

# Bensodiazepiner

– beroendeframkallande psykofarmaka



Ur KB:s samlingar

Digitaliserad år 2014



National Library  
of Sweden

**SOU** 1993:5  
Delbetänkande av  
Psykiatriutredningen



# Bensodiazepiner

– beroendeframkallande psykofarmaka



**SOU** 1993:5  
Delbetänkande av  
Psykiatriutredningen



Ref KB 002



Statens offentliga utredningar  
1993:5  
Socialdepartementet

# Bensodiazepiner – beroendeframkallande psykofarmaka

Delbetänkande av Psykiatriutredningen  
Stockholm 1993

SOU och Ds kan köpas från Allmänna Förlaget som ingår i C E Fritzes AB. Allmänna Förlaget ombesörjer också, på uppdrag av Regeringskansliets förvaltningskontor, remissutsändningar av SOU och Ds.

Beställningsadress: Fritzes kundtjänst  
106 47 Stockholm  
Fax: 08-20 50 21  
Telefon: 08-690 90 90

*Omslagsfoto:* Gert Knutsson

REGERINGSKANSLIETS  
OFFSETCENTRAL  
Stockholm 1993

ISBN 91-38-13269-9  
ISSN 0375-250X

## Till statsrådet Bo Könberg

Genom regeringsbeslut den 11 maj 1989 bemyndigades dåvarande statsrådet Sven Hulterström att tillkalla en särskild utredare för att överväga och föreslå olika åtgärder för att uppnå en förbättrad och effektivare service och vård till psykiskt störda (S 1989:01). Till särskild utredare utsågs förre generaldirektören Maj-Britt Sandlund. Utredningen antog namnet Mentalservicekommittén.

Den 15 november 1990 beslutade regeringen att bemyndiga dåvarande statsrådet Ingela Thalén att förändra utredningen till en parlamentarisk kommitté med uppdrag att utreda frågor om service, stöd och vård till psykiskt störda. Uppdraget skall enligt tilläggsdirektiven (dir. 1990:71) främst inriktas på att överväga och föreslå åtgärder vad gäller ansvarsfördelning och organisation av stöd och vård till psykiskt störda. Tilläggsdirektiven redovisas i bilaga 1.

Den parlamentariska kommittén antog namnet Psykiatriutredningen. Den 1 september överlämnade utredningen sitt huvudbetänkande *Välfärd och valfrihet - service, stöd och vård för psykiskt störda* (SOU 1992:73) till statsrådet.

I tilläggsdirektiven framhålls att kommittén bör uppmärksamma problemen kring beroendeframkallande psykofarmaka. Genom detta betänkande *Bensodiazepiner - beroendeframkallande psykofarmaka* (SOU 1993:5) har Psykiatriutredningen slutfört detta uppdrag.

Regeringen har genom ytterligare tilläggsdirektiv (dir. 1992:67) beslutat att Psykiatriutredningen inte skall begränsas av de s.k. nolldirektiven från år 1984. Dessa tilläggsdirektiv redovisas i bilaga 2.

Kommittén har bestått av tre parlamentariska ledamöter samt sakkunniga och experter från landsting- och kommunförbunden, statliga myndigheter, departement och olika personalorganisationer m.fl. Sammansättningen av kommittén framgår närmare av bilaga 3.

Psykiatriutredningen har före detta betänkande förutom nämnda huvudbetänkande, avlämnat nio delbetänkanden. Samtidigt med detta betänkande överlämnas ytterligare ett delbetänkande *Statligt stöd till rehabilitering av tortyrskadade flyktingar m.fl.* (SOU 1993:4). Psykiatriutredningen har härmed slutfört alla sinna uppdrag.

Kommitténs ledamöter står eniga bakom innehållet i föreliggande betänkande.

**Sten Svensson**

Bo Holmberg

Lars Jakobsson

/Gert Knutsson

Harald Wilhelmsson

# Innehåll

<b>1</b>	<b>Uppdraget</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Bensodiazepiner – preparat, försäljning, förskrivning, beroende och missbruk</b>	<b>9</b>
2.1	Inledning	9
2.2	Läkemedelsverkets förteckning av preparat	9
2.3	Försäljning	10
2.4	Förskrivning av bensodiazepiner	17
2.5	Beroende, missbruk och biverkningar av bensodiazepiner	21
2.6	Missbruk av bensodiazepiner och den allmänna försäkringen	22
2.7	Alternativa behandlingar av ångest, oro och sömnbesvär	23
<b>3</b>	<b>Socialstyrelsens och Läkemedelsverkets åtgärder</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>Utredningar som behandlat frågan om bensodiazepiner</b>	<b>27</b>
4.1	Läkemedelsutredningen	27
4.2	Tillsynsutredningen	29
4.3	Det nya Folkhälsoinstitutet	29
4.4	Utredningen om ett centrum för läkemedelsepidemiologi och utveckling av läkemedelsterapier	30
<b>5</b>	<b>Behandling i riksdagen av frågan om beroende och missbruk av bensodiazepiner</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>Överväganden och förslag</b>	<b>37</b>
6.1	Utgångspunkter	37
6.2	Kostnader för beroende och missbruk av bensodiazepiner	39
6.3	Förskrivning, missbruk och illegal försäljning	40
6.4	Vårdansvar	43
6.4.1	Ansvar för avgiftning och medicinsk rehabilitering	43
6.4.2	Ansvar för sociala åtgärder	44
6.4.3	Ansvar för rehabilitering	45



6.5 System för ökad självkontroll av egen förskrivning	46
6.6 Förslag	47

### **Bilagor**

1 Tilläggsdirektiv 1990-11-15	51
2 Tilläggsdirektiv 1992-05-21	55
3 Utredningens sammansättning	59
4 Rapport från Socialstyrelsens och Läkemedelsverkets hearing om bensodiazepiner i december 1991	61
5 Uppgifter från den kontinuerliga receptregistreringen i Jämtlands län	141

# 1 Uppdraget

I Psykiatriutredningens tilläggsdirektiv (1990:71) framhålls att utredningen i sitt arbete bör uppmärksamma problemen kring beroendeframkallande psykofarmaka och därvid samråda med Socialstyrelsen och andra intressenter. Vi har tolkat direktiven så att arbetet skall gälla preparatgruppen bensodiazepiner och beslutat att framlägga våra överväganden angående dessa i ett särskilt delbetänkande, till regeringen.

Psykiatriutredningen har i betänkandet *Psykiatrin och dess patienter – levnadsförhållanden, vårdens innehåll och utveckling* (SOU 1992:37) redovisat en omfattande kartläggning av psykiatris vårdinnehåll, vårdutnyttjande, vårdresurser, utveckling m.m. Redovisningen bygger bl.a. på enkäter som Socialstyrelsen genomfört på kommitténs uppdrag. I det betänkandet redovisas också nuvarande program och resurser för hjälp åt patienter som är beroende av bensodiazepiner.

I vårt betänkande *Livskvalitet för psykiskt långtidssjuka – forskning kring service, stöd och vård* (SOU 1992:46) framläggs bl.a. resultaten av en särskild enkät som Socialstyrelsen genomfört på kommitténs uppdrag år 1992 rörande neuroleptikaanvändningen i sluten psykiatrisk vård.

Psykiatriutredningen genomförde under oktober/november 1991 en enkät rörande beslut om sjukbidrag och förtidspensioner. De intygsskrivande läkarna tillfrågades om missbruk av bensodiazepiner varit en bidragande orsak till de funktionsnedsättningar som lett fram till utfärdande av intyg om sjukbidrag eller förtidspension. Undersökningens resultat redovisas i betänkandet *Psykiskt störda i socialförsäkringen – ett kunskapsunderlag* (SOU 1992:77).

Psykiatriutredningen har i sitt arbete haft kontakter med Utredningen om ett centrum för läkemedelsepidemiologi och utveckling av läkemedelsterapier, Folkhälsoinstitutet, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Apoteksbolaget samt deltagit i en hearing om bensodiazepiner arrangerad av Socialstyrelsen och Läkemedelsverket 1991-12-05. En sammanfattande rapport från denna hearing redovisas som bilaga 4.

Socialstyrelsen och Läkemedelsverket avrapporterade i skrivelse till regeringen 1992-09-09 ett gemensamt uppdrag att analysera nytta och risker med användande av beroendeframkallande läkemedel samt ge förslag till åtgärder för att minska missbruk av dessa läkemedel. De bägge verkens skrivelse återfinns också i bilaga 4.

## 2 Bensodiazepiner – preparat, försäljning, förskrivning, beroende och missbruk

### 2.1 Inledning

Bensodiazepiner är en grupp läkemedel som började användas i Sverige under 1960-talet. De ersatte då barbiturater och meprobamat – mediciner som i Sverige nu nästan helt kommit ur bruk. Bensodiazepinerna skiljer sig fördelaktigt från dessa äldre medel genom sin mindre giftighet vid överdos och sin lägre tendens att ge upphov till beroende.

Bensodiazepinerna är internationellt accepterade standardmedel vid behandling av sjukliga ångesttillstånd och tillfälliga sömnstörningar. De utgör även förstahandsmedel vid medikamentell behandling av abstinensstillstånd efter alkoholmissbruk. De har även i varierande utsträckning kommit att användas vid behandling av lindrigare former av oro, ångest och tillfälliga sömnstörningar. Risken för att patienterna utvecklar beroende och missbruk uppmärksammades tidigt av Socialstyrelsen och dess läkemedelsavdelning (nuvarande Läkemedelsverket) vilket lett till olika åtgärder för att påverka förskrivningen. I FASS – läkemedelsindustrins gemensamma läkemedelsförteckning som utges årligen – har bensodiazepinerna försetts med varningstexten "Risk för tillvänjning föreligger, iakttag försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel".

### 2.2 Läkemedelsverkets förteckning över preparat

Läkemedelsverket ansvarar för förteckning över narkotiska preparat enligt lagen om kontroll av narkotika. Bensodiazepinerna tillhör de läkemedel som omfattas av särskilda regler enligt denna narkotikaförteckning (LVFS 1990:47). Läkemedel med beroendeframkallande egenskaper hänförs här till olika kategorier, alltefter beroenderisken. Bensodiazepinerna har förts till den kategori som har den lägsta risken.

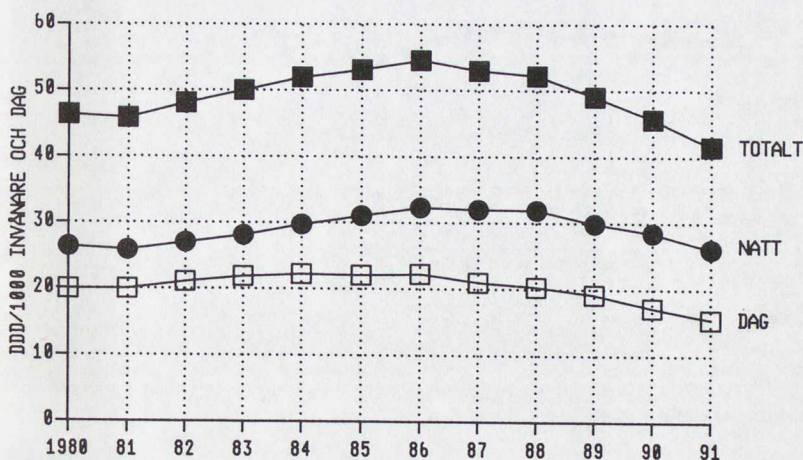
Följande preparat i grupperna NO5 B A (lugnande/för dagbruk) och NO5 C D (sömngivande/för nattbruk) är narkotikaklassade av Läkemedelsverket då de har en tillvänjande effekt. Preparaten finns också förtecknade i FASS.

*Läkemedelsverkets förteckning över bensodiazepinderivat*

Preparat	Generiskt namn = verksam beståndsdel	Tillverkande läkemedelsföretag
Librium	Klordiazepoixid	Roche
Apozepam	Diazepam	A.L. Norge
Stesolid	-"	Dumex
Stesolid Novum	-"	Dumex
Valium	-"	Roche
Diazepam/ Fermenta	-"	Merckle/Fermenta
Sobril	Oxazepam	Kabi/Pharmacia
Serepax	-"	Wyeth
Alopam	-"	A.L. Norge
Tranxilen	Dikaliumklorazepat	Kabi/Pharmacia
Temesta	Lorazepam	Wyeth
Xanor	Alprazolam	Upjohn
Dormicum	Midazolam	Roche
Rohypnol	Flunitrazepam	Roche
Flunitrazepam NM Pharma	-"	Gerhard/NM Pharma
Apodorm	Nitrazepam	A.L. Norge
Mogadon	-"	Roche
Nitrazepam	-"	Kabi/Pharmacia
Halcion	Triazolam	Upjohn
Triazolam NP Pharma	-"	Gerhard/NM Pharma
Dumozolam	-"	Dumex
Iktorivil	Clonazepam	Roche

**2.3 Försäljning**

Apoteksbolaget redovisar statistik över försäljningen av bensodiazepinpreparat. Försäljningen i Sverige under åren 1980–1991 med specifikation på preparat avsedda för dagbruk och nattbruk samt totalt framgår av diagram 1.

**Diagram 1 Försäljningen i Sverige av benzodiazepinpreparat åren 1980–1991**

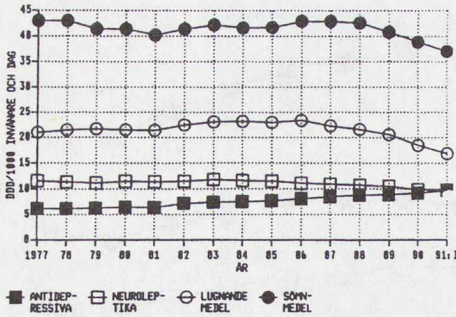
Källa: Apoteksbolaget

Försäljningen av benzodiazepinpreparat ökade stadigt under åren 1980–1986 men minskade därefter fram till och med år 1991. Under första halvåret 1992 skedde en mindre ökning som kan ha orsakats av att avgiften per recept höjdes fr.o.m. den 1 juli 1992. (I samband med denna avgiftshöjning ökade all läkemedelsförsäljning ganska kraftigt under första halvåret 1992.)

Den långsiktiga minskningen under 1980-talets senare hälft sätts i samband med åtgärder från Socialstyrelsens sida. Socialstyrelsen arrangerade då särskilda seminarier (workshops) om alkoholism, ångest och sömnstörningar och resultatet rapporterades i Läkartidningen och vid särskilda informationskonferenser. Socialstyrelsen utfärdade också allmänna råd om beroendeframkallande psykofarmaka som följdes upp genom informationskonferenser och fick stor uppmärksamhet i fackpressen.

Parallellt med den minskade totala försäljningen av benzodiazepiner har försäljningen av olika psykofarmaka kraftigt förskjutits (se diagram 2).

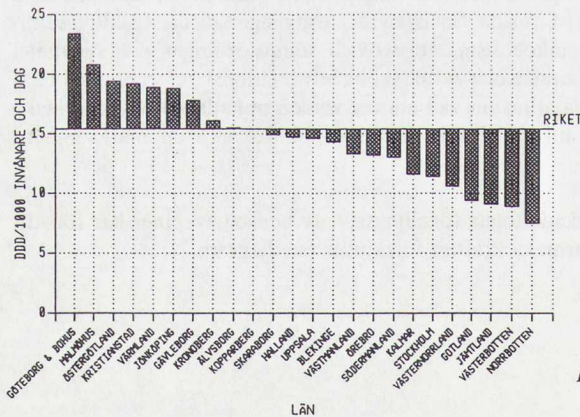
**Diagram 2 Försäljning i Sverige av olika grupper av psykofarmakapreparat åren 1977–1991**



Källa: Apoteksbolaget

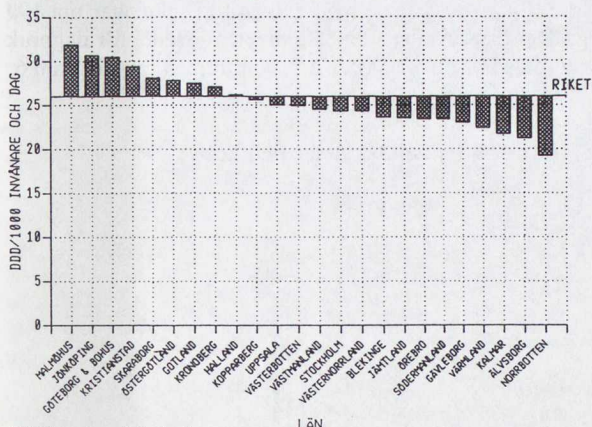
Den geografiska variationen i försäljningen per invånare av bensodiazepiner är mycket stor. Orsakerna till dessa stora skillnader anses huvudsakligen vara olika traditioner hos förskrivande läkare. Variationen länsvis redovisas i diagram 3 och 4. I diagram 5 återfinns en jämförelse mellan försäljningen åren 1987–1991 i de tre storstadslänen av neuroleptika och försäljningen av lugnande medel, sömnmedel och antidepressiva medel. Som framgår är per capita försäljningen i Göteborg och Malmö nästan dubbelt så stor som i Norrbotten medan försäljningen i Stockholms län ligger under riksgenomsnittet.

**Diagram 3 Bensodiazepiner Dag år 1991**



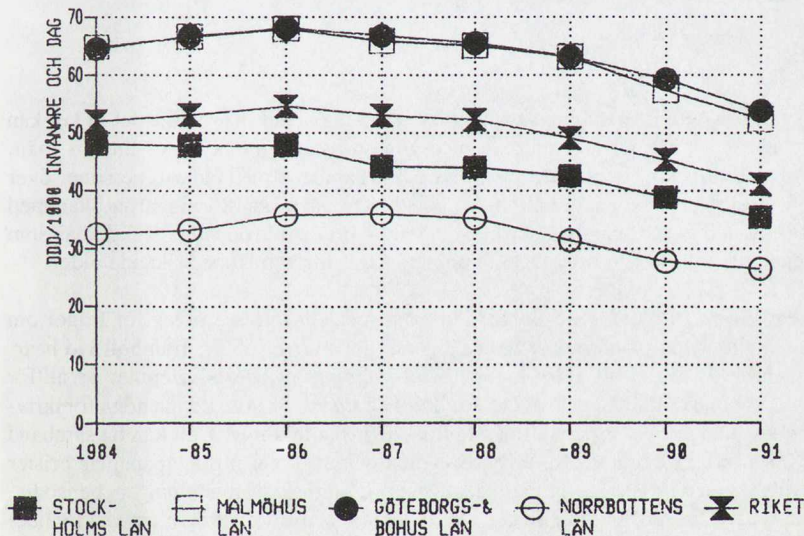
Källa: Apoteksbolaget

Diagram 4 Bensodiazepiner Natt år 1991



Källa: Apoteksbolaget

Diagram 5 Bensodiazepiner – länsvariation NO5 B A + NO5 C D

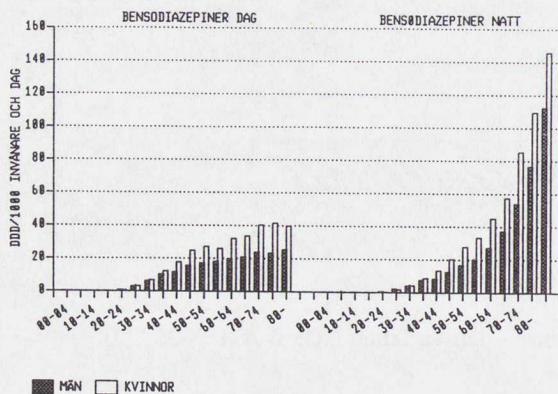


Källa: Apoteksbolaget



År 1991 expedierades tre miljoner recept med bensodiazepiner (NO5 B A + NO5 D C) på apotek. Försäljningen sker normalt genom förpackningar om 100 tabletter (en till tre månaders förbrukning.) Försäljningen av medel för dagbruk och medel för nattbruk fördelad på åldersklasser och kön framgår av diagram 6.

**Diagram 6 Försäljning fördelad på åldersklasser och kön**



*Källa:* Apoteksbolaget

Kvinnorna dominerar bland köparna av både dagmedel och nattmedel vilket kan relateras till att det är vanligare med ångestillstånd hos kvinnor än hos män. Användningen av bensodiazepiner har också samband med åldern: personer över 65 år svarar för mer än hälften av köpen. De psykiska störningarna ökar med åldern och med stigande ålder blir det vanligare med kroppsliga sjukdomar som leder till smärta och oro. Också sömnmönstret förändras med ökande ålder.

Överläkare Liselotte Risö-Bergerlind, som speciellt intresserat sig för frågor om användningen av bensodiazepiner i åldersgruppen över 65 år, framhöll vid hearingen 1991-12-05 att äldre kvinnors förbrukning av bensodiazepiner är alltför litet uppmärksammat och att det är viktigt att undersöka om denna höga förskrivning till en del beror på andra än rent medicinska faktorer. Den kan ha samband med att äldre kvinnor ofta lever ensamma och att konsumtionen speglar brister i tillgången på adekvata omvårdnadsformer. En minskad användning av bensodiazepiner i den äldre befolkningen skulle kunna leda till ett större psykiskt välbefinnande om man kunde erbjuda lämpliga boendeformer, lämpliga fritidsaktiviteter, psyko-socialt stöd och vid behov samtalsbehandling. Risö-Bergerlind framhöll att man inte kan bota ensamhet eller sorg med bensodiazepinpreparat. Möjligen kan man på kort sikt lindra vissa symtom, men på längre sikt försvåras

sorgbearbetning och nyorientering samtidigt som man riskerar allvarliga biverkningar som följd.

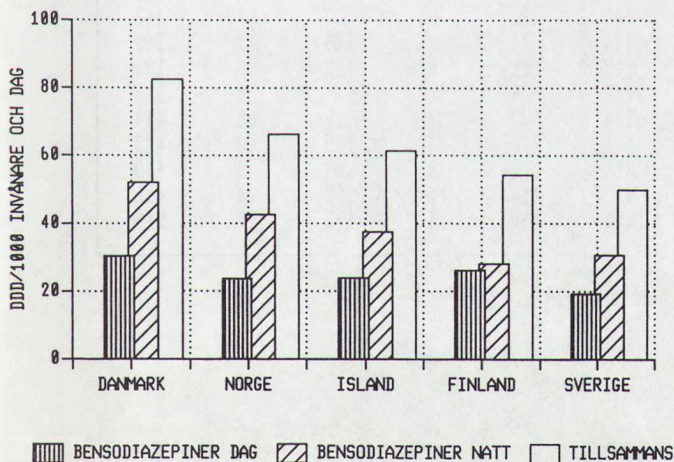
Enligt Psykiatriutredningens uppfattning måste den omfattande förskrivningen av bensodiazepiner till personer över 65 år uppmärksammas mera vad gäller indikationer, preparat, dosering, behandlingstidens längd, biverkningar och möjliga alternativa behandlingar/åtgärder.

Användningen av bensodiazepiner kan jämföras med hur vanligt det är med sjukliga ångesttillstånd i befolkningen. Amerikanska undersökningar visar att 4–8 % av den amerikanska befolkningen varje år drabbas av olika ångestsymtom. Enligt en undersökning avseende den svenska befolkningen är risken att upp till 60 års ålder insjukna i någon form av ångestsyndrom 20 % för kvinnor och 10 % för män.

Andelen individer i befolkningen som under ett år (1990) börjar använda bensodiazepiner har enligt undersökningar i Jämtland beräknats uppgå till 0,6 % av männen och 0,8 % av kvinnorna. I åldersgruppen över 80 år är andelarna 2,1 % resp. 3,1 %. Totala andelen individer i befolkningen som använder bensodiazepiner under ett år har beräknats uppgå till 3,2 % av männen resp. 5,9 % av kvinnorna, i åldersgruppen över 80 år 20,5 % resp. 24,9 %.

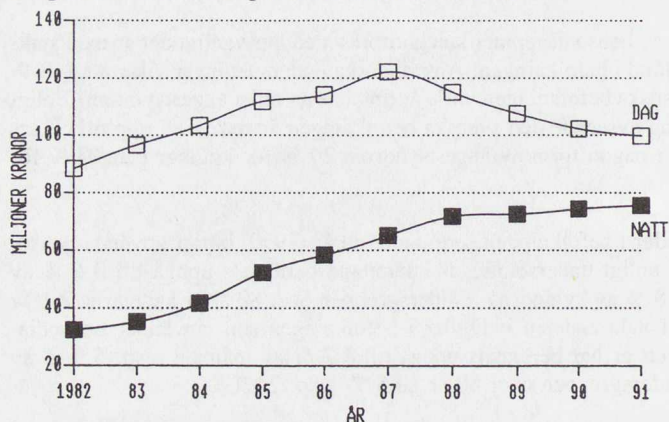
Sverige har dock den lägsta försäljningen av bensodiazepiner räknat per DDD/1 000 invånare (DDD = definierad dygnsdos) i de övriga nordiska länderna (se diagram 7). Försäljningen i Norden är låg även jämfört med EG-länderna och USA.

Diagram 7 Bensodiazepinförsäljningen i Norden år 1989



Försäljningen av bensodiazepiner i kronor med fördelning på preparat avsedda för dagbruk och nattbruk framgår av diagram 8 och totalkostnaderna för psykofarmaka åren 1982–1991 med uppdelning på olika preparatgrupper framgår av diagram 9.

Diagram 8 Bensodiazepiner. Kostnader över tid



Tabell 1 Psykofarmaka. Kostnader miljoner kronor

ÅR	NEURO- LEP- TIKA	LUG- NANDE MEDEL	SÖMN- MEDEL	ANTI- DEPRES- SIVA	BENSO- DIAZEP- DAG	BENSO- DIAZEP- NATT	TOTALT
1982	103	93	67	55	88	32	319
83	110	101	72	60	97	35	343
84	114	108	74	53	103	42	349
85	120	116	85	59	112	52	380
86	119	121	91	64	114	58	395
87	123	120	100	71	122	65	414
88	129	123	100	77	115	72	437
89	133	116	110	81	108	73	439
90	136	112	114	104	102	74	466
91	145	112	110	134	100	76	510

Källa: Apoteksbolaget

## 2.4 Förskrivning av bensodiazepiner

Förskrivningen av bensodiazepiner sker främst av allmänläkare (inkluderande företagsläkare), psykiater och invärtesmedicinare. Dessa läkarkategorier svarar för över 80 % av förskrivningen (se tabell 2).

**Tabell 2 Antal recept som förskrivits av olika kategorier av läkare. Procent**

*Förskrivande läkare (antal recept)*

	Dagmedel %	Nattmedel %
Allmänläkare inkl. företagsläkare	45	50
Psykiater	24	16
Invärtesmedicinare	16	17
Övriga	15	17

*Källa: Apoteksbolaget*

På några orter med hög försäljning har det visat sig att ett fåtal privatpraktiserande läkare stått för en stor andel av den totala förskrivningen.

Dr. Dag Isacson, Avdelningen för Social Farmaci, Uppsala universitet, har tillställt Psykiatriutredningen en studie av långtidsanvändningen av bensodiazepiner i Tierps kommun – en kommun med ca 20 000 invånare. Alla som köpte bensodiazepiner på apotek år 1976 och var mellan 15–84 år följdes under åtta år – fram t.o.m. år 1984 – med avseende på användningen av bensodiazepinpreparat. Studien illustreras av figurerna 1–5 som bl.a. visar följande:

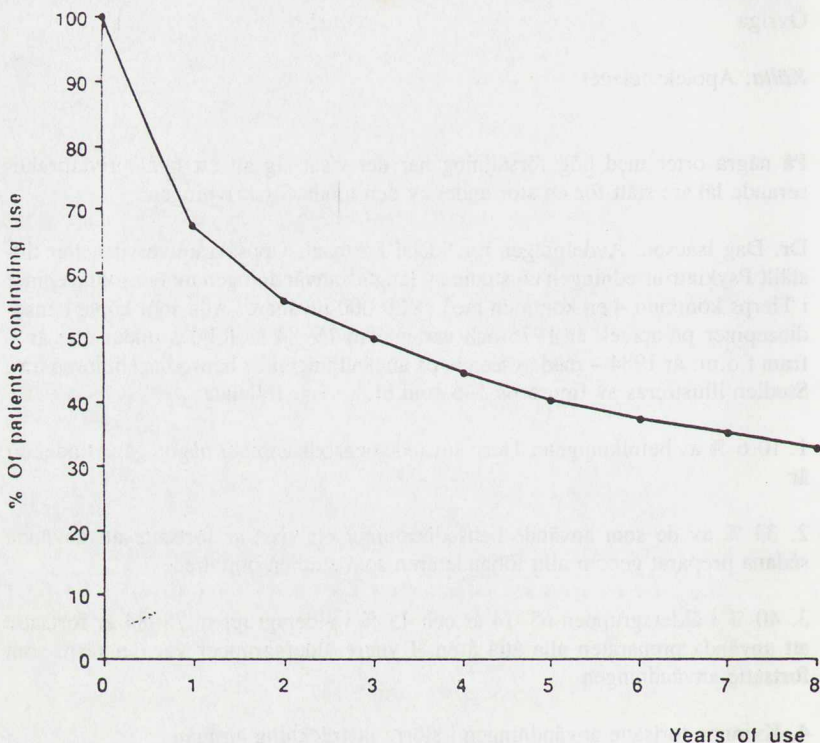
1. 10,6 % av befolkningen i Tierp använde bensodiazepiner någon gång under ett år
2. 33 % av de som använde bensodiazepiner ett visst år fortsatte att använda sådana preparat genom alla följande åren som studien omfattade
3. 40 % i åldersgruppen 65–74 år och 45 % i åldersgruppen 75–84 år fortsatte att använda preparaten alla åtta åren. I yngre åldersgrupper var det färre som fortsatte användningen
4. Kvinnor fortsatte användningen i större utsträckning än män

5. 10 % av de nya användarna år 1976 fortsatte sin användning under åtta år medan 45 % av dem som använde bensodiazepiner tidigare fortsatte användningen genom alla åtta åren som studien omfattade

6. 90 % av de personer som använt bensodiazepiner under 3–4 år fortsatte användningen under alla återstående år som ingick i studien

7. Risken för att en individ fortsätter att använda bensodiazepiner under lång tid framåt ökar med hans ålder, med omfattningen av hans nuvarande användning och om han tidigare använt sådana preparat.

**Figur 1** Percentage of users of benzodiazepines. Continuing use over 8 years



Figur 2

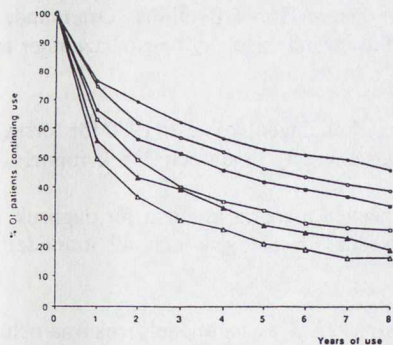


Fig. 2. Percentage of users of benzodiazepines. Continuing use over 8 years, by age group;  $\Delta$ , 15-34;  $\blacktriangle$ , 35-44;  $\square$ , 45-54;  $\blacksquare$ , 55-64;  $\circ$ , 65-74;  $\bullet$ , 75-84.

Figur 3

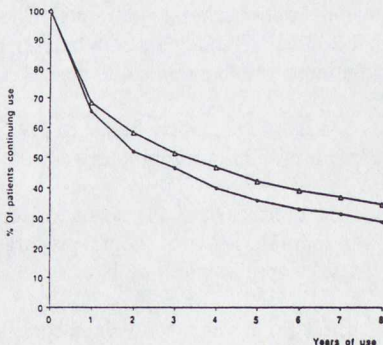


Fig. 3. Percentage of users of benzodiazepines. Continuing use over 8 years, by sex;  $\bullet$ , men;  $\Delta$ , women.

Figur 4

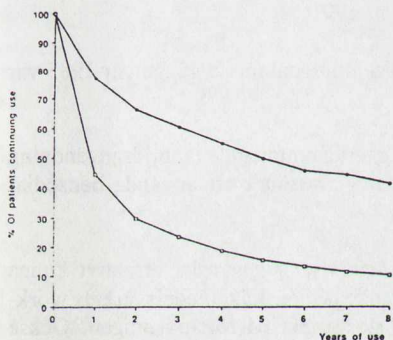


Fig. 4. Percentage of users of benzodiazepines. Continuing use over 8 years among new users ( $\square$ ) and previous users ( $\bullet$ ) in 1976.

Figur 5

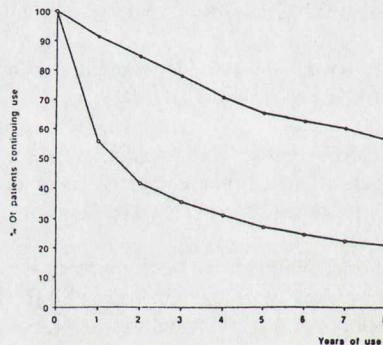


Fig. 5. Percentage of users of benzodiazepines. Continuing use over 8 years among heavy users ( $\bullet$ ) and non-heavy users ( $\circ$ ) in 1976.

År 1970 gjordes ett urval om ca 17 600 personer i Jämtland, motsvarande en sjundedel av befolkningen i länet. Sedan dess har deras inköp på recept av läkemedel kontinuerligt registrerats. Chefsöverläkare Göran Boethius, Östersund, har lämnat följande data som belyser långtidsanvändningen av bensodiazepiner i Jämtland. (Se även bilaga 5)

1. 343 individer, motsvarande ca 1,9 % av befolkningen, köpte år 1980 för första gången ett bensodiazepinpreparat. Av köparna var 125 män och 218 kvinnor.
2. 154 individer (45 %) köpte för första gången preparat avsedda för dagbruk, 140 individer (41 %) köpte preparat avsedda för nattbruk och 49 individer (14 %) köpte preparat av bägge typerna.
3. Efter tio år var 6 % av dagmedelsbrukarna, 22 % av nattmedelsbrukarna och 24 % av dem som använde såväl dag- som nattmedel kvar som konsumenter. Totalt var 15 % (12 % av männen och 17 % av kvinnorna) kvar som konsumenter efter tio år.
4. År 1985 var antalet förstagångsköpare 270, motsvarande ca 1,5 % av befolkningen. 19 % av dessa var köpare även år 1991.
5. 96 individer köpte medel för dagbruk år 1985 vilket utgjorde 36 % av samtliga. 16 % av dessa köpte bensodiazepinpreparat även år 1991.
6. 142 individer köpte medel för nattbruk år 1985 vilket utgjorde 52 % av samtliga. 22 % av dessa var kvar som köpare år 1991.
7. Av de 271 individer som köpte bensodiazepinpreparat första gången år 1985 var 19 % köpare även år 1991.

Tierps- och Jämtlandsstudierna visar på en ganska omfattande långtidsanvändning och att nya brukare i ganska stor omfattning fortsätter att använda bensodiazepinpreparat under ganska lång tid.

Förskrivningen av bensodiazepinpreparat har visat sig ganska effektivt kunna påverkas av riktad information till förskrivande läkare. Läkemedelsverkets workshop om ångestbehandling har t.ex. haft stor effekt på förskrivningen. Också erfarenheter från Malmö visar att förskrivningen kan minskas genom riktad information till högförskrivande läkare kombinerad med generell information till hela läkarkollektivet. Sådan information bör innefatta en kombination av förskrivnings- och förskrivarstatistik med uppgifter om vad som är adekvat indikation, dosering och behandlingstid. Informationen måste upprepas för att ge varaktiga effekter.

## 2.5 Beroende, missbruk och biverkningar av bensodiazepiner

Bensodiazepiner är för vissa människor beroendeframkallande. Missbruk i samband med användning av preparaten förekommer. Preparaten har också oönskade biverkningar.

Med beroende avses här att patienten inte kan sluta med användningen av läkemedlet på grund av abstinensbesvär (reboundbesvär) eller psykiskt beroende. Med missbruk i medicinsk bemärkelse avses här en okontrollerad användning, höga doser, synbarlig påverkan, nedsatt omdöme och minnesstörningar.

Vid den nämnda hearingen redovisades tydliga samband mellan den totala förskrivningsvolymen för bensodiazepinpreparat och missbruket av dessa medel i en population. Ökad restriktivitet i förskrivningen minskar missbruket (innefattande dosökning och utveckling av tolerans).

Det föreligger dock inga uppgifter om hur många som missbrukar bensodiazepiner. Socialstyrelsens slutenvårdsregister saknar t.ex. uppgifter om hur många som vårdas för missbruk och för beroende av bensodiazepinpreparat. Även Socialstyrelsens öppenvårdsstatistik saknar sådana uppgifter.

I Psykiatriutredningens undersökning av beslut om förtidspensioner och sjukbidrag under oktober och november 1991 redovisades inte i något fall missbruk av bensodiazepiner som ensam orsak till funktionsnedsättningar. Det framkom emellertid att missbruk av bensodiazepiner var en starkt bidragande orsak till funktionsnedsättningar hos 10 % av dem som läkarna rekommenderade sjukbidrag eller förtidspension för och som hade en psykiatrisk diagnos. Eftersom personer med en psykiatrisk diagnos utgör 23 % av alla med sjukbidrag eller förtidspension i Sverige indikerar svaren att missbruk av bensodiazepiner kan ha en större mänsklig och ekonomisk betydelse än vad som hittills varit känt.

Missbrukare av alkohol och narkotika använder i stor utsträckning även bensodiazepinpreparat. Läkare förskriver ofta bensodiazepiner vid avgiftning av alkoholmissbrukare och dessa använder själva ofta bensodiazepiner för att dämpa sina besvär. En del använder också bensodiazepiner som en del av sitt missbruk. I en undersökning av alkoholmissbrukare intagna vid alkoholkliniken i Malmö hade 24 % av de intagna spår av bensodiazepiner i kroppen. Studien anses vara representativ för ett alkoholmissbrukande storstadsklientel. Socialstyrelsen redovisade år 1991 i en mindre undersökning av sidomissbruk hos narkotikamissbrukare att det var mycket vanligt att heroinmissbrukare även använde bensodiazepiner, något mindre vanligt att amfetaminmissbrukare använde sådana preparat och mycket vanligt att patienter som gick under metadonbehandling använde preparat av denna typ.



Bland missbrukande ungdomar som varit i kontakt med Maria ungdomsklinik förekommer bensodiazepiner som huvuddrog. Socialtjänsten i Malmö uppger att ungdomar använder bensodiazepiner och folköl kombinerat i berusningssyfte. Ett antal svåra misshandelsfall med ungdomar inblandade misstänks ha samband med intag av alkohol och bensodiazepiner i kombination.

Rapporterade biverkningar från läkare för patienter som använder bensodiazepiner är få. Detta torde betingas av oklarheter om vad som skall rapporteras och att beroende och missbruk av läkemedel inte ingår i den klassiska definitionen av vad som är biverkan.

Det råder stor enighet om att användning av bensodiazepiner kan ge upphov till vanebildning, beroende och missbruk. Därmed är emellertid enigheten slut. Beroendefrågan belystes under hearingen 1991-12-05 av flera deltagare. Renodlat missbruk tycks vara relativt sällsynt om man enligt den medicinska klassifikationen DSM III definierar missbruk så att det innebär ökad tolerans och därmed dosökning. Den stora frågan är risken för vanebildning och beroende vid ordinär dosering. Bristen på adekvata studier bidrar till att oenigheten här är stor. Patientföreträdena och företrädena för psykiatriprofessionen gör helt olika bedömningar i denna fråga.

## 2.6 Missbruk av bensodiazepiner och den allmänna försäkringen

Det har varit svårt att få fram uppgifter om hur missbruk av bensodiazepiner påverkar utnyttjandet av den allmänna försäkringen. En av orsakerna till detta är att Socialstyrelsens klassifikation av sjukdomar (ICD 9) inte upptar någon specifik diagnos för beroende eller missbruk av bensodiazepiner. Sådant beroende eller missbruk registreras därför inte i samband med sjukskrivning eller beslut om nya förtidspensioner eller sjukbidrag, varken som huvud- eller bidiagnos.

Psykiatriutredningen har uppmärksammat problemet genom att i enkäten år 1991 fråga de intygsskrivande läkarna i vilken utsträckning som missbruk av bensodiazepiner varit en avgörande orsak till funktionsnedsättningen (se *Psykiskt störda i socialförsäkringen – ett kunskapsunderlag*, SOU 1992:77). I 159 fall (10 %) av totalt 1 549 angavs missbruk av bensodiazepiner vara en starkt bidragande orsak till funktionsnedsättningen. Läkarna bedömde att sådant missbruk var helt avgörande i 3 fall, i hög grad avgörande i 34 fall och i någon mån avgörande i 122 fall. (Läkarnas svarsfrekvens var 69 %)

De mest frekventa diagnoserna var i storleksordning följande:

- ångestneuros/panikattack
- alkoholberoende
- gränspsykotisk personlighet

- ospecificerad personlighetsstörning
- neurotisk personlighet.

Dessa diagnoser omfattar 85 fall av totalt 159. Övriga fall har ett stort antal andra psykiatriska diagnoser. I 113 fall av de 159 där missbruk av bensodiazepiner bedöms ha bidragit till funktionsnedsättningen har den intygsskrivande läkaren angivit även alkoholmissbruk som en avgörande orsak.

De intygsskrivande läkarna bedömde att 30 % av förtidspensioneringarna egentligen var onödiga om rehabiliteringssystemet varit bättre anpassat efter deras egentliga behov.

Uppgifter i Psykiatriutredningens enkät indikerar att missbruk av bensodiazepiner är en starkt bidragande orsaksfaktor i ett betydande antal beviljade sjukbidrag och förtidspensioner, ca 10 % av fallen med psykiatriska diagnoser. Sådant missbruk är troligen även orsak till många långtidssjukskrivningar. Den exakta omfattningen framgår ej av befintlig statistik då det inte finns någon specifik diagnos som den enskilde läkaren kan ange i det statistiska underlaget. Mot bakgrund av uppgifterna i enkäten måste det betecknas som anmärkningsvärt att missbruk och beroende av bensodiazepiner inte finns med som diagnos i Socialstyrelsens klassifikation av sjukdomar.

## 2.7 Alternativa behandlingar av ångest, oro och sömnbesvär

Flera av inläggen vid Socialstyrelsens och Läkemedelsverkets hearing behandlade frågan om alternativ till medicinsk behandling med bensodiazepiner för oro, ångest och sömnbesvär.

Jan-Otto Ottosson sammanfattade sin genomgång med följande:

"Ångest hör till människans normala psykologi. Ångest kan vara en drivkraft till förändring av en påfrestande livssituation. Människor med normal ångest kan behöva stöd men bör inte bli föremål för behandling, vare sig medicinsk eller psykologisk utan resurserna bör reserveras för de patologiska, dvs. sjukliga, fallen.

Krisbearbetning kan försämrans av medicinering. Ångest förekommer också vid flertalet psykiska störningar. Ångest har där olika bakgrund och förlopp och kräver olika behandlingsuppläggning. Ångest hos missbrukande individer bör inte behandlas så att missbruket på sikt förvärras. Psykologiska behandlingsmetoder, när de kan användas, leder till personlighetsutveckling, som ger mer bestående resultat än medicinsk ångestlindring."

Sten Thelander gick igenom såväl farmakologiska alternativ till behandling med bensodiazepiner som psykologiska behandlingsalternativ. Han pekade därvid spe-

ciellt på dels behovet av utbildning för läkarkåren som helhet om psykiska sjukdomar och beroenden, dels behovet av ökade satsningar på beteendeterapi och kognitiv terapi på bekostnad av den dynamiska terapin. "Varje psykiatrisektor måste kunna erbjuda kognitiv beteendeterapi på steg två-nivå." Han betonade också behovet av studier där psykologiska och farmakologiska alternativ jämförs.

Liselotte Risö-Bergerlind berörde användningen av bensodiazepiner bland äldre människor. Som alternativ till sådana preparat framhöll hon särskilt bättre boendeformer, lämpliga fritidsaktiviteter, psykosocialt stöd och samtalsbehandling.

Jan Albinsson pekade på bristen på resurser för alternativa åtgärder och önskan om att ge snabb och effektiv lindring. Han pekade också på vår önskan att snabbt häva den passivitet som en krisreaktion ofelbart innebär. Han pekade också på att en krisreaktion ofelbart minskar individens möjligheter att handla rationellt och att en strävan att begränsa denna inskränkning är en del av den allmänna kulturella bakgrunden.

Se vidare sammanfattningen av hearingen i bilaga 4.

### 3 Socialstyrelsens och Läkemedelsverkets åtgärder

Socialstyrelsen utgav år 1990 skriften *Beroendeframkallande psykofarmaka – Att behandla och förebygga beroende och missbruk. Allmänna råd från Socialstyrelsen 1990:7*. Syftet var att informera om åtgärder för att motverka och förebygga missbruk och att ge råd om behandling av de patienter som utvecklat läkemedelsberoende. Landstingen rekommenderades att med de allmänna råden som underlag utfärda kompletterande lokala riktlinjer.

I skriften beskrivs behandling och användning av beroendeframkallande psykofarmaka, hur beroende och missbruk uppstår och ges en definition av beroende. Skriften tar även upp bakgrundsfaktorer till beroende och missbruk liksom abstinens och biverkningar. Stort utrymme ägnas åt att beskriva diagnostik och behandling av läkemedelsberoende, åtgärder vid misstanke om läkemedelsmissbruk samt ett handlingsprogram för förebyggande åtgärder.

Skriften berör även forskningsfrågor. I bilagor beskrivs bl.a. en behandlingsmodell som tillämpas vid S:t Görans sjukhus i Stockholm samt redovisas ekonomiska aspekter på överföreskrivning och vissa kostnader för missbrukarvården.

Socialstyrelsen har ordnat konferenser för kunskapsspridning och diskussioner om hur läkarna skall förskriva beroendeframkallande psykofarmaka. Vid dessa konferenser har Socialstyrelsen även fört ut idéer om behandlingsmetoder som kan användas för de patienter som blivit beroende.

Socialstyrelsen har även ordnat endagskonferenser för personal inom socialtjänsten för att informera om innehållet i Socialstyrelsens allmänna råd. I en utvärdering av hur läkare i Skåne uppfattat Socialstyrelsens allmänna råd gällande restriktiv förskrivning av beroendeframkallande psykofarmaka framkom att 69 % av 513 intervjuade läkare hade läst Socialstyrelsens allmänna råd om beroendeframkallande psykofarmaka.

Socialstyrelsens läkemedelsavdelning gav tidigare ut rekommendationer om användningen av bensodiazepiner. Dessa rekommendationer utgjorde sammanfattningar av workshops om farmakologisk behandling vid alkoholism (1985), ångest (1988) och sömnstörningar (1988).

Socialstyrelsen har på olika sätt stött ett antal projekt som syftat till att få fram nya alternativ och konkreta resurser för avgiftning och behandling av dem som blivit beroende av bensodiazepiner. Exempel på sådana projekt eller institutioner där sådana projekt bedrivits är följande:

- Kärsögården vid Drottningholm
- Kilen, Stockholm i regi av RFHL
- Östra Vallmottagningen, Varberg
- Skene lasarett
- Samarbete mellan primärvård och socialtjänst i Karlstad
- Asta-projektet, Karlstad
- Håkanstorps behandlingshem

Regeringen uppdrog genom beslut 1991-04-25 åt Socialstyrelsen och Läkemedelsverket att gemensamt anordna en hearing om frågor vad gäller läkemedelsberoende och läkemedelsmissbruk. Bakgrunden till hearingen var en omfattande debatt om riskerna med behandling av bensodiazepiner. Hearingen ägde rum 1991-12-05. Syftet var att analysera nytta och risker med användandet av beroendeframkallande läkemedel samt ge underlag för förslag till åtgärder för att minska missbruk av sådana läkemedel.

Socialstyrelsen och Läkemedelsverket har i en skrivelse till regeringen 1992-09-09 avrapporterat det gemensamma uppdraget. I skrivelsen framhåller de båda ämbetsverken att de avser att vidta följande åtgärder:

- Socialstyrelsens allmänna råd om beroendeframkallande psykofarmaka skall omarbetas i samarbete med Läkemedelsverket.
- Läkemedelsverket skall tillsammans med tillverkarna granska FASS-texterna rörande bensodiazepiner såväl beträffande indikation som dosering och förpackningsstorlekar.
- Förskrivning av bensodiazepiner skall följas upp och rapporteras i Information från Läkemedelsverket, som distribueras till samtliga läkare.
- Socialstyrelsen skall fortsätta sin intensifierade tillsyn av förskrivning av bensodiazepiner på individnivå. Förutsättningarna för att systematisera denna tillsyn i de regionala enheternas regi skall utredas.

Hearingen har dokumenterats genom en skriftlig sammanställning av inläggen och återges i bilaga 4. Professor Marie Åsberg har utarbetat en kommenterande sammanfattning av hearingen som publicerats i Information från Läkemedelsverket.

## 4 Utredningar som behandlat frågan om bensodiazepiner

### 4.1 Läkemedelsutredningen

Läkemedelsutredningen behandlade i sitt betänkande *Läkemedel och hälsa (SOU 1987:20)* frågan om bensodiazepinernas användning och effekter. Utredningen konstaterar att vissa problem med förskrivning och användning av läkemedel är så betydande att åtgärder bör övervägas. Utredningen nämner särskilt missbruks- och beroendefrågor, överkonsumtion och underkonsumtion. Följande fyra huvudgrupper av problem identifieras:

- 1) Patienter förbrukar mindre mängd läkemedel än vad som förskrivs.
- 2) Mer läkemedel förskrivs än vad som är medicinskt motiverat. Detta är vanligast när det gäller psykofarmaka. Riskerna är tillvänjning, missbruk och suicidförsök.
- 3) Läkemedel förskrivs utan att läkaren har kännedom om att någon annan läkare tidigare förskrivit samma läkemedel till patienten.
- 4) Läkemedel förskrivs utan att patientens pågående medicinering beaktas.

Läkemedelsutredningen föreslog att regeringen skulle utreda förutsättningarna för införande av patientkort eller patientbok.

Läkemedelsutredningen konstaterar att bensodiazepiner används vid psykiska sjukdomar men också i stor utsträckning vid livskriser. Missbruk och beroende börjar nästan undantagslöst med att patienten ordinerar medlet av en läkare.

Bensodiazepiner förskrivs vanligtvis av allmänläkare, invärtesmedicinare eller psykiater. På en del orter svarar privatpraktiserande för en anmärkningsvärt stor andel av förskrivningen.

Läkemedelsutredningen framhåller att kunskaperna om missbruk och beroende av bensodiazepiner är bristfälliga. Sammanfattningsvis anger man dock att det får anses klarlagt att omfattningen av beroendet är större än omfattningen av missbruket.

Läkemedelsutredningen påpekar att det är viktigt att förskrivare har uppmärksamheten riktad på riskerna med användningen och att patienten måste få besked om att det insatta läkemedlet inte botar utan endast lindrar de psykiska besvären och att det finns risker för beroende.

Läkemedelsutredningen föreslår att

- informationen till förskrivarna ökas kraftigt
- de privatpraktiserande läkarna informeras i särskild ordning
- patienterna informeras
- Socialstyrelsen skall arrangera årliga symposier om bruk, missbruk, beroende och abstinens samt redovisa åtgärder, forskningsläget m.m.
- forskningen intensifieras om missbruk, beroende och utsättning av bensodiazepiner
- tillsynen över psykofarmakaförskrivningen förbättras.

När det gäller tillsynen anser Läkemedelsutredningen att de formella styrmedel som redan finns ger Socialstyrelsen det utrymme som den behöver för sina kontrollerande uppgifter.

Vad gäller kontrollen av narkotiska läkemedel konstaterar Läkemedelsutredningen att de flesta sömnmedel och lugnande medel i Sverige omfattas av narkotikalagstiftningen.

Läkemedelsutredningen föreslår att Socialstyrelsens föreskrifter om att förskrivning av recept skall ske med största försiktighet förs över i en särskild lag om kontroll av narkotika. Vidare anser utredningen att det bör ankomma på Socialstyrelsen att bedöma om ytterligare åtgärder behöver vidtas för att förhindra att narkotika kan erhållas genom förfälskade recept.

I regeringens proposition 1991/92:107 om läkemedelslag m.m. berördes inte frågan om läkemedelsberoende. Frågor om beroende, missbruk, information, alternativ behandling och behandlingsresurser för läkemedelsberoende togs emellertid upp i flera motioner vid riksdagsbehandlingen av propositionen. Även frågan om registrering av enskilda läkares förskrivning av bensodiazepiner togs upp i motioner. För riksdagens behandling av dessa frågor redogörs i kapitel 5.

Socialutskottet anförde i sitt betänkande att beroendet och missbruket av läkemedel är ett stort problem för såväl samhället som de enskilda som drabbas och erinrade om att man tidigare givit regeringen till känna att berörda myndigheter snabbt bör vidta erforderliga åtgärder på detta område. Utskottet konstaterar emellertid att en hel del insatser redan gjorts och att det är viktigt att detta arbete får en fortsättning i form av konkreta åtgärder för att begränsa felaktig användning av bl.a. bensodiazepiner och för att förbättra vården för dem som hamnat i ett beroende eller missbruk av läkemedel. Utskottet ansåg att det inte behövdes

några ytterligare initiativ av riksdagen i denna fråga. I en reservation anförs att de vidtagna åtgärderna inte är tillräckliga för att kunna medföra någon mer genomgripande förändring på detta eftersatta område och att riksdagen bör ge regeringen tillkänna dels utskottets tidigare uppfattning dels förslag som framförs i motioner.

## 4.2 Tillsynsutredningen

Tillsynsutredningen tar i sitt huvudbetänkande *Tillsynen över hälso- och sjukvården (SOU 1991:63)* upp en del frågor som berör användning och begränsning av användningen av bensodiazepiner.

Tillsynsutredningen konstaterar att enskilt bedriven öppen hälso- och sjukvård och tandvård inte omfattas av statlig verksamhetstillsyn. Utredningen föreslår mot denna bakgrund att tillsynsregeln i hälso- och sjukvårdslagen (HSL) utvidgas till att omfatta också all enskilt bedriven öppen hälso- och sjukvård.

Läkemedelsverket föreslås få tillgång till de sekretesskyddade uppgifter inom hälso- och sjukvården som verket behöver för att kunna fullgöra sina kontrollerande uppgifter avseende förskrivning och förbrukning av läkemedel.

Tillsynsutredningen pekar på att den information som i dag finns vid apoteken om enskilda personers inköp inte är tillgänglig i arbetet med att stävja missbruk av narkotiska och alkoholhaltiga läkemedel. Gällande sekretessbestämmelser lägger hinder i vägen. En större tillgänglighet för Socialstyrelsen till de uppgifter om inköp som finns vid apoteken skulle öka möjligheterna att identifiera missbrukare av bensodiazepiner som vänder sig till flera olika läkare för att erhålla recept på bensodiazepiner.

Tillsynsutredningen föreslår att det i tillsynslagen införs en bestämmelse som ålägger apotekspersonal att till Socialstyrelsen vidarebefordra uppgifter om enskilda personers inköp om man på goda grunder kan anta att patienten har ett etablerat eller begynnande missbruk av medlen i fråga.

Tillsynsutredningen föreslår även införande av en bestämmelse i tillsynslagen som innebär skyldighet för Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Rättsmedicinalverket att lämna varandra sådana uppgifter som behövs för tillsynen.

## 4.3 Det nya Folkhälsoinstitutet

Programutskottet för alkohol- och drogfrågor har den 1 juni 1992 överlämnat ett Program för verksamheten inom alkohol- och narkotikaområdet till Organisationskommittén för det nya Folkhälsoinstitutet. I programmet anförs att missbruk eller beroendutveckling av narkotikaklassade läkemedel som huvudsakligen används



för behandling av ångest eller sömnstörningar (främst bensodiazepiner) "utgör ett visst folkhälsoproblem". I en kortfattad beskrivning av konsumtionsmönster och skaderisker vid användning av bensodiazepiner sägs bl.a. följande:

- Sverige har jämfört med andra länder en restriktiv förskrivning av bensodiazepiner. Trots detta kan man fråga sig om bensodiazepinanvändningen håller på att bli en del i ett kulturellt betingat mönster i stället för att vara en specifikt medicinsk behandlingsmetod.
- Konsumtionsmönstret vad avser bensodiazepiner bör studeras betydligt mer ingående.
- Samband mellan förskrivning/förbrukning av bensodiazepiner och en rad socialmedicinska faktorer som kroppslig sjukdom, arbetslöshet, missbruk och suicid har uppmärksamrats men bör studeras ytterligare.
- Det behövs risk-benefit-studier av förskrivning av lugnande medel och sömnmedel i förhållande till andra behandlingsmetoder.
- Vissa undersökningar tyder på att neuropsykologiska effekter som sänker funktionsförmågan hos patienter uppträder efter relativt kort tids användning av bensodiazepiner i terapeutiska doser. Fördjupade studier behövs om dessa effekter.
- Man behöver få ett grepp över vilka psykologiska effekter som uppträder när läkaren väljer farmakologisk behandlingsmetod i stället för en mer psykologisk, psykoterapeutisk eller pedagogisk. Speciellt gäller detta för gränsområdet mellan psykisk störning och svåra, men allmänmänskliga, problem. Det noteras också att kvinnor i större utsträckning än män är läkemedelsberoende.
- Vissa forskare och kliniker är anhängare av hypotesen att sjukvården genom en överdriven användning av lugnande medel och sömnmedel snarare permanentar och möjligen förvärrar vissa psykiska och psykosomatiska tillstånd än förbättrar dem. Naturalförlopp och utsättningsfenomen vid terapeutiska doser under längre tid behöver studeras närmare liksom beroendeutvecklingen.

#### **4.4 Utredningen om ett centrum för läkemedelsepidemiologi och utveckling av läkemedelsterapi**

Regeringen tillsatte år 1990 en utredning med uppgift att lägga fram förslag till hur ett centrum för läkemedelsepidemiologi och utveckling av läkemedelsterapier kan bildas. Utredningen överlämnade sitt betänkande (*Nätverk för läkemedelsepidemiologi*, SOU 1992:104) till regeringen i oktober 1992.

Utredningen gör en genomgång av läkemedlens betydelse på samhällsnivå, på sjukvårdsnivå och på individnivå. Den granskar frågor som rör relationen patient-läkare och förskrivning av läkemedel. Utredningen belyser också frågor kring optimal läkemedelsanvändning och hur läkemedelsanvändningen i Sverige följs upp. Kostnader och faktorer av betydelse för kostnaderna för läkemedlen berörs liksom utvecklingen av olika former av läkemedelsbehandlingar.

Utredningen tar vidare upp olika myndigheters och andra organisationers ansvar på läkemedelsområdet. Socialstyrelsens och Läkemedelsverkets ansvar för beroendeframkallande läkemedel beskrivs och därvid berörs de problem som nuvarande sekretessregler innebär för en effektiv tillsyn inom området. Avslutningsvis belyser utredningen uppföljningen av läkemedlens säkerhet, utvecklingslinjer nationellt och internationellt samt utbildnings- och kompetensfrågor.

Utredningen föreslår att en stiftelse inrättas med uppgift att genom ett nätverk av specialister inom olika ämnesområden verka för en utvecklad läkemedelsepidemiologisk samhällsservice och förbättrad läkemedelsbehandling. I stiftelsen föreslås Läkemedelsverket, Socialstyrelsen, Apoteksbolaget, Landstingsförbundet, universitet och högskolor, Apotekarsocieteten, Läkarsällskapet och Läkemedelsindustrin bli representerade. Stiftelsen föreslås bli lokaliserad till forskarbyn Novum vid Huddinge sjukhus.



## 5 Behandling i riksdagen av frågan om beroende och missbruk av bensodiazepiner

Frågan om beroende och missbruk av bensodiazepiner har tagits upp i riksdagen åtskilliga gånger. Ett stort antal motioner har väckts och socialutskottet har yttrat sig i frågan i anledning av väckta motioner. Vid några tillfällen har särskilda riksdagsskrivelser avgivits till regeringen med krav på åtgärder.

I socialutskottets betänkande 1990/91:SoU4, Hälso- och sjukvårdsfrågor behandlas en rad motioner med bl.a. följande yrkanden och påpekanden:

- En kartläggning av omfattningen av läkemedelsberoende skall genomföras.
- En arbetsgrupp bör tillsättas med mandat och resurser att aktivt arbeta för att minska läkemedelsberoendet och missbruket. Arbetsgruppen bör finansieras av Socialstyrelsen.
- Begränsningar bör införas vid förskrivning av bensodiazepiner enbart efter telefonkontakt. Minsta förpackning bör skrivas ut vid varje tillfälle och förskrivningen av exakta mängder bör stimuleras liksom svagast möjliga styrkor.
- Läkemedelsbranschens marknadsföring måste granskas hårdare.
- Socialstyrelsen bör utarbeta vårdprogram för läkemedelsberoende samt rekommendationer till landsting och kommuner för deras arbete med psyko-farmakoberoende personer.
- Undervisningen om psykofarmaka behöver förbättras inom sjukvårdens grund- och vidareutbildningar. Särskilt viktig är kunskapsförmedlingen till de receptförskrivande läkarna.
- Tillsynen över förskrivningen av beroendeframkallande medel måste förbättras. Härvidlag har Socialstyrelsen och Läkemedelsverket ett gemensamt ansvar.

- Läkemedelsberoende och abstinens måste bli godkänt som grund för sjukskrivning.
- Det behövs betydligt fler vårdplatser för vård och behandling av läkemedelsberoende och läkemedelsmissbrukare.
- Apoteken bör registrera vilka mediciner som varje läkare eller vårdcentral skriver ut.
- Legitimationskraven på apotek i samband med uthämtning av receptbelagda läkemedel bör skärpas.
- Skärpt kontroll av receptutskrivning av narkotiska preparat bör införas.
- Samarbetet mellan öppenvården och apoteken måste förbättras med återrapporteringssystem för förskrivningsdata mellan apotek och förskrivande läkare.

Utskottet påpekar att arbetet med en ny läkemedelslag måste bedrivas aktivt i regeringskansliet men att åtgärder när det gäller läkemedelsberoende är så angelägna att en ny lagstiftning inte bör avvaktas. Åtgärder kan enligt utskottet mycket väl vidtas inom ramen för gällande lagstiftning.

I socialutskottets betänkande 1991/92:SoU5 Vissa hälso- och sjukvårdsfrågor behandlas frågan om beroende och missbruk av bensodiazepiner ånyo i anledning av fyra motioner. Utskottet noterade regeringens uppdrag till Socialstyrelsen och Läkeemedelsverket att anordna en hearing om lugnande medel och sömnmedel och att en särskild utredning utredde förutsättningarna att skapa ett läkemedelsepidemiologiskt centrum för att studera läkemedelsbiverkningar och användningen av läkemedel i hälso- och sjukvården. Utskottet hänvisade till riksdagens tidigare skrivelser till regeringen där riksdagen med skärpa framhållit att åtgärder vad gäller läkemedelsberoende är angelägna. Utskottet noterade att vissa åtgärder vidtagits och anförde att utskottet räknar med att regeringen snarast återkommer till riksdagen i dessa frågor varför något nytt tillkännagivande inte behövs.

I socialutskottets betänkande 1991/92:SoU21 Ny läkemedelslag m.m. anmäls fem motioner som tar upp läkemedelsberoendet. I dessa yrkas bl.a. på:

- att behandlingsresurserna inom primärvården och psykiatri för de läkemedelsberoende ökas,
- att behandlingar med samtalsterapi och icke beroendeframkallande mediciner används som första alternativ före insättande av bensodiazepiner,

- att enskilda läkares förskrivning av bensodiazepiner registreras och följs upp av Socialstyrelsen med syfte att hindra överförskrivning och missbruk,
- att utbildning om läkemedelsberoende för hälso- och sjukvårdspersonal ökas,
- att resurserna för vård och behandling av läkemedelsberoende ses över,
- att Socialstyrelsen bör utarbeta vårdprogram för personer som blivit läkemedelsberoende och utfärda rekommendationer till kommuner och landsting,
- att hälsokort för alla medborgare införs i vilka bl.a. förskrivna mediciner registreras samt
- att forskningsinsatserna intensifieras.

I propositionen om ny läkemedelslag m.m. (1991/92:107) behandlas inte frågan om läkemedelsberoende.

Socialutskottet hänvisar till sina tidigare uttalanden och riksdagsskrivelser i frågan till regeringen och konstaterar att en hel del insatser redan gjorts. Det viktiga blir i fortsättningen att begränsa felaktig användning av bl.a. bensodiazepiner och att förbättra vården för dem som hamnat i ett beroende eller missbruk av dessa läkemedel.

Avslutningsvis konstaterar utskottet att det för tillfället inte behövs något ytterligare initiativ i frågan från riksdagens sida.



## 6 Överväganden och förslag

### 6.1 Utgångspunkter

Benzodiazepiner används främst för att behandla oro, ångest och sömnstörningar. Det finns bland medicinsk expertis en stor uppslutning kring nödvändigheten av att använda bensodiazepiner för många olika patientgrupper. Nyttan av bensodiazepiner för vissa patientgrupper är ganska väl beskriven. Samtidigt behövs mer kunskap om i vilken utsträckning bruket av bensodiazepiner skapar beroende, i vilken utsträckning det skapar missbruk, i vilken utsträckning det skapar problem relaterade till kriminalitet m.m. Bedömningarna av nyttan och riskerna med lång behandlingstid är fortfarande dåligt underbyggda av studier.

Behandling med bensodiazepiner botar ingen patient utan preparaten verkar genom att påverka olika symtom. Man kan säga att bensodiazepiner lindrar lidandet genom att dämpa symtomen. Bensodiazepiner förhindrar genom sin effekt på symtomen ofta att en bearbetning av de problem som ligger bakom symtomen kommer till stånd. Tar man bort behandlingen med bensodiazepiner finns de grundläggande problem kvar som måste åtgärdas. En förstagångsinsättning görs ofta i samband med kriser av olika slag. Människor erhåller bensodiazepinpreparat främst genom legal förskrivning efter läkares bedömning även om det förekommer viss illegal försäljning.

Totalt beräknas att mellan 9 och 15 % av befolkningen använder något bensodiazepinpreparat under ett år. Användningen av bensodiazepiner är vanligare bland äldre patienter än bland yngre och ökar med tilltagande ålder hos patienterna. Bensodiazepiner förskrivs i ökande utsträckning till personer som också har olika somatiska sjukdomar. Kvinnor använder bensodiazepiner oftare än män. Enligt en svensk forskningsrapport som grundar sig på ett urval av 6 217 personer använder 3,7 % av männen och 4,7 % av kvinnorna regelbundet (minst tre dagar per vecka under de senaste tre månaderna) sådana preparat.

Vid studier i Tierp fann man att äldre förstagångsbrukare fortsatte bruket av bensodiazepiner i större utsträckning än yngre. Av alla förstagångsbrukarna ett visst år fortsatte 10 % efter åtta år sin användning av bensodiazepiner.

Vid studier i Jämtland fann man att 15 % av förstagångsköparna fortsatte sin konsumtion av bensodiazepiner efter tio år – 12 % av männen och 17 % av kvinnorna.



Försäljningen av bensodiazepinpreparat via apoteken uppgick år 1991 till 176 miljoner kronor. År 1982 var försäljningen 120 miljoner kronor. Försäljningen räknad i definierad dygnsdos per invånare har minskat sedan 1987 men under 1992 ökade försäljningen åter något under första halvåret. Försäljningen per capita varierar kraftigt mellan olika län och orter.

Risken för beroende och missbruk vid intag av bensodiazepiner hänger samman med olika biologisk känslighet hos enskilda individer, intagets storlek och hur lång tid patienten använder preparaten. Det är i dag inte möjligt att förutsäga vem som kommer att utveckla beroende eller missbruk även om vissa riskgrupper har angivits. Läkaren förväntas veta när ett läkemedel har effekt och när det finns alternativa möjligheter till behandling, men patienten tar själv ett ansvar för om en behandling skall påbörjas eller ej. Intagets storlek och den tid som behandlingen skall pågå är frågor för vilka läkarens professionella roll gentemot patienten är av stor betydelse. Patienten förväntar sig normalt ganska exakta besked från sin behandlande läkare.

Kunskaperna om hur psykologiska och sociala faktorer medverkar till uppkomst av beroende och missbruk av bensodiazepiner är bristfälliga. En del data talar för att bensodiazepinkonsumtionen i en population är en indikator både på graden av psykisk och allmän ohälsa och på social problematik. Det är emellertid oklart om preparaten bidrar till att minska dessa problem eller om de tvärtom accentuerar problemen. Folkhälsoinstitutet har angett konsumtionen av bensodiazepiner som en viss folkhälsorisk och angett ett antal studier som man vill genomföra för att bättre kunna bedöma frågan. Folkhälsoinstitutet ställer sig också frågan om bruket av bensodiazepiner har utvecklats till att bli en del i ett kulturellt betingat mönster i stället för att vara en specifikt medicinsk behandlingsmetod.

I samband med förskrivningen av bensodiazepiner läggs ett stort ansvar på patienten att själv avväga nytta mot risk för biverkningar och utveckling av beroende. Patientens tillgång till information för att tillsammans med läkaren göra ett eget val är därför mycket väsentlig.

Hälso- och sjukvårdslagen anger att god vård bl.a. karaktäriseras av respekt för patientens självbestämmande och integritet och att patienten skall ges upplysningar om sitt hälsotillstånd och om de behandlingsmetoder som står till buds. Vården och behandlingen skall så långt möjligt genomföras i samråd med patienten.

Detta förutsätter tillgång till av läkemedelsindustrin obunden information. Sådan bör enligt Psykiatriutredningens uppfattning ges av både behandlande läkare och Apoteksbolaget.

Underlag till sådan information kan antas finnas tillgänglig efter det att Socialstyrelsen i enlighet med skrivelsen till Socialdepartementet (se bilaga 4) omarbetat Allmänna råd från Socialstyrelsen 1990:7 och Läkemedelsverket omarbetat

skrivningarna i FASS rörande indikationer, dosering och förpackningsstorlekar vad gäller bensodiazepiner.

Det är angeläget att också klientrörelsens information hålls tillgänglig för patienterna, exempelvis på de patientinformationscentraler som finns vid sjukhusbiblioteken i en del landsting. Klientrörelsen kan förväntas ge ett annat perspektiv på bruket av bensodiazepiner och utvecklingen av beroende och missbruk än den medicinska professionen. Detta är värdefullt som komplement till övrig information.

Det är viktigt att det utvecklas ett folkhälsoperspektiv på bl.a. bruk, beroende och missbruk av bensodiazepinpreparat. Folkhälsoperspektivet kan även utgöra grund för en till patienterna riktad information om preparatgruppen som på sikt kan bli av betydelse för patienternas val mellan olika åtgärder i en viss situation. Finansieringen av en sådan utifrån folkhälsoperspektivet grundad konsumentinformation bör ske genom de intäkter som preparatgruppen genererar till läkemedelsindustrin.

## 6.2 Kostnader för beroende och missbruk av bensodiazepiner

Psykiatriutredningen har inte haft tillgång till några studier som visar storleken av de samhällsekonomiska kostnaderna för beroende och missbruk av bensodiazepiner. Nedanstående beskrivning inskränker sig därför till att ange olika typer av förekommande kostnader.

<i>Kostnader</i>	<i>Kostnadsbärare</i>
1 Produktionsbortfall	Samhället
2 Övriga kostnader	
- Läkemedel	Staten/landstingen/patienten
- Sjukfrånvaro	Arbetsgivare/den anställda
	Allmänna försäkringen
- Öppen vård	Landstingen
- Akutvård	Landstingen
- Sluten vård	Landstingen
- Sociala insatser av olika slag	Kommunerna
- Sjukbidrag	Allmänna försäkringen
- Förtidspensioner	Allmänna försäkringen
- Tull, polis, åklagare och kriminalvård	Staten

De samhällsekonomiska plusposter som användning av bensodiazepiner ger upphov till redovisas inte i sammanställningen. Självklart finns det samhällsekonomiska plusposter i form av bl.a. minskat produktionsbortfall och minskad sjukskrivning.

Det är de individuella vinsterna vid adekvat förskrivning i form av minskat lidande för individen som är orsaken till att preparaten används. Det ankommer närmast på Läkeemedelsverket att avväga nyttan av olika användningar mot de nackdelar som kan finnas.

### 6.3 Förskrivning, missbruk och illegal försäljning

Studier av och erfarenheter från hälso- och sjukvård, socialtjänst och polis visar att personer som är alkoholberoende även använder bensodiazepiner i betydande omfattning. Av 105 inläggningsfall med diagnosen alkoholberoende på alkoholkliniken i Malmö hade 24 % bensodiazepiner i kroppen. Studien anses representativ för patienter som är alkoholberoende i storstadsmiljö.

Narkotikamissbrukare använder bensodiazepiner som ersättning för och komplement till andra droger. Från narkomanvårdbasen i Solna/Sundbyberg rapporteras att så gott som samtliga heroinmissbrukare har en regelbunden och omfattande konsumtion av bensodiazepiner. I en mindre undersökning från Socialstyrelsen (1991) om sidomissbruk hos narkotikamissbrukare konstateras att erfarenheten hos de som arbetar inom vården visar att det skett en kraftig ökning av sidomissbruk av bensodiazepiner och att t.ex. amfetaminmissbrukare använder bensodiazepiner för att "tända av", heroinister för att förstärka effekten samt för att ersätta och underhålla sitt heroinmissbruk. Metadonpatienterna använder bensodiazepiner för att dämpa sin ångest.

Som en följd av missbrukarnas efterfrågan på bensodiazepiner har det uppkommit en illegal försäljning, inte bara i storstadsområden utan även i mindre tätorter.

Polisens och tullens beslag av bensodiazepiner har ökat mycket kraftigt under senare år (se tabell 3).

**Tabell 3 Antalet av tull och polis beslagtagna bensodiazepintabletter åren 1986-1991**

	1986	1987	1988	1989	1991
Tullen	3 672	1 312	19 208	10 705	104 020
Polisen	10 484	28 744	8 648	41 949	57 607
<b>Totalt</b>	<b>14 156</b>	<b>30 056</b>	<b>27 857</b>	<b>52 654</b>	<b>161 627</b>

Polisen uppger att de bensodiazepiner som finns på den illegala marknaden till dominerande del härrör från

- förskrivning av läkare
- förfalskningar/förvanskningar av recept
- inbrott i apotek, sjukhus och i bostäder samt
- illegal införsel från Östeuropa.

Socialstyrelsen ansvarar för tillsynen av läkares förskrivning av bensodiazepiner. Att snabbt uppmärksamma de läkare som missbrukar sin förskrivningsrätt är därmed ett ansvar för Socialstyrelsen. Men de som har att följa forskningen och de praktiska erfarenheterna på området har också ett ansvar för att rekommendationerna för användningen av bensodiazepiner blir så klara och entydiga att det möjliggör att i tillsynen skilja legal förskrivning enligt vetenskap och beprövad erfarenhet från missbruk av förskrivningsrätten. Det är angeläget att de avarter som förekommer åtgärdas av ansvariga organ. I samband härmed är det ett ansvar för landsting, kommuner, försäkringskassor etc. att de personer som har ett beroende/missbruk erbjuds avgiftning, behandling och rehabilitering på ett effektivt sätt.

Läkemedelsverket ansvarar för tillsynen över recept och recepthantering.

**Tabell 4 Antalet upptäckta förfalskningar/förvanskningar av recept som rör bensodiazepiner har ökat under senare år**

	1986	1987	1988	1989	1990	1991
Antalet förfalskningar/förvanskningar	667	941	1 012	1 077	1 245	1 375

Det verkliga antalet receptförfalskningar vad gäller bensodiazepiner är okänt. Apoteksbolaget uppskattar dem till totalt några tusen per år. Representanter för polisen i Stockholm har emellertid tillsammans med chefen för Apoteket Scheele i Stockholm uppskattat det totala antalet receptförfalskningar i landet vad gäller bensodiazepiner till storleksordningen 40 000 per år varav i Stockholm ca 5 000 per år.

Polisen, åklagarna och domstolarna åsamkas ganska omfattande arbete vid utredningar av anmälda förfalskningar. Kostnaderna för denna hantering inom

polisen, åklagar- och domstolsväsendet har beräknats uppgå till ca 6 miljoner kronor år 1990. Som jämförelse kan nämnas att merkostnaderna för tryck av 3 miljoner recept på säkerhetspapper med säkerhetstryck beräknats till 300 000 kronor per år.

Läkemedelsverket har att i samråd med Socialstyrelsen bedöma behovet av insatser för att minska antalet receptförfalskningar och att därvid avväga kostnader för kontrollåtgärder mot den nytta och de minskade kostnader som åtgärderna kan väntas ha.

Antalet inbrott i apotek och läkemedelsförråd har ökat successivt under senare år, vilket framgår av tabell 4. År 1991 stals bensodiazepiner vid 100 inbrott. Efter som varje tillgrepp kan ha omfattat tusentals tabletter är problemet med inbrott inte obetydligt.

**Tabell 5 Antal inbrott i apotek och läkemedelsförråd**

	1986	1987	1988	1989	1990	1991
Antal inbrott	138	222	261	280	354	479

Apoteksbolaget är ansvarigt för säkerheten vid apoteken. Enligt bolagets interna ansvarsbestämmelser har de lokala cheferna det direkta ansvaret för säkerheten men de kan erhålla hjälp av centrala organ i bolaget för sina säkerhetsöverväganden och säkerhetsåtgärder. Apoteksbolaget har centralt ansvarig personal som följer utvecklingen och initierar ändringar i säkerhetsregler och andra åtgärder allteftersom det bedöms nödvändigt. Den beskrivna utvecklingen har medfört att apoteken successivt vidtar åtgärder för att öka skyddet i olika avseenden.

Vissa patienter går till flera läkare för att få flera förskrivningar antingen för eget bruk eller för att sälja till andra. Det finns inga exakta uppgifter om omfattningen av detta förfarande men det är välkänt bland apotekspersonal. Omfattningen har dock inte bedömts vara så stor att det motiverar införande av en registrering av alla patienter som köper ut bensodiazepinpreparat. Psykiatriutredningen delar denna bedömning. En registrering av alla som köper ut bensodiazepinpreparat är en alltför långtgående åtgärd.

Det är däremot angeläget att apotekspersonalen på något sätt ges möjlighet att meddela förskrivande läkare att man observerat att patienten erhåller recept från flera läkare. Nuvarande sekretessregler bör därför ändras så att detta blir möjligt.

Psykiatriutredningen tillstyrker Tillsynsutredningens förslag att apotekspersonal genom ändring av tillsynslagen åläggs skyldighet att meddela Socialstyrelsen uppgifter om förskrivning av bensodiazepiner när det finns grundad anledning att ingripa mot sådan förskrivning för att avhjälpa eller förhindra missbruk av preparaten. Den mest praktiska vägen att förhindra ett missbruk är att apotekspersonal dessutom får möjlighet att informera den förskrivande läkaren direkt. Psykiatriutredningen förordar en sådan modell. I samband med ett genomförande av den föreslagna förändringen bör Socialstyrelsens regionala tillsynsenheter i samarbete med apoteken ange rutiner för hur apotekspersonalen också kan informera den förskrivande läkaren direkt.

## 6.4 Vårdansvar

Vård och rehabilitering av personer som är beroende av bensodiazepiner och/eller som önskar sluta använda preparaten hindras av att ansvarsfrågan upplevs som oklar av patienter och andra inblandade parter. Ingen vill ta ett helhetsansvar. De inblandade parterna är utöver patienterna

- hälso- och sjukvården med psykiatri, primärvård och invärtesmedicin,
- socialtjänsten, främst individ- och familjeomsorgen,
- arbetsgivare,
- försäkringskassorna med försäkringskassekontor och försäkringskassa på länsnivå,
- Arbetsmarknadsverket med arbetsförmedling, länsarbetskontor, AMI.

Vad som är beroende, missbruk och avgiftning och vad som är behandling, sociala åtgärder, rehabilitering för personer som är beroende och/eller missbrukare av bensodiazepinpreparat kan inte klart avgränsas utan insatserna fasar över varandra. Det gör det särskilt svårt att utkräva ansvar. De inblandade organen är många.

Vem har egentligen ansvar för vad när det t.ex. gäller

Beroende

Avgiftning

Behandling av underliggande problematik

Medicinsk rehabilitering

Sociala åtgärder syftande till social rehabilitering

Yrkesmässig rehabilitering.

### 6.4.1 Ansvar för avgiftning och medicinsk rehabilitering

Sjukvården ansvarar enligt hälso- och sjukvårdslagen för avgiftning och medicinsk rehabilitering. I detta ansvar ingår även den psykologiska behandling som

är medicinskt motiverad för att personen skall kunna bryta sitt beroende och leva ett liv utan behandling med bensodiazepiner.

Personer som vill sluta med bensodiazepinpreparat skall kunna göra detta med hjälp av insatser från både öppen och slutna vård enligt följande:

- 1 Alkoholklirik då användandet av bensodiazepinpreparat har samband med alkoholmissbruk. (Exempelvis Malmö allmänna sjukhus.)
- 2 Narkomanvårdsavdelning då användandet av bensodiazepinpreparat har samband med missbruk av narkotika.
- 3 Allmänpsykiatrisk klinik då användandet av bensodiazepinpreparat hänger samman med diagnostiserad psykisk sjukdom som skall behandlas inom psykiatrin.
- 4 Särskilda vårdplatser för läkemedelsberoende inom allmänpsykiatrins ram. (Exempelvis S:t Görans sjukhus och Skellefteå lasarett.)
- 5 Annan enhet inom sjukvården som invärtesmedicinsk avdelning. (Exempelvis Skene lasarett.)
- 6 Verksamheter i frivilligorganisations regi. (Exempelvis RFHL:s Kilen Stockholm.)

Då slutna vård behövs är i regel vård inom psykiatrin eller invärtesmedicinen mest närliggande alternativ. Mindre, specialiserade behandlingsshem, t.ex. hem för vård eller boende, har visat sig vara viktiga för att skynda på utvecklingen av kunskap och ge erfarenheter av avgiftning, behandling och rehabilitering av läkemedelsberoende personer. All behandling som syftar till att bryta beroendet börjar med successiv nertrappning av doserna samtidigt som andra åtgärder av medicinskt, psykologiskt och socialt slag erbjuds. Huvudansvaret för dessa insatser har självklart hälso- och sjukvården. Psykiatriutredningen föreslår att hälso- och sjukvårdens ansvar utsträcks till att dessutom omfatta inte bara dem som har ett diagnostiserat beroende enligt DSM-III-R utan också dem som av olika skäl vill sluta med behandlingen med bensodiazepiner och som inte klarar detta utan hjälp.

#### 6.4.2 Ansvar för sociala åtgärder

Socialtjänsten ansvarar för sociala åtgärder enligt socialtjänstlagen. Det kan vara åtgärder som hjälp med försörjning, hjälp med barnomsorg under en period av slutna vård, hjälp med bostad och åtgärder som syftar till social rehabilitering för att klienten skall kunna leva ett normalt liv med så lite professionell hjälp som möjligt. Enligt socialtjänstlagen skall hjälpbehovet vara avgörande för insatserna,

inte orsakerna till behovet av hjälp. Om personer som är beroende av bensodiazepiner behöver sociala insatser har socialtjänsten ansvaret för att sådana ges. Särskilda hem för vård eller boende enligt socialtjänstlagen inriktade på social rehabilitering av personer som är beroende av bensodiazepiner är exempel på en åtgärd som socialtjänsten är ansvarig för. (Exempelvis Kärsögården, Drottningholm.) Ansvaret för sociala åtgärder faller således på socialtjänsten även om problemen orsakats av behandling som hälso- och sjukvården är ansvarig för.

### 6.4.3 Ansvar för rehabilitering

Enligt lagen om allmän försäkring skall försäkringskassorna samordna och utöva tillsyn över de insatser som behövs för rehabilitering av de försäkrade. Försäkringskassan har ansvar för arbetslivsinriktad rehabilitering för personer som har arbete medan arbetsmarknadsmyndigheterna har ansvar för personer som är arbetslösa och vänder sig till arbetsförmedlingen.

När den försäkrade behöver rehabiliteringsåtgärder som kan berättiga till rehabiliteringsersättning skall försäkringskassan upprätta en rehabiliteringsplan.

Arbetsgivaren ansvarar för att erforderliga arbetslivsinriktade rehabiliteringsåtgärder som kan genomföras inom eller i anslutning till den egna arbetsplatsen vidtas.

Psykiatriutredningen har i sitt slutbetänkande *Välfärd och valfrihet – service, stöd och vård för psykiskt störda* (SOU 1992:73) bl.a. föreslagit att ansvaret för yrkesmässig rehabilitering för de som saknar anställning skall övergå från Arbetsmarknadsverket till försäkringskassorna. Försäkringskassorna skulle därmed kunna göra rationella val för den enskilde mellan kontantstöd och rehabiliteringsåtgärder. Arbetsmarknadsorganen skall enligt förslaget även fortsättningsvis svara för genomförande av erforderlig yrkesinriktad rehabilitering.

Upprättandet av en individuell vårdplan är en förutsättning för framgångsrik samordning av insatserna, som normalt berör flera olika huvudmän och ibland olika förvaltningar inom dessa. Vårdplanen skall enligt Psykiatriutredningens tidigare framlagda förslag klarlägga den enskildes behov av medicinska psykologiska eller sociala insatser, fastlägga vilka insatser som skall göras och vem som praktiskt och ekonomiskt skall ansvara för genomförandet. Vårdplanen föreslås få form av en överenskommelse mellan den enskilde och övriga inblandade parter. Vårdplanen skall utgå från individens behov och förutsätta hans aktiva medverkan. Den skall samordna insatser av de olika ansvariga som t.ex. avgiftning i slutna vård (hälso- och sjukvården), sociala insatser, (socialtjänsten) fortsatt behandling i öppen hälso- och sjukvård (hälso- och sjukvården) och olika rehabiliterande insatser (försäkringskassa/arbetsgivare). Ansvaret för upprättande av vårdplan för personer som är beroende av eller missbrukar läkemedel bör



ligga på hälso- och sjukvården men ansvaret för samordningen kan under rehabiliteringsskedet komma att övertas av försäkringskassan.

## 6.5 System för ökad kontroll av egen förskrivning

Det finns tydliga samband mellan förskrivningsvolymen och nivån på bensodiazepinmissbruket inom ett befolkningsområde. Ökad restriktivitet i förskrivningen är förenat med reducerat missbruk.

Målet måste naturligtvis vara en adekvat förskrivning av bensodiazepiner till personer som har nytta av preparaten men det är angeläget att möjligheterna till alternativ behandling av sömnstörningar, oro, ångest och kriser tas tillvara.

Patienten förutsätts att tillsammans med sin läkare kunna avgöra vilken behandling som är lämpligast. Den enskilde läkaren förutsätts rationellt kunna avväga tänkbara behandlingsvinster mot risker och som expert ge patienten en välgrundad rekommendation.

Det är viktigt att läkaren har tillgång till aktuell information om de olika bensodiazepinpreparaten. Läkemedelsverket ansvarar för att den enskilde läkaren har tillgång till sådan information. Det är också viktigt att läkaren har kunskaper om eventuella alternativa behandlingsåtgärder av psykologiskt, pedagogiskt eller socialt slag. Svenska Psykiatriska Föreningen planerar i samarbete med landstingen att anordna fortbildning av alla psykiater i användningen av neuroleptika och bensodiazepiner i ett socialpsykiatriskt perspektiv. Fortbildningen finansieras av Landstingsförbundet. Inom Svenska Psykiatriska Föreningen pågår även arbete på att ta fram ett utbildningsprogram för allmänläkare om ångest och ångestbehandling i samarbete med allmänläkarnas organisation. Projektet stöds finansiellt av Landstingsförbundet och Provinsialläkarfonden. Dessa initiativ är mycket värdefulla och förtjänar stöd från alla berörda så att de kan fullföljas.

Undersökningar visar att det är av stor betydelse att den enskilde läkaren har tillgång till sammanställningar över sin egen förskrivning. Det är i dag svårt för en enskild läkare att hålla reda på den egna förskrivningen av bensodiazepiner för alla sina patienter under längre tidsperioder. Med ökad datorisering inom primärvård och privatläkarevård förbättras förutsättningarna för den egna uppföljningen av förskrivningen av olika läkemedel och därmed också möjligheterna att kritiskt granska den egna förskrivningen.

Nuvarande förskrivning av bensodiazepiner karaktäriseras av följande problem:

- Det finns ett fåtal läkare som allvarligt felförskriver bensodiazepiner.
- Förskrivning utan specifik diagnos eller indikationsprövning förekommer i ganska stor omfattning.

- Förskrivning av bensodiazepiner tillgrips ibland då alternativ behandling ej är tillräckligt utvecklad, inte finns tillgänglig eller som ersättning för önskvärd förändring av psyko-sociala förhållanden.
- De stora regionala skillnaderna i förskrivningen av bensodiazepiner motsvaras inte av känd variation i befolkningens hälsa. Detta kan vara tecken på överförskrivning inom vissa regioner och underförskrivning inom andra.
- Inom vissa regioner med stor förskrivning står ett fåtal läkare för en stor del av förskrivningen.

Det har visats att en minskad förskrivning av bensodiazepiner kan uppnås genom en kombination av riktad information till högförskrivande läkare kombinerad med generell information om bensodiazepinpreparat till hela läkarkollektivet. Informationen bör upprepas för att ge varaktig effekt.

Psykiatriutredningen anser att allvarligt felförskrivande läkare måste uppmärksammas genom effektivare tillsynsåtgärder. I grova fall måste felförskrivande läkare förlora sin förskrivningsrätt.

## 6.6 Förslag

Psykiatriutredningen föreslår införandet av ett system som underlättar för den enskilde läkaren att kritiskt granska sin förskrivning av bensodiazepiner. Den enskilde läkarens förskrivning av bensodiazepiner föreslås bli registrerad av apoteken vad avser preparat, dos och förpackningsstorlek. Informationen återförs av Apoteksbolaget till förskrivande läkare med lämpliga intervall. Systemet föreslås bli infört fr.o.m. den 1 juli 1994.

Apoteksbolaget har redan i dag rutiner för återföring av information om läkemedelsanvändningen till ansvariga för slutenvård. När det gäller öppen vård kan enskild läkare eller grupp av läkare erhålla återrapportering av förskrivningen från Apoteksbolaget med vissa intervall. Denna service är för närvarande gratis för de som använder den.

Apoteksbolagets kostnader för ett system med återrapportering vad gäller förskrivning av bensodiazepiner kan beräknas först sedan systemets närmare utformning fastlagts i överenskommelse mellan staten och Apoteksbolaget. Systemet föreslås bli utformat med halvårsvis registrering och rapportering tillbaka till läkarna.

För att underlätta den enskilde läkarens bedömning av sin förskrivning bör redovisningen utöver läkarens egen förskrivning även gälla exempelvis

- genomsnittlig förskrivning i landet,
- förskrivning inom jämförbara områden och
- totalförskrivningen inom vårdcentralen, sjukvårdsdistriktet etc.

Systemet bör kopplas till särskilda informationsinsatser från Läkemedelsverk och Apoteksbolaget via enheterna för klinisk farmakologi och enheterna för regional läkemedelsinformation i samarbete med de lokala läkemedelskommittéerna.

Systemet bör utvärderas efter tre år med sikte på att en utvärderingsrapport skall avges 1998.

Socialstyrelsen föreslås få i uppdrag att komplettera Klassifikation av sjukdomar 1987 (ICD-9) med särskilda diagnoser för beroende och missbruk av bensodiazepiner. Därmed skulle man kunna få ett statistiskt underlag för att kunna följa utvecklingen i öppen och slutenvård och vad gäller beroende och missbruk av bensodiazepiner som orsak till sjukskrivning, sjukbidrag och förtidspension i allmänna försäkringar.

Psykiatriciutredningen förutsätter att Socialstyrelsen och Läkemedelsverket som ett led i sitt arbete med hithörande frågor gemensamt arrangerar en konferens (workshop) om användningen av bensodiazepiner bland äldre människor som brett belyser nyttan och problemen av behandling med bensodiazepiner, risker för biverkningar och möjligheterna till alternativ behandling eller andra åtgärder riktade till denna åldersgrupp.

Inom det nyligen inrättade Folkhälsoinstitutets programområden återfinns bl.a. missbruksfrågor och frågor om kvinnors hälsa. Det är angeläget att beroende och missbruk av bensodiazepiner även diskuteras som ett folkhälsoproblem. Att allmänheten ges tillgång till mångsidig, grundlig och opartisk information om nytta och risker med intag av bensodiazepiner är viktig från folkhälsosynpunkt. Ansvaret för att en sådan information tas fram och görs tillgänglig för allmänheten bör åvila det nybildade Folkhälsoinstitutet. Regeringen föreslås uppta överläggningar med företrädare för läkemedelsindustrin gällande finansieringen av denna information. Folkhälsoinstitutet bör genom regelbundna överläggningar med representanter för bl.a. läkemedelsindustrin, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen, Apoteksbolaget och klientrörelsen se till att konsumentinformationen förbättras. En grundlig och opartisk information om dessa läkemedels eventuella biverkningar och risker bör arbetas fram och ges en effektiv spridning.

Enligt utredningens uppfattning har Folkhälsoinstitutet ett särskilt ansvar för att följa utvecklingen av användningen av bensodiazepiner från folkhälsosynpunkt. Psykiatriciutredningen förutsätter att regeringen tillser att Folkhälsoinstitutet för-

fogar över sådana resurser att man kan fullgöra uppgiften på ett effektivt sätt. Det bör även ankomma på Folkhälsoinstitutet att initiera forskning om folkhälsoaspekterna av beroende och missbruk av bensodiazepiner. Institutets eventuella behov av medel för dessa uppgifter får aktualiseras inom ramen för ordinarie budgetarbete.



## Kommittédirektiv

### Tilläggsdirektiv till utredningen (S 1989:01) om service, stöd och vård till psykiskt störda

Dir. 1990:71

Beslut vid regeringssammanträde 1990-11-15.

Chefen för socialdepartementet, statsrådet Thalén, anför.

#### 1 Mitt förslag

Jag föreslår att det uppdrag, som lämnats en särskild utredare med uppgift att utreda frågor om service, stöd och vård till psykiskt störda (Dir. 1989:22), övertas av en parlamentariskt sammansatt kommitté. Uppdraget skall främst inriktas på att överväga och föreslå åtgärder vad gäller ansvarsfördelning och organisation av stöd och vård till psykiskt störda. Åtgärderna skall syfta till att förbättra de psykiskt stördas livssituation och öka deras möjligheter till gemenskap och delaktighet i samhällslivet.

I uppdraget ingår att kartlägga situationen för de psykiskt störda samt att utvärdera och analysera hur den sektoriserade psykiatrin och de övriga förändringar från slutna till öppna vårdformer som skett under 1980-talet påverkat individ och samhälle.

Utifrån kartläggning och analyser avseende psykiskt störda barn, ungdomar och vuxna skall kommittén bl.a. överväga

- den framtida organisationen av stöd och vård till psykiskt störda med beaktande av strukturella förändringar inom hälso- och sjukvården samt socialtjänsten,
- ansvarsfördelning och former för samverkan mellan kommuner och landsting,
- former för samverkan med företrädare för arbetslivet,
- former för samverkan med kriminalvården samt
- former för samverkan med patient- och anhörigorganisationer.

Därvid skall utredningen särskilt uppmärksamma de psykiskt långtidssjukas behov av

- bostäder av olika slag
- arbetsrehabilitering och stöd för att uppnå och behålla varaktiga kontakter med arbetsmarknaden samt
- insatser för en aktiv och meningsfull fritid tillsammans med andra.

I sitt arbete bör kommittén uppmärksamma problemen kring beroendeframkallande psykofarmaka och därvid samråda med socialstyrelsen och andra intressenter.

## **2 Bakgrund**

Under det dryga år som gått sedan direktiven för utredningen fastställdes, har förutsättningarna förändrats i en rad avseenden. Regeringens proposition om ansvaret för service och vård till äldre och handikappade (prop. 1990/91:14) som nyligen överlämnats till riksdagen får, om den antas, konsekvenser för det berörda vårdområdet. Detsamma gäller den proposition om psykiatrisk tvångsvård m.m., som regeringen tidigare denna dag beslutat förelägga riksdagen (prop. 1990/91:58). Frågor om vårdens struktur och styrning har hamnat i centrum i den allmänna debatten. Vissa landsting överväger eller inför nya strukturella verksamhetsformer, t.ex. genom att primärvården får uppgiften att "köpa vård" hos länssjukvården.

Även inom andra områden såsom socialtjänsten samt den allmänna sjukförsäkringen, där framför allt rehabiliteringsfrågorna kommit i fokus, pågår ett utvecklingsarbete som kan leda till strukturförändringar inom de närmaste åren.

Mot denna bakgrund behöver de tidigare lämnade direktiven ändras och de praktiska arbetsformer i vilka utredningsarbetet hittills bedrivits omprövas och förändras.

## **3 Tillägg till gällande direktiv**

En parlamentarisk kommitté bör tillsättas och överta utredarens uppgifter att utvärdera effekterna av den förändring som skett inom psykiatrin. Kommitténs arbete skall ha följande inriktning.

Utvecklingen mot öppna vårdformer bör särskilt studeras och analyseras mot bakgrund av de målsättningar som legat till grund för arbetet. Kommittén bör i sitt arbete fokusera intresset på den framtida organisationen av öppna stöd- och vårdformer till psykiskt störda personer – inklusive kriminalvårdens psykiskt störda klienter – och därvid främst överväga och föreslå hur ansvarsfördelningen och samverkan mellan de olika aktörerna inom socialtjänsten respektive hälso- och sjukvården bör utformas för att de psykiskt stördas livssituation i ökad omfattning skall kunna präglas av gemenskap och delaktighet i samhällslivet.

Även former för samverkan mellan socialtjänsten samt hälso- och sjukvården å den ena sidan samt andra samhällsorgan å den andra bör belysas, liksom de frivilliga organisationernas roll i ett förbättrat stöd för de psykiskt störda. Analysen och förslagen skall omfatta såväl psykiskt störda barns och ungdomars som vuxnas situation.

De psykiskt långtidssjukas behov av boende, sysselsättning och kvalificerat stöd i öppenvård skall belysas. Därvid bör det framgå hur insatser inom olika samhällssektorer kan göras bättre tillgängliga för de psykiskt långtidssjuka.

Kommittén skall vidare analysera och överväga frågor om arbete och arbetsrehabilitering för psykiskt störda i arbetsför ålder.

Många psykiskt störda personer, kanske framför allt de psykiskt långtidssjuka, utgör en utsatt grupp människor med svårigheter att själva bevaka sina intressen i konkurrens med andra grupper i samhället. Kommittén bör därför överväga om särskilda insatser behövs och hur dessa i så fall bör utformas för att dessa personers förhållanden skall förbättras. Behovet av att särskilda personer förordnas som stöd åt långtidssjuka bör övervägas. En analys över hur tillgängliga resurser på området används bör även göras som grund för bedömning av om det inom tillgängliga finansiella ramar finns möjligheter att bättre möta de psykiskt stördas behov.

#### **4 Ramar för utredningens arbete**

För den nya inriktningen av utredningsarbetet bör i stort gälla samma ramar som tidigare lagts fast. Med hänsyn till att kommitténs uppdrag nu avgränsas och preciseras bör dock arbetet kunna genomföras inom en snävare tidsram än vad som tidigare beräknats. Kommittén skall därför slutredovisa sina förslag senast vid utgången av juni månad 1992.

Kommittén bör överväga att före utgången av september månad 1991 avge ett delbetänkande, där kartläggningen redovisas och olika utvecklingsalternativ översiktligt belyses.

För kommittén gäller de allmänna tilläggsdirektiv som utfärdats den 16 februari 1984 till samtliga kommittéer och särskilda utredare (dir. 1984:5).

#### **5 Hemställan**

Med hänvisning till vad jag nu har anfört hemställer jag att regeringen bemyndigar chefen för socialdepartementet

att förändra utredningen till en parlamentarisk kommitté – omfattad av kommittéförordningen (1976:119) – med högst tre ledamöter – med uppdrag att fullfölja utredningsarbetet med den inriktning jag angett i det föregående,

att utse en av ledamöterna att vara ordförande,

att besluta om sakkunniga, experter, sekreterare och annat biträde åt kommittén.

#### **6 Beslut**

Regeringen ansluter sig till föredragandens överväganden och bifaller hennes hemställan.





## Kommittédirektiv

### Tilläggsdirektiv till utredningen (S 1989:01) om service, stöd och vård till psykiskt störda

Dir. 1992:67

Beslut vid regeringssammanträde 1992-05-21

Statsrådet Könberg anför.

#### 1 Mitt förslag

Jag föreslår att psykiatriutredningen inte skall begränsas av direktiven (dir. 1984:5) till samtliga kommittéer och särskilda utredare angående utredningsförslagets inriktning såvitt de avser finansiering av eventuella utgiftsökningar eller inkomstminskningar. I uppdraget till psykiatriutredningen skall vidare inte längre ingå att i särskild ordning kartlägga och analysera psykiskt störda barns och ungdomars situation. Kommittén skall dock i sina överväganden beakta organisatoriska och finansiella förutsättningar för vård och stöd till psykiskt sjuka barn och ungdomar.

##### 1.1 Direktiv till kommittéer om finansiering av förslag

Den 16 februari 1984 beslutade regeringen om allmänna tilläggsdirektiv till samtliga kommittéer och särskilda utredare angående utredningsförslagets inriktning (dir. 1984:5). Direktiven innebär i korthet att förslagen skall kunna genomdrivas med oförändrade eller minskade resurser. Kraven gäller oavsett om förslagen avser staten, kommunerna eller socialförsäkringssektorn.

Den förutvarande regeringen beslutade den 11 maj 1989 att en särskild utredare skulle utreda frågor om service, stöd och vård till psykiskt störda (dir. 1989:22). Utredningen förändrades till en parlamentarisk kommitté genom tilläggsdirektiv den 15 november 1990 (dir. 1990:71). I direktiven betonas särskilt att analysen och förslagen skall omfatta såväl psykiskt störda barns och ungdomars som vuxnas situation. För utredningen, som har antagit namnet psykiatriutredningen, gäller de allmänna tilläggsdirektiven.

##### 1.2 Utskottsbetänkande samt riksdagsskrivelse om direktiven

I betänkandet 1989/90:SoU13 Vissa frågor rörande äldre och handikappade uttalar socialutskottet att det är helt nödvändigt att handikappområdet kan tillföras sådana resurser att nödvändiga åtgärder på området kan komma till stånd. Enligt utskottets

mening förutsätter detta att utredningar inom handikappområdet inte begränsas av direktiven om finansiering av förslag. Riksdagen beslöt att som sin mening ge regeringen tillkänna vad utskottet anför i denna del (rskr. 1989/90:61).

Socialutskottet anför vidare i sitt betänkande 1991/92:SoU15 Socialpolitik – inriktning och anslag, att handikappområdet – där såväl fysiskt som psykiskt handikappade ingår – måste tillföras sådana resurser att nödvändiga åtgärder på området kan komma till stånd. Detta förutsätter, som utskottet tidigare anför, att utredningar på handikappområdet inte begränsas av regeringens s.k. nolldirektiv.

### *1.3 Uppdraget*

Av direktiven till psykiatriutredningen framgår att utredningsuppdraget består av frågor som i flera och viktiga avseenden har en klar anknytning till handikappområdet.

Mot denna bakgrund och med hänsyn till vad som förekommit vid den ovannämnda riksdagsbehandlingen av frågan om resurser på handikappområdet anser jag att direktiven till psykiatriutredningen bör kompletteras.

Jag föreslår att psykiatriutredningen inte skall begränsas av direktiven (dir. 1984:5) till samtliga kommittéer och särskilda utredare angående utredningsförslagets inriktning, såvitt de avser finansiering av eventuella utgiftsökningar eller inkomstminskningar.

Om utredningen finner att den finansiering inom utredningens område eller näraliggande områden som står till buds inte är den mest lämpliga skall det således stå den fritt att föreslå annan finansiering. I den mån utredningen inte anser sig kunna lämna sådana förslag bör den särskilt redovisa motiven för sitt ställningstagande. Avsikten är alltså att psykiatriutredningens möjligheter att lägga fram angelägna förslag inte skall begränsas av de direktiv som styr utredningarnas arbete.

Med hänsyn till regeringens strama finanspolitik kan reformer endast genomföras i begränsad omfattning under de kommande åren. Alla förslag till utgiftsökningar bör därför prövas noggrant.

Jag vill därför i detta sammanhang framhålla att utredningen skall lämna förslag med väl genomarbetade kostnadsberäkningar och att hänsyn skall tas till samtliga kostnader för olika intressenter (staten, kommunerna, socialförsäkringssektorn, företagen och enskilda).

Psykiatriutredningen bör, från angelägenhetssynpunkt, göra prioriteringar mellan de förslag utredningen lägger fram. I de fall utredningen bedömer det möjligt, bör den redovisa hur ett eventuellt successivt genomförande av förslagen kan ske.

Utredningen bör vidare, när så är möjligt, utarbeta alternativa förslag till åtgärder och därvid bedöma hur förslagen uppfyller uttalade behov och uppställda mål i förhållande till de resurser som krävs.

Psykiatriutredningen har anmält att den av resursskäl inte kan genomföra den del av uppdraget som avser psykiskt störda barn och ungdomar.

Jag föreslår att uppdraget till utredningen ändras så att det inte skall omfatta att särskilt kartlägga och analysera psykiskt störda barns och ungdomars situation. Utredningen skall dock i sina överväganden beakta organisatoriska och finansiella förutsättningar för vård och stöd till psykiskt sjuka barn och ungdomar.

## **2 Hemställan**

Jag hemställer att regeringen ändrar psykiatriutredningens uppdrag i enlighet med vad jag har anfört.

## **3 Beslut**

Regeringen ansluter sig till föredragandens överväganden och bifaller hennes hemställan.  
(Socialdepartementet)



## Utredningens sammansättning

Regeringen beslutade 1989-05-11 att tillsätta utredning (1989:01) om service, stöd och vård till psykiskt störda (dir. 1989:22).

På förslag av chefen för socialdepartementet, statsrådet Sven Hulterström, tillkallades generaldirektör Maj-Britt Sandlund som särskild utredare. På egen begäran upphörde Sandlunds uppdrag fr.o.m. 1990-09-01.

Med anledning av att Sandlund entledigades övertogs uppdraget av en parlamentariskt sammansatt kommitté 1990-11-15. I samband härmed fick kommittén tilläggsdirektiv (dir. 1990:71).

### Ledamöter

- Bo Holmberg (s), riksdagsledamot, förordnades som ordförande fr.o.m. 1990-12-01. Entledigades som ordförande och förordnades som ledamot fr.o.m. 1991-11-25.
- Sten Svensson (m), riksdagsledamot, förordnades som ledamot fr.o.m. 1991-01-01. Entledigades som ledamot och förordnades som ordförande fr.o.m. 1991-11-25.
- Lars Jakobsson (fp), professor, fr.o.m. 1991-11-25.

### Sakkunniga och experter i utredningen

Följande personer har varit förordnade som experter och sakkunniga i socialdepartementets utredning (1989:01) om service, stöd och vård till psykiskt störda. Samtliga är förordnade fr.o.m. 1989-12-01 om inte annat anges.

### Sakkunniga

- Kerstin Wigzell, överdirektör, Socialstyrelsen, fr.o.m. 1992-01-01.
- Börje Lassenius, medicinalråd, Socialstyrelsen, t.o.m. 1991-06-30.
- Christina Doctare, medicinalråd, Socialstyrelsen, fr.o.m. 1991-07-01.
- Thomas Gustavsson, samordnare, Arbetsmarknadsverket.

- Elisabeth Hamilton, försäkringskonsulent. Riksförsäkringsverket, fr.o.m. 1990-06-07.
- Gunilla Lamnevik, sektionschef, Landstingsförbundet, fr.o.m. 1991-10-15.
- Margareta Rosenius, sekreterare, Svenska kommunförbundet.

### **Experter**

- Hans Bergström, utredningschef, Riksförbundet för Social och Mental Hälsa (RSMH).
- Lennart Lundin, Intresseföreningen för Schizofreni (IFS).
- Lars Nilsson, departementssekreterare, Socialdepartementet, fr.o.m. 1992-01-27.
- Inga-Britt Lagerlöf, kansliråd, Arbetsmarknadsdepartementet, fr.o.m. 1991-01-01.
- Ulla Lindberg-Johnsson, utredare, Landstingsförbundet.
- Anita Sundin, sekreterare, Svenska kommunförbundet.
- Börje Strand, utredningssekreterare, Spri.
- Tore Lidbom, ombudsman, LO.
- Gunn Franzén-Ljung, ombudsman, TCO.
- Marie Åsberg, professor, SACO.
- Ulf Andersson, socialdirektör, Socialchefernas förening, fr.o.m. 1990-02-15.
- Vivecke Licke, kurator, SSR.
- Stefan Jern, chefspsykolog, Sveriges Psykologförbund.
- Gösta Brydolf, distriktsöverläkare, Sveriges Allmänläkarförening, fr.o.m. 1991-03-01.

### **Sekreterare**

- Gert Knutsson, departementssekreterare
- Harald Wilhelmsson, sekreterare t.o.m. 1992-10-31

## Bilaga 4

**Socialstyrelsen**

1992-09-09

SoS 115-4703/91

LM 291-1820/91

Statssekreterare Göran Rådö  
Socialdepartementet  
103 33 STOCKHOLM

Härmed avrapporteras Socialstyrelsens och Läke-medelsverkets gemensamma uppdrag att, med anledning av skrivelse till Regeringen från 50 psykiatriker, analysera nytta och risker med användande av beroendeframkallande läkemedel samt ge förslag till åtgärder för att minska missbruk av dessa läkemedel.

Den 5 december 1991 anordnades ett kunskapsutbyte av Socialstyrelsen och Läke-medelsverket. Program bifogas (bilaga 1).

En referensgrupp bildades efter detta möte för att dels föra ut informationen från mötet och dels föreslå andra åtgärder för ett rationellt terapeutiskt handlande vid användning av bensodiazepiner. Gruppen har bestått av professorerna Marie Åsberg och Ulf Rydberg vid Karolinska Institutet, generaldirektören Kjell Strandberg och professor Björn Beermann, Läke-medelsverket samt överdirektören Olof Edhag och medicinalråden Christina Doctare och Lennart Rinder, Socialstyrelsen.

Inläggen i hearingen om bensodiazepiner har sammanställts (bilaga 2).

Redigerad videokassett från hearingen har sammanställts (bilaga 3).

Marie Åsberg har gjort en kommenterande sammanfattning från hearingen om bensodiazepiner, som publicerats i Information från Läke-medelsverket (bilaga 4).

Socialstyrelsens Allmänna råd om bensodiazepiner omarbetas under hösten 1992 i samarbete med Läke-medelsverket.

Läke-medelsverket granskar tillsammans med tillverkarna FASS-texterna avseende bensodiazepiner såväl beträffande indikation som dosering och förpackningsstorlekar.



Förskrivning av aktuella läkemedel följs och rapporteras i Information från Läkemedelsverket, som distribueras till rikets samtliga läkare.

Socialstyrelsen fortsätter med sin intensifierade tillsyn av bruk av bensodiazepiner på individnivå. Förutsättningarna att även göra denna tillsyn tematisk i de regionala enheternas regi utreds.

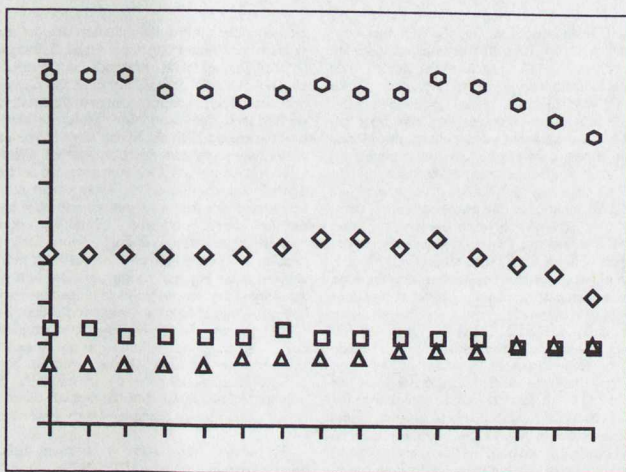
Med vänlig hälsning

Kjell Strandberg  
Läkemedelsverket

Olof Edhag  
Socialstyrelsen

# Hearing om Bensodiazepiner

Nytta och risker  
Stockholm December 1991



## Inledning, Bakgrund

Kjell Strandberg

Gen. Dir.

Läkemedelsverket

God morgon och varmt välkomna. Det blir inte frågan om ett föredrag utan min uppgift är att hjälpa till att tolka lite grand bakgrunden och också förutsättningar för det här mötet. Mötet har ju tillkommit, kan man säga utav, ganska unika skäl på ett sätt. Det har ju sin upprinnelse i det förhållandet att regeringen fick en skrivelse från 50 psykiatriker, som var oroade över den debatt, eller rättare sagt den typ av debatt som pågick och hade pågått en ganska lång tid kring bensodiazepinerna där fokus framför allt kom att bli på riskerna. Och enligt deras mening så kunde detta leda till situationer där patienter kom i kläm, patienter inte blev föremål för den behandling med ändamålsenliga läkemedel som finns tillgängliga. Och detta ville man föra fram och ville få debatten förändrad i riktning mot vad vi just har diskuterat på ett balanserat sätt. En nytta med de läkemedel som man upplevde och också de risker med de läkemedel som man också upplevde. Till detta kom att Patientorganisationen RFHL också tog upp den här tråden och utvecklade sin syn på problematiken och riktade en uppmaning till Regeringen att det här var verkligen någonting som borde hanteras på ett riktigt sätt i Regeringens fortsatta ageranden. Man kan väl också till bakgrunden lägga att frågan om överförskrivning, missbruk, felanvändning utav beroendeframkallande medel har varit föremål på Socialtuskottets behandling och man har från socialtuskottets sida framfört till Riksdagen i ett betänkande att man bör ta ett större och allvarigare grepp på den problematiken.

Det här leder fram till att Socialstyrelsen tillsammans med Läkemedelsverket fick Regeringens uppdrag att just ordna en hearing. Och i och för sig kan man ha lite olika definitioner på hearing. Anglosaksama skulle inte direkt känna igen sig i den mötesform vi har idag. Men vår uppfattning från de båda myndigheterna var att, precis som Sven Dahlgren framförde, det här var ett välgånat sätt att försöka spegla just det aktuella läget med den här preparatgruppen, nyttan och riskerna. Låt mig bara utveckla det här lite ytterligare och säga att som sades vid ett minisymposium på Riksstämman för en vecka sedan att överhuvudtaget har läkemedel som används för att behandla psykiska sjukdomar varit föremål för ständig debatt. Det må gälla gamla medel som Brom eller t o m Valeriana senare barbiturater och neuroleptika och under senare år framför allt antidepressiva. Och det ligger någonting djupt naturligt att man har den typen av debatt för det är verkligen skillnad

att behandla psykiska sjukdomar jämfört med organiska sjukdomar av annat slag. Och vad jag tänker på då är förstås det förhållandet att vi fortfarande i stor utsträckning inte har tillgängligt medel som väldigt exklusivt påverkar de delar i det centrala nervsystemet som man skulle vilja komma åt för att behandla symptom eller sjukdomar utan man får ett bredare anslag. Och det här att påverka människors själsliv det är någonting som är djupt allvarligt, självklart och som vi alla har åsikter om. Och som sades vid det här symposiet, den här debatten även de kontroverser som finns kring ämnesområdet, det skär genom människolagren vare sig det är läkare, patienter, allmänhet. Man har olika uppfattningar kring samma frågor. Och till biologins problematik och tjuvning hör att det är utomordentligt svårt att hävda att jag har sanningen. Det kan finnas många sanningar, det kanske t o m så att sanningen är någonting helt annat när man så småningom får den. Så att påverka själsliv, påverka känsloliv, påverka viljehandlingar ytterst, det är klart att vi har uppfattningar om detta. Det är i många avseenden en annan sak att behandla högt blodtryck, diabetes, magsår eller vad det nu kan vara. Så det är den humanitära aspekten som har upplett till en problemfylld debatt och i många avseende t o m kontroverser.

En annan fråga som vi behöver diskutera det är beroendeproblematiken. Vi är alla överens om att det finns en beroenderisk med de här medlen. Men det har också uppkommit då en diskussion om de typer utav beroende, storleksordning av beroende, hantering av beroende osv och detta kommer att behöva speglas. Det har uppkommit en debatt om biverkningsriskerna, vi talar alltså inte om beroende, om det finns skillnader mellan de olika preparaten i det här avseendet. Och det har också uppkommit en diskussion om Socialstyrelsen och Läkemedelsverket har olika mening i de här frågorna och det är angeläget att fastslå från början att vår absoluta avsikt är att skingra om det finns en missuppfattning på den punkten. Det är klart att vi strävar efter att ha samma mening i de här viktiga frågorna. Men det är kanske inte så konstigt att den frågan kan komma upp eftersom vi möter problemen i vardagen på myndighetsnivå på lite olika sätt. Läkemedelsverkets uppgift är ju i mycket stor om-fattning att ta ställning till läkemedlens ändamålsenlighet, vilka effekter de har, vilka biverkningar de har, vilka indikationer de har. Och ställa det i relation till främst annan läkemedelsterapi. Socialstyrelsen möter mera

frågorna utifrån sin tillsynsuppgift över hela fältet. Det må gälla hälso och sjukvård och socialtjänst. Det är klart att en stor del av vardagen upptas med frågor kring missbruk, beroendefrågor, sociala problem relaterade till detta. Och därmed kan också debatten spegla de här frågorna på lite olika sätt. Detta behöver inte betyda att man har olika uppfattning i grundfrågan användbarheten av läkemedlen.

På ett sätt kan man säga att den här aktiviteten idag är en fortsättning på en rad aktiviteter som då framför allt Socialstyrelsen, Läkemedelsverket som läkemedelsavdelning ingick tidigare i Socialstyrelsen, har hanterat under åren. Vi hade under -86 och -87 två ordentliga expertsammandragningar kring frågeställningar som rör ångestbehandling och sömnstörningar och det fanns en absolut uppslutning i den expertgrupperingen eller expertgrupperingarna kring användbarheten av de här medlen hos många olika patientgrupper. Det fanns precis samma uppslutning kring att det fanns problem och att man måste försöka åtgärda de på ett klokt sätt, komma ifrån överförskrivning, för lång tids förskrivning och annat som kommer att diskuteras idag och sen kommer också Socialstyrelsens allmänna råd, där de här frågorna tas upp och där en hel del av faktadelen baseras på vad som har tagits fram tidigare inom Socialstyrelsens ram. Med andra ord det finns en hel del material som vi inom myndigheterna, vågar jag då påstå, menar har fortfarande en bärkraft när det gäller att använda de här medlen. Det må gälla indikationer, alternativa terapijobb, behandlingstider, risker och hur man skall hantera avvärjningsproblematiken. Som jag tidigare sade, absoluta sanningar finns inte och självklart bör tiden spegla rekommendationer självklart bör man utfärda nya rekommendationer om det finns anledning till det eller modifiera gamla rekommendationer. Så att målsättningen med den här hearingen, det är precis som vår ordförande sade och från de båda myndigheterna är vi självklart utomordentligt glada för att Läkarsällskapet har sett det så angeläget med det här mötet så att dess ordförande har hörsammat att vara ordförande vid det här mötet också. Det är att ge den aktuella synen på nyttan och risker. Det är att identifiera behovet av nya data. Jag tror att om ni har läst igenom materialet noga och det är utgångspunkten för det här mötet, att ni som jag har identifierat kunskapsluckor. Kunskapsluckor som är angelägna att fylla så att vi kan få diskussionen och debatten ännu mera balanserad. Och det är självklart att därigenom försöka skapa ett forum som kan ge det bästa möjliga underlag för Socialstyrelsen och Läkemedelsverket att gå vidare. Och vi vill gå vidare tillsammans med er.

Det här är ingen singular uppgift för en eller två myndigheter utan en gemensam uppgift för alla de som har ansvar eller vill känna ansvar för de här allvarliga frågeställningarna. Personligen vill jag nog hävda det att man har ganska väl identifierat nyttan med behandlingen hos vissa patientgrupper och att problematiken mer att göra med hur man skall föra ut den typen av information så att den på ett rätt sätt används i sjukvården, så vi slipper gå över till det som är det stora problemet nämligen i vilken utsträckning skapar man beroende, i vilken utsträckning skapar man problem relaterat till kriminalitet och annat. Det är alltså risksidan som i stor utsträckning fortfarande är dåligt exponerad. Detta är icke att säga att vi inte behöver göra insatser på de förra sidan också. Det är ingen tvekan om att behandlingstidens längd fortfarande är dåligt underbyggd när det gäller studier. Jag tror att mötet kommer att ge kanske en hel rad andra tips också i samma riktning.

Så än en gång från Socialstyrelsen och Läkemedelsverkets sida, så hälsar jag med tillfredsställelse att så många har velat komma hit och bidra till en diskussion om den här viktiga frågan. Vi ser självklart det som en absolut naturlighet att vi lyder ordförandens råd och bestämda uppfattning och att vi inte trängs kring enstaka programpunkter alltför länge. Vi har försökt att konkretisera den här programuppläggnigen. Det här är inte i första hand ett tekniskt forum, verkningmekanismer, skillnader mellan olika läkemedel och annat, sånt skall vi inte diskutera utan praktiska saker. Tack!

# Epidemiologiska aspekter på bruk och missbruk av bensodiazepiner

Ulf Bergman

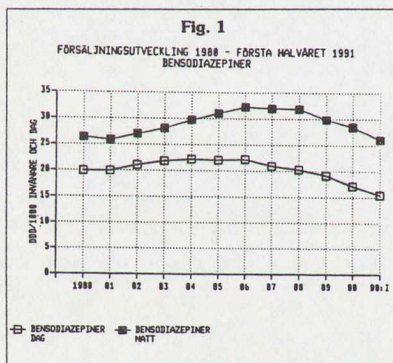
Klinisk farmakologiska avdelningen  
Karolinska institutet  
Huddinge sjukhus  
14186 Huddinge

Av alla läkemedel i kliniskt bruk utgör bensodiazepinerna den grupp som rönt störst uppmärksamhet, såväl i fackpress som i massmedia. Detta är ett internationellt fenomen. Uppmärksamheten har lett till att otaliga nationella och internationella konferenser, "hearings", "consensus" rapporter om bensodiazepinernas terapeutiska värde arrangerats av kontrollmyndigheter, tillverkare och vetenskapliga läkarföreningar.

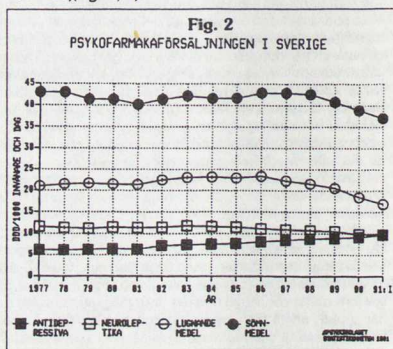
Läkemedelsverket (=tidigare Socialstyrelsens läkemedelsavdelning) arrangerade 1986 och 1987 arbetsmöten (workshops) om behandling av ångest resp. sömnsvårigheter (1,2). Dessa symtom ingår bland de vanligaste orsakerna till konsultationer i öppen vård enligt Diagnos-Receptundersökningen (3-5). Vidare utgör dessa symtom de vanligaste indikationerna för förskrivning av bensodiazepiner. I det följande har en genomgång gjorts av tillgängliga källor rörande bruk och missbruk av bensodiazepiner.

## BRUK

Till skillnad från utvecklingen i många andra länder ökade användningen av bensodiazepiner kontinuerligt i Sverige fram till Läkemedelsverkets arbetsmöten 1986-87 (Fig. 1) (4,5).

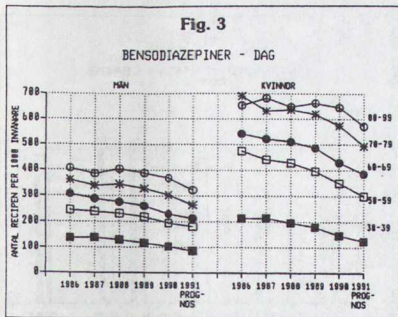


Denna ökning betraktades som positiv då den skedde på bekostnad av mindre lämpliga medel såsom barbiturater och psykofarmaka i kombinationspreparat (avregistrerades 1984-85)(Fig. 1, 2).



Enligt Apoteksbolagets kontinuerliga Receptundersökning<sup>1</sup> expedierades 3 miljoner recept med bensodiazepiner (N05BA+N05DC) på apotek 1986, dvs 7.8% av de totalt 39 miljoner receptposterna (recipen). 1990 expedierades 340.000 färre bensodiazepiner (-11%). Denna minskning gick helt att hänföra till recept på lugnande bensodiazepiner (N05BA), och var mest uttalad bland kvinnor (Fig. 3,4).

<sup>1</sup> i vilken uppgifter om läkemedel, styrka, mängd, pris, ålder och kön registreras från ett anonymt stickprov (1:25) av samtliga receptposter som expedieras i Sverige (3-5)

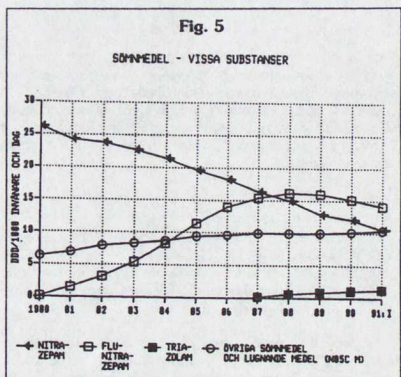
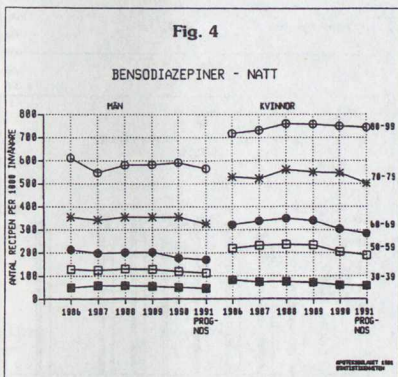


andel är 73%, är motsvarande minskning av bensodiazepinerna 19%. Inom gruppen hypnotika ses en viss kompensatorisk ökning av fr a propiomazin. Ett annat observation är ökningen av den betydligt mer toxiska gruppen antidepressiva läkemedel (Fig. 2).

Från att bland de nordiska länderna ha haft en intermediär bensodiazepinanvändning under 1980-talet, har Sverige, med den äldsta befolkningen, nu den lägsta försäljningen av bensodiazepiner per capita i Norden (6). Var i Norden användningen är mest rationell går dock inte att utvärdera från dessa deskriptiva siffror.

**Vilka substanser förskrivs?**

Nitrazepam och flunitrazepam dominerar helt användningen av hypnotika med 29 resp 39% av försäljningen 1:a halvåret 1991 (Fig.5).



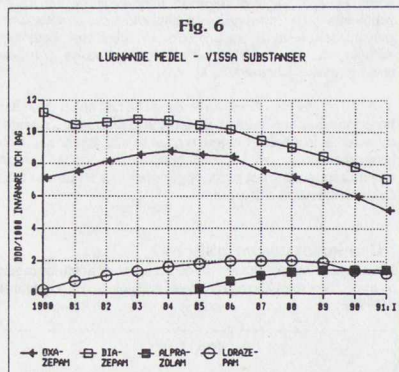
Teoretiskt kan ett minskat antal expedierade recept kompenseras av förskrivning av större förpackningar. En motsvarande genomgång av försäljningsvolymen<sup>2</sup> (i DDD) visar emellertid att så inte är fallet.

Efter publiceringen av rekommendationerna från dessa arbetsmöten har försäljningen av bensodiazepiner minskat (Fig. 1). I gruppen lugnande medel, där bensodiazepinerna utgör hela 92%, är nedgången mest uttalad. Dessa bensodiazepiner minskade med hela 30% t.o.m. 1:a halvåret 1991. För gruppen sömmedel, där bensodiazepinernas

Triazolam hade en försäljningsvolym av drygt 3%. Preparatet har i dagarna temporärt avregistrerats bl a i Storbritannien på grund av en omvärdering av dess ändamålsenlighet (Lancet Oct 5,880,1991) enligt de farhågor om psykiska biverkningar som ledde till att registreringen i Sverige tog över nio år (5).

Bland de lugnande bensodiazepinerna domineras marknaden fortfarande av diazepam (42%) och oxazepam (30%), båda dock i sjunkande, liksom lorazepam (7%), medan alprazolam (9%) har legat på en stabil nivå de senaste åren (Fig. 6).

<sup>2</sup> i Apotekbolagets årliga publikation "Svensk läkemedelstatistik" redovisas försäljningen av läkemedel baserad på inleveranser till apoteken till öppen och slutna vård (varav 8 % bensodiazepiner till slutna vård 1986 resp. 1990) uttryckt i sk definierade dygnsdoser (DDD). DDD har valts som en medeldosering för läkemedlets huvudindikation i vuxenpraxis. Den definierade dygnsdosen är en teknisk jämförelsenhet, icke en rekommenderad dosering. Summan av samtliga preparat inom en grupp ger en uppfattning om den "terapeutiska intensiteten" i ett visst grafiskt område (3-5).

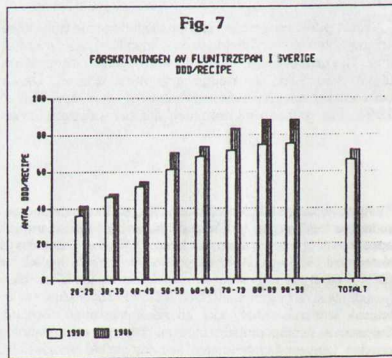
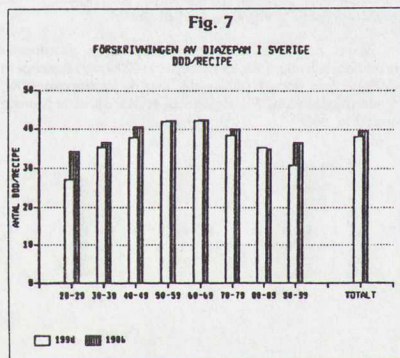
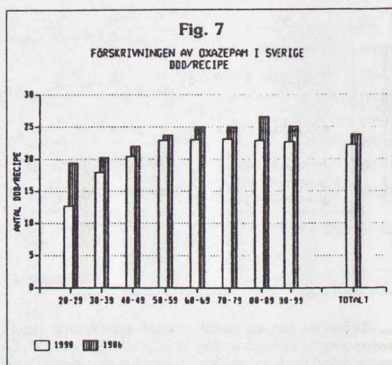
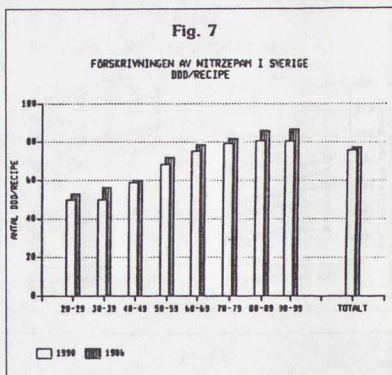


Någon kompensatorisk uppgång av meprobamat har inte skett, något som inträffade i New York när speciella receptblanketter (triplikat) infördes för förskrivning av bensodiazepiner (7). En signifikant uppgång har dock skett i Sverige av hydroxyzin, som nu har 6% av volymen lugnande medel.

### Volym-styrkor-förpackningar

Volymen läkemedel kan även delas upp i förpackningsstorlek och förskrivning dygnsdos. Dosen är även en funktion av styrkan av resp. preparat. En minskning i volymen kan bestå av färre förskrivningar och förskrivning av mindre förpackningar i lägre dosering.

I överensstämmelse med arbetsmötenas rekommendationer om förskrivning av små förpackningar av bensodiazepiner visar Receptundersökningen att antalet DDD per recept för de fyra största bensodiazepinerna minskat med i genomsnitt 2-8 % mellan åren 1986-1990 (Tabell I). Denna minskning ses i alla åldersgrupper, även om den synes vara störst i de högsta och de lägsta åldersgrupperna (Fig. 7).



Tabell I.

Antal DDD per recipe för fem benzodiazepiner 1986 resp 1990, enligt Apoteksbolagets stickprov (1:25) av receptmassan			
Antal DDD per recipe			
	1986	1990	%
Diazepam	39.7	38.2	-4
Oxazepam	23.8	22.2	-7
Flunitrazepam	71.8	66.3	-8
Nitrazepam	77.4	75.9	-2
Triazolam	-	42.2	-

Från Diagnos-Receptundersökningen<sup>3</sup> har beräkningar gjorts av de genomsnittligt förskrivna dygnsdoser (Tabell II). Jämfört med tidigare analyser av Apoteksbolagets Receptundersökning ses en sänkning av medeldoseringen sedan 1976 (8). Minskningen är störst för oxazepam, där även en lägre tablettstyrka (5 mg) införts 1988. En motsvarande internationell jämförelse visade att de genomsnittliga dygnsdoser för diazepam och oxazepam var betydligt högre i USA (14 mg resp. 42 mg) än i Sverige 1982 (jmf Tabell II)(9,10).

<sup>3</sup> Diagnos-Receptundersökningen är en från 1978 pågående kartläggning i öppen vård av för vilka diagnoser/symtom läkemedel förskrivs. Uppgifter om läkemedel, dosering, mängd, ålder och kön registreras från ett stickprov av läkarkåren som deltar med en speciell receptblankett under en vecka. Identifierbara uppgifter om läkare eller patient registreras ej (3).

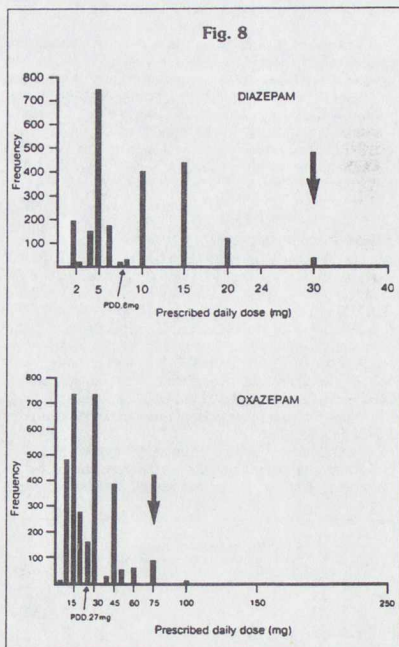
Tabell II.

Genomsnittligt förskrivna dygnsdoser (PDD, prescribed daily dose) av de mest förskrivna bensodiazepinerna. Receptundersökningen 1976 (3,8), Diagnos-Receptundersökningen 1986-1987 och 1989-1990. Antal observationer: (n).						
	Recept 1976*		Diagnos-Recept 1986-1987		1989-1990	
	(DDD)	PDD (n)	PDD (n)	PDD (n)	PDD (n)	PDD (n)
Diazepam (10 mg)	11 mg	(2923)	10 mg (505)	9 mg (402)		
Oxazepam (50 mg)	34 mg	(1435)	25 mg (705)	15 mg (611)		
Flunitrazepam (1 mg)	-			1 mg (862)		
Nitrazepam (5 mg)	6 mg	(1590)		4 mg (577)		

\*Bergman & Sjöqvist, 1984 (8)

De genomsnittligt förskrivna dygnsdoser kan också jämföras med de doser som uppgivits i andra studier.

I januari 1987 rapporterade Laegreid o a i Göteborg deformiteter och psykomotorisk retardation hos sju barn, vars mödrar kontinuerligt använt bensodiazepiner (diazepam och oxazepam) under graviditeten (11). De uppgivna doserna var 30 resp. 50 mg diazepam och 75 mg oxazepam dagligen (grova pilarna i Fig. 8).



Ett orsakssamband mellan dessa abnormiteter och exposition för bensodiazepiner under graviditet har ej kunnat verifieras i två läkemedelsepidemiologiska studier, en i Jämtland/Tierp och en i USA (12,13). Dessa studier utesluter inte att ett orsakssamband kan finnas, men de illustrerar de epidemiologiska svårigheter som föreligger i Sverige att utvärdera den kliniska betydelsen av denna typ av biverkningssignal (14).

Att bensodiazepiner i terapeutiska doser kan orsaka abstinensbesvär efter regelbunden användning rapporterades i Läkartidningen första gången 1983 (15). I de två studier av utsättning av bensodiazepiner som refererades var de genomsnittliga dygnsdoser 16.6 mg resp. 11.3 mg diazepam (16,17). I en dubbel-blind, placebokontrollerad studie vid Addiction Research Foundation i Toronto, Kanada, med 15.1 mg diazepam som genomsnittlig dygnsdos, påvisades symptom distinkta från de som ses vid ångest/oro (ex. muskelryckningar, öronsusningar, myrkrypningar, synstörningar och perseptionsstörningar) hos 40 patienter efter långtidsanvändning av bensodiazepiner (18). Utsättningsyndromet var mildt till sin karaktär och samtliga patienter klarade utsättningen i öppen vård med stödkontakt och information om att symptomen var övergående.

Utsättningsymtomens svårighetsgrad är beroende av bensodiazepinanvändningens duration, läkemedlets halveringstid, dygnsdosens storlek, gradvis nedtrappning



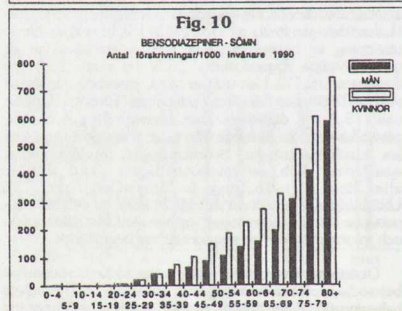
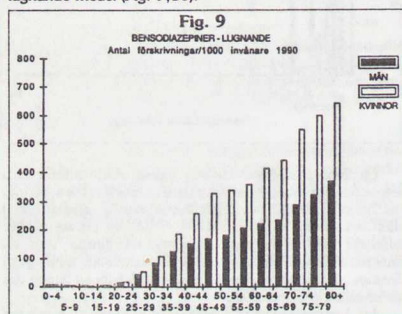
och underliggande psykiatrisk morbiditet (18,19) (med dygnsdosen 14.1 mg diazepam i ref. 19).

Dessa doser skall ställas i relation till de dygnsdoser som nyligen rapporterats för 64 patienter i det sk TUB projektet vid S:t Görans sjukhus (20). Den genomsnittliga dygnsdosen hos dessa patienter, 59 med bensodiazepiner (55 lugnande), var 4,6 DDD, 6,1 hos män resp. 4,0 hos kvinnor. Omräknat i diazepam motsvarar det en dygnsdos av 61 mg hos män och 40 mg hos kvinnor, således vida överstigande vanliga dygnsdoser i Sverige (jmf Tabell II och Fig. 8) och i de studier som refererats (16-19).

### Ålder-kön-volym

Av alla försälda DDD av hypnotika/sedativa (N05C+B) utgjorde lugnande medel 36% och sömnmiddel 64% 1986 (33% resp 67% 1990). Vidare gick 64% av samtliga dessa DDD till personer som var 60 år och äldre (66% 1990). Användningen av både sömnmiddel och lugnande medel ökade brant med åldern. I relation till antalet invånare blir åldersfaktorn ännu mer framträdande, både för sömnmiddel och lugnande medel (Fig. 9,10). Om hänsyn tas till befolkningens stigande ålder, har i realiteten användningen av sömn- och lugnande medel minskat påtagligt från tidigt 70-tal (Fig. 2)(21).

Som man tidigt funnit i Jämtlandsundersökningen (22), och senare i många nationella och internationella studier, dominerar kvinnor användningen av både sömn- och lugnande medel (Fig. 9,10).



Av Diagnos-Receptundersökningen framgår att ångest/oro och sömnsvårigheter, är de helt dominerande orsakerna till förskrivning av bensodiazepiner. Med tilltagande ålder förskrivs dessa medel i ökande utsträckning till patienter med samtliga somatiska diagnoser, såsom angina pectoris, hjärtinsufficiens, hypertoni, diabetes och astma (3,21). Allmänläkare är största förskrivarkategorin av bensodiazepiner.

De tidigare refererade studierna som visar att bensodiazepiner i terapeutiska doser kan orsaka abstinensbesvär efter regelbunden användning har beskrivits hos patienter med ett flertal olika indikationer, inklusive oro/ångest och sömnesbesvär (5).

Anmärkningsvärt är att abstinensbesvären huvudsakligen beskrivits bland medelålders män och kvinnor, medan användningen är mest utbredd bland de äldre (Fig. 9,10). Hos dessa har däremot en ökad risk för konfusion rapporterats (23). Ett annat viktigt fynd som rapporterats hos äldre i USA och Kanada är ett samband mellan användning av psykofarmaka, inklusive bensodiazepiner, och höftledsfrakturer (24). Kortverkande bensodiazepiner skulle ev medföra mindre risk (25). Dessa studier behöver emellertid konfirmeras i länder med andra förskrivningsvanor (jmf ovan doseringen i USA och i Sverige (9,10)).

### Geografiska skillnader

De geografiska skillnader i användningen av sömn- och lugnande medel som påvisats alltsedan den första publikationen av "Svensk läkemedelsstatistik 1977" (3) har föranlett ett flertal lokala analyser av förskrivningen, t ex i Malmö (26). Trots dessa lokala förskrivningsstudier har de geografiska skillnaderna i användningen av sömn- och lugnande medel bestått (Fig. 11,12)(3).

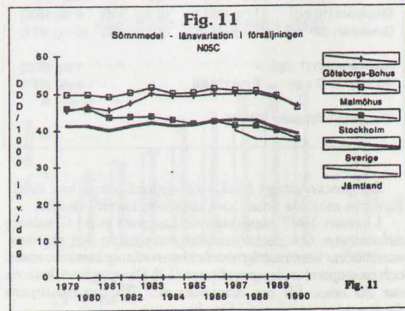
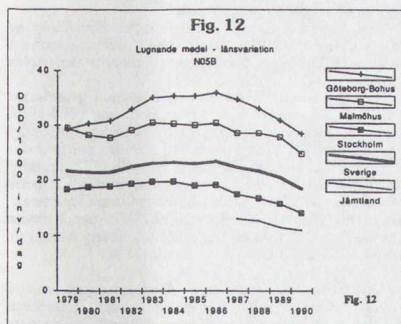


Fig. 11



Bland de tre storstadsregionerna Stockholm, Göteborg och Malmö, har de två senare under en följd av år haft landets högsta förbrukning av bensodiazepiner, medan Stockholms län, med betydande skillnader mellan sjukvårdsområdena i länet (27), snarast legat under riksgenomsnittet. En jämförande analys av förskrivningen i de tre länen visade på betydande skillnader med förskrivning av större volymer, i antal DDD per recept