, bättre muskelkraft och minskad nedstämdhet. Fall- och olycksriskerna minskar momentant. Att introducera ersättningsmediciner för att kompensera läkemedelsberoendet finner inget vetenskapligt stöd. Depression och ångestsyndrom behandlas framgångsrikt med KBT eller SSRI/SNRI och detta förhindrar nyinsättning av BZDz, men kan alltså normalt inte användas för att bli av med ett iatrogen låggradigt narkotikaberoende.

Jämförelser och överförbarhet

Nationella strategier

Socialstyrelsen har efter egen litteraturstudie utarbetat en nationell riktlinje för ”Långvarigt bruk av bensodiazepiner där utsättning på sedvanligt sätt inte varit möjligt” [27]. Som åtgärd anges kort och gott nedtrappning och som tilläggsinformation skriver man: *”Nedtrappning innebär helt enkelt att patientens dos av bensodiazepiner minskas stegvis, antingen i en förutbestämd takt eller baserat på patientens kliniska mående. Nedtrappning antas minska abstinensbesvären och antas även minska risken för allvarliga abstinenskomplikationer. /.../ Alltför långsam nedtrappning kan tänkas leda till att patientens ”lidande” förlängs samt att patienten lägger alltför stort fokus på nedtrappningen. Man brukar därför rekommendera att nedtrappningen pågår under cirka fyra till tolv veckor för de flesta patienter, eventuellt längre för patienter med hög startdos, men inte längre än sex månader”*

Riktlinjen är konsistent med slutsatserna i föreliggande litteraturstudie men ger ingen vägledning om pedagogiska verktyg eller innehållet i muntlig och skriftlig information till patienterna.

Regionala strategier

I Västra Götalandsregionen drevs under 36 månader 2013-2016 projektet ”Minskad förskrivning av sömn- och lugnande medel” [28]. Beslutet hade sin bakgrund i att VGR år efter år hade landets högsta förbrukning av sömn- och lugnande läkemedel. I en rapport efter halva projektperioden förklaras: *”Projektet har haft som inriktning att fokusera på att minska nyinsättningar och på sikt åstadkomma en minskning av förbrukningen i VGR. Bakgrunden till denna inriktning är patienter inte ska lida och att en förändring i så fall hellre får ta längre tid. Utsättning hos långtidsanvändare skulle också innebära en rejält ökad belastning på vårdapparaten och riskera undanträngningseffekter gentemot andra patientgrupper. Det är också värt att notera att förskrivning av dessa preparat ofta har skett med recept omfattande flera uttag, varför nya behandlingsstrategier inte får statistiskt genomslag förrän långt senare.”*

I slutrapporten januari 2016 [29], framgår att drygt 60 % av nyinsättningarna sker inom primärvården och att det därför varit naturligt att lägga fokus på att åstadkomma förändring där. Arbetsmetoden var att besöka vårdcentraler och genom dialog kring evidens och riktlinjer, samt återkoppling på enhetens egen förskrivning, försöka åstadkomma förändringar i förskrivningsmönstret. Det säger man sig till del ha lyckats med sedan antalet nyinsättningar minskat med 1,08% i jämförelse mellan två sexmånadersperioder 2012 och 2014 (13369 resp 12272 patienter). Andelen av nyinsättningarna som övergick till att bli långtidsanvändare minskade från 14,5 till 13%. Det innebär att fler än 3000 nya långtidsanvändare fortsatt genereras varje år inom VGR Primärvård. Några statistiska analyser av de redovisade resultaten framgår inte av rapporterna, varför slutsatsernas signifikans inte kan kontrolleras.

I ett avsnitt om sjukhusvård skriver man att det årligen utremitteras ca 700 patienter från psykiatrin till primärvården som medicinerar med preparaten, men

att information om varför man valt att långtidsbehandla och hur man tänkt sig fortsatt behandling ofta saknas. Rapporten belyser också att många patienter sover dåligt under en sjukhusvistelse och ibland efterfrågar farmakologisk behandling. Projektet konstaterar att en sådan ordination lätt kan bli bestående, resultera i recept vid utskrivningen och därmed en regelbunden användning.

Den valda strategin inom VGR innebär alltså ingen intervention på patientnivå utan enbart på organisatorisk nivå och den riktas bara mot nyinsättningar. Det är intressant att man som motiv anger att *”Bakgrunden till denna inriktning är patienter inte ska lida”*. Rapportförfattarna måste mena att utsättning av BZDz innebär ett lidande vilket denna litteraturstudie inte kan bekräfta. Vidare är förklaringen till att avstå från intervention bland långtidsanvändare på grund av att *”recepten ofta omfattar flera uttag”* besynnerlig. Itereringen omfattar på sin höjd något års behandling och det finns hela tiden tillgång till patienter där recept förfaller till förnyelse.

Den organisatoriska interventionsstrategin liknar annars den som med framgång används för att minska och korrigera antibiotikaförskrivningen (STRAMA). Det finns dock avgörande skillnader mellan antibiotika och BZDz där det mest framträdande är att behandlingen med antibiotika nästan alltid sker i korta kurer och både läkare och patient är överens om att så skall vara. Antibiotika saknar beroendepotential, medan BZDz förskrivs på en obestämd framtid just därför att det skapat beroende.

Styrkor och svagheter

Litteraturstudien täcker genom sin metod väl de studier som publicerats under senare år och kan därigenom anses ha en uppdaterad prägel. Det visade sig emellertid att flera större undersökningar inom området utfördes före 2006 som är den valda brytpunkten för sökningarna. Därmed kan viktig kunskap blivit fördold genom urvalet. Ett kompensatoriskt försök till helhetlig översikt har varit att inkludera ett par större review-artiklar. Det är sannolikt att betydelsefulla historiska rön därför inkluderats. Det har inte framkommit något som särskiljer svenska förhållanden från övriga västländer, varför de refererade artiklarna får anses relevanta för slutsatser och förslag som presenteras för klinisk tillämpning i Sverige. Nationella eller regionala variationer kan dock inte uteslutas men för detta saknas helt möjligheter till statistisk kontroll.

Det har varit en utmaning att ta sig an de kvalitativa studierna och extrahera resultat ur dem i ett sammanhang där även kvantitativa resultat redovisas. De kvalitativa studierna ger lite eller ingen information om hur frekvent olika företeelser och uppfattningar förekommer och bidrar därmed i begränsad utsträckning till vägledning för prioriteringar. Metasynteserna tillför dock viktiga spektrum av både logiska och känslomässiga argument, där de sistnämnda måste förstås i kontexten av den beroendeproblematik artikeln belyser. Kvalitativa undersökningar ger därför en bredare bild av verkligheten vilket underlättar bedömningen av kvantitativa studiers relevans och ger tillsammans med ren faktaredovisning (t ex förskrivningsstatistik) ett förbättrat underlag för vägledning om prioriteringar och metodval.

Konklusion

Med tanke på hur många som överbehandlas med BZDz idag och att det är den äldre delen av befolkningen som i första hand åtnjuter en ökande medellivslängd, torde de återhållsamma nationella och regionala strategier som riktas mot nyinsättning inte medföra någon märkbar minskning av BZDz-relaterade fallskador och olyckor, suicid och pseudodemensutveckling inom överskådlig tid. Därför bör en strategi för hur man skall ta sig an långtidsanvändarna utarbetas och implementeras. Mest önskvärt vore en fokusering på problemet med samma skärpa och uthållighet som för antibiotikaanvändningen. Arbetsmetoder och organisation för STRAMA bör kunna överföras till arbetet med att minimera och anpassa användningen av beroendeframkallande mediciner till ”best practice”.

I väntan på en kraftfull nationell alternativt regional strategi, rekommenderas lokala insatser på vårdcentralsnivå eller till och med av enskilda behandlare, gärna i nätverk eller kluster. Förslag till modell för praktisk hantering återfinns i appendix till denna rapport.

Behov av ytterligare grundforskning anses inte föreligga. Däremot bör initiativ och projekt följas, dokumenteras och rapporteras på systematiskt sätt för att handläggning och metoder hela tiden skall kunna utvecklas på ett så gynnsamt och kostnadseffektivt sätt som möjligt.

Referenser

1. Lader M. Benzodiazepines revisited - will we ever learn? *Addiction*. (2011) Dec;106(12):2086-109. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03563.x. Review. PubMed PMID: 21714826.
2. Casati A, Sedefov B, Pfeiffer-Gerschel T. Misuse of Medicines in the European Union; A Systematic Review of the Litterature. *Eur Addict Res* (2012);18:228-245.
3. Läkemedelsboken. Läkemedelsverket Uppsala (2016). www.lakemedelsboken.se
4. FASS. Läkemedelsindustriföreningen Stockholm (2017). www.fass.se.
5. Curreen M, Lidmila Jed. Zopiklone; Is there cause for concern in addiction services and general practice? *Int.J of Risk & Safety in Medicine* 26 (2014) 183-189.
6. Victorri-Vigneau C et al. An update on Zolpidem Abuse and Dependence, *Journal of Addictive Diseases* 33:15-12 (2014).
7. Belleville G. Mortality hazard associated with anxiolytic and hypnotic drug use in the National Population Health Survey. *Can J Psychiatry*. (2010) Sep;55(9):558-67. PubMed PMID: 20840803.
8. Carlsten A, Waern M. Are sedatives and hypnotics associated with increased suicide risk of suicide in the elderly? *BMC Geriatr*. (2009) Jun 4;9:20. doi:10.1186/1471-2318-9-20. PubMed PMID: 19497093; PubMed Central PMCID: PMC2695460.
9. Milos Å et al. Fall risk-increasing drugs and falls; a cross-sectional study among elderly patients in primary care. *BMC Geriatrics* (2014), 14:40
10. Nurminen J et al. Handgrip Strength and balance in older adults following withdrawal from long-term use of temazepam, zopiklone or zolpidem as hypnotics. *BMC Geriatr*. (2014); 14:121
11. Puustinen J et al. Effect of withdrawal from long-term use of temazepam, zopiklone or zolpidem as hypnotic agents on cognition in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* (2014) 70:319-329.
12. Sirdifield C, Chipchase SY, Owen S, Siriwardena AN. A Systematic Review and Meta-Synthesis of Patients' Experiences and Perceptions of Seeking and Using Benzodiazepines and Z-Drugs: Towards Safer Prescribing. *Patient*. (2017) Feb;10(1):1-15. doi: 10.1007/s40271-016-0182-z. Review. PubMed PMID: 27282559.
13. Sirdifield C, Anthierens S, Creupelandt H, Chipchase SY, Christiaens T, Siriwardena AN. General practitioners' experiences and perceptions of benzodiazepine prescribing: systematic review and meta-synthesis. *BMC Fam Pract*. (2013) Dec 13;14:191. doi: 10.1186/1471-2296-14-191. Review. PubMed PMID: 24330388; PubMed Central PMCID: PMC4028802
14. Siriwardena AN, Apekey T, Tilling M, Dyas JV, Middleton H, Ørner R. General practitioners' preferences for managing insomnia and opportunities for reducing hypnotic prescribing. *J Eval Clin Pract*. (2010)

Aug;16(4):731-7. doi:10.1111/j.1365-2753.2009.01186.x. PubMed PMID: 20545802.

15. Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs*. (2009);23(1):19-34. doi: 10.2165/0023210-200923010-00002. Review. PubMed PMID: 19062773.
16. van de Steeg-van Gompel CH, Wensing M, De Smet PA. Implementation of a discontinuation letter to reduce long-term benzodiazepine use-a cluster randomized trial. *Drug Alcohol Depend*. (2009) Jan 1;99(1-3):105-14. doi: 0.1016/j.drugalcdep.2008.07.009. PubMed PMID: 18801626.
17. Godfrey, Christine; Heather, Nick; Bowie, Alison; Brodie, Jennifer; Parrott, Steve; Ashton, Heather; McAvoy, Brian; Randomised controlled trial of two brief interventions against long-term benzodiazepine use: Cost-effectiveness *Addiction Research & Theory*, Vol 16(4), Aug, (2008) pp. 309-317. Publisher: Informa Healthcare; [Journal Article], Databas: PsycINFO
18. Vicens C, Bejarano F, Sempere E, Mateu C, Fiol F, Socias I, Aragonès E, Palop V, Beltran JL, Piñol JL, Lera G, Folch S, Mengual M, Basora J, Esteve M, Llobera J, Roca M, Gili M, Leiva A. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: cluster randomised controlled trial in primary care. *Br J Psychiatry*. (2014) Jun;204(6):471-9. doi: 10.1192/bjp.bp.113.134650. PubMed PMID: 24526745.
19. Vicens C, Sempere E, Bejarano F, Socias I, Mateu C, Fiol F, Palop V, Mengual M, Folch S, Lera G, Basora J, Leiva A. Efficacy of two interventions on the discontinuation of benzodiazepines in long-term users: 36-month follow-up of a cluster randomised trial in primary care. *Br J Gen Pract*. (2016) Feb;66(643):e85-91. doi: 10.3399/bjgp16X683485. PubMed PMID: 26823269; PubMed Central PMCID: PMC4723219.
20. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S Reduction of inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education. The EMPOWER Cluster Randomized Trial. *JAMA Intern Med*. (2014);174(6):890-898
21. Denis C, et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient setting. *Cochrane Database Syst Rev* (2006); 6: CD005194
22. Hood S D, Norman A, Hince D A, Melichar J K, Hulse, G K. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *Br J Pharmacol*. (2014) 77(2);285-294
23. Ivgy-May N, Roth T, Ruwe F, Walsh J. Esmirtazapine in non-elderly adult patients with primary insomnia: efficacy and safety from a 2-week randomized outpatient trial. *Sleep Med*. (2015) Jul;16(7):831-7. doi:10.1016/j.sleep.2015.03.005. PubMed PMID: 26047890.
24. Lähteenmäki R, Puustinen J, Vahlberg T, Lyles A, Neuvonen PJ, Partinen M, Rähkä I, Kivelä SL. Melatonin for sedative withdrawal in older patients with primary insomnia: a randomized double-blind placebo-controlled

trial. *Br J Clin Pharmacol.* (2014) Jun;77(6):975-85. doi:
10.1111/bcp.12294

25. Cardinali Daniel P, Srinivasan Venkataramanujan, Brzezinski Amnon, Brown Gregory M. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J. Pineal Res.* (2012);52:365-375
 26. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, Farrell MF, Donnelly-Swift E. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* (2015) May 11;5:CD009652. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26114884
 27. <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjermissbrukochberoende/sokiriktlinjerna/langvarigtbrukavbensodiazepine>
 28. Västra Götalandsregionen, Regionstyrelsen. Tjänsteutlåtande 2014-11-10. Diarienummer RS 1490-2013
 29. Västra Götalandsregionen, Regionstyrelsen. Rapport 2016-01-11 Diarienummer RS 1490-2013.
-

Appendix

Strategi för hantering av förväntningar, riskbruk och beroende av sedativa och hypnotiska läkemedel i Primärvården

Nedan skisseras förslag till innehåll i en strategi som omfattar patientkategorier, metodval och lokal organisering för att bemöta förväntningar, riskbruk och beroende av vanebildande mediciner, främst BZDz, på klinisk nivå i primärvården.

1. Prioriterade grupper

Hög prioritet (prio 1)

- Äldre >65 år i eget boende med daglig eller nästan daglig användning av BZDz.
- Patienter med kombinationer av BZDz och opioider, eller med riskbruk av alkohol.
- Patienter som stått under behandling mellan en och sex månader.

Medelhög prioritet (prio 2)

- Patienter i eget eller institutionsboende som förflyttar sig (går) själva, med kognitiv svikt och/eller nykturi och/eller signifikant ökad fallrisk
- Patienter med daglig eller nästan daglig användning (>50%) som pågått under längre tid än 6 månader

Låg prioritet (prio 3)

- Patienter i institutionsboende som inte förflyttar sig (går) själva och där behandling pågått under längre tid
- Patienter med regelbunden vid behovsmedicinering (25-50% av månadens dagar oavsett dos) som pågått längre tid än en månad

Ingen prioritet

- Patienter med kort återstående livslängd
- Användningen understiger 1-2 tabletter/vecka (ca 60st/år) oavsett typ
- Korttidsanvändning som avslutas senast efter en månad utan att återupptas det närmaste halvåret ("on-label")

2. Insatser

Icke institutionspatienter:

- Varje läkarbesök eller receptförfrågan innebär en ny möjlighet till förändring och skall ses som tillfället att bedöma behovet i förhållande till indikation och prioritet.
- Vid läkarbesök där aktuella diagnoser eller medicinering tas upp, ges information om kunskapsläget kring den aktuella medicinen och skriftligt generiskt material med erbjudande om hjälp till utsättning.
- Vid receptförfrågan bokas antingen läkarbesök, telefonsamtal eller skickas personligt brev med erbjudande om hjälp till utsättning, tillsammans med recept för en kort tids ytterligare behandling. Receptförnyelse per automatik skall inte förekomma för patienter i prioritetsgrupp 1 och 2.

- Åtgärder enligt ovan följs upp med personligt brev och förslag till utsättningsplan över 2-4 månader samt en telefontid efter 1-2 veckor där ”kontraktet” säkras. Recept skrivs därefter för aktuell uttrappning (obs exp.intervall). Vid höga doser eller blandmedicinering med opioider, övervägs först konvertering till ekvipotent dos Stesolid.
- Efter utsättningsperioden telefon eller läkarbesök för utvärdering och plan vidare.

Institutionspatienter:

- Delta i personalmöte eller annat utbildningstillfälle för personalen. Redovisa problemställningen, diskutera alternativ och kom överens om att situationen kan bli bättre (=motiverande överenskommelse).
- Hantera i första hand frågor om nyinsättningar och vidbehovs-medicinering som på institution ofta övergår till kontinuerlig användning.
- Överväg behandling och alternativ vid varje årskontroll och läkemedelsavstämning. Diskutera nedtrappningsplaner med patient och personal. Avdramatisera oregelbundet sömnmönster och kort sömntid hos äldre och inaktiva.
- Delta gärna vid anhörigträffar.
- Följ och redovisa förskrivningsstatistik.

3. Generiska brev

Exempel på patientinformation om bensodiazepiner, inkl z-preparat:

Fakta om sömnmediciner

Du har fått recept på medicin av bensodiazepintyp. Den är oftast mycket effektiv men bara till för kort tids behandling. Det beror dels på att risker och biverkningar med användning ökar med tiden, dels att effekten vid långtidsbehandling blir sämre. Bland biverkningarna vid längre tids användning än 2-4 veckor finns en generell ökning av olycksriskerna, bland annat fallskador nattetid. Minnesfunktionen påverkas, liksom risk för att bli beroende av medicinen som är klassad som narkotika.

Om du tycker du behöver hjälp under längre tid än ordinerat, ska du och din läkare diskutera andra möjliga alternativ. Det kan till exempel handla om sömnskola, stresshantering, avslappningstekniker, annan medicinering eller samtalsterapi.

Vårdcentralen ser alltid till ditt bästa och finns för att hjälpa dig där du är i livet!

4. Personligt brev och nedtrappningsplan

Exempel på personligt brev som förberedelse för nedtrappningsplan:

Hej Signe!

Du har använt sömntabletten Imovane i många år. Den hjälper vanligtvis mycket bra den första tiden men efter hand brukar den förlora sin effekt, medan riskerna blir kvar eller till och med ökar ju äldre man blir. Till problemen hör att man får sämre muskelstyrka, blir ostadigare och faller lättare. Därmed ökar risken för att man skadar sig. Också minnet kan försämrans av medicinen. Det positiva är att problem och risker minskar om man slutar med Imovane och det skulle jag gärna vilja hjälpa dig med, speciellt som du sagt till sköterskan att du känner dig yr ibland och blivit lite svagare i benen.

Man kan ofta inte sluta tvärt efter en längre tids medicinering utan det kan behövas en nedtrappning över några veckor. Fundera lite på detta och vilka problem du eventuellt ser med att sluta // så ringer jag dig nästa fredag klockan 9 // *alternativ text*: så tar vi upp det när vi ändå träffas för årskontroll om ett par veckor.

Hälsningar /Din Doktor/

5. Att tänka på

- Vid behov, se till att få patientens tillåtelse att kontrollera förskrivning/recept med NPÖ.
- Sömnproblem på grund av smärta och värk skall behandlas med sjukgymnastik eller analgetika, inte sömnmediciner.
- Sömnproblem på grund av depression och långvarig ångest skall behandlas med SSRI/SNRI alt. KBT, inte bensodiazepiner/z-preparat.
- Sömnproblem på grund av livsstilsfaktorer skall behandlas med livsstilsråd och sömnhygien, inte sömnmedicin.
- Sköterskor i telefon måste vara komfortabla med lokala strategier för att ge riktig och trygg information till patienter som önskar recept.
- Samla de goda exemplen och för statistik över både lyckade och mindre lyckade interventioner. Överväg *tidigt* strukturerad dokumentation som håller för artiklar och bruk i forskning.
- Överväg bilda behandlarnätverk med intresserade kollegor från andra vårdcentraler i händelse man inte från centralt håll prioriterar och organiserar frågorna. Detta eftersom uppgifterna är välkänt konfliktyllda och kan skapa stress och frustration.

Närhälsan

Närhälsan FoU primärvård, FoUU-centrum Fyrbodal,
Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg
Hemsida: www.narhalsan.se/fou-fyrbodal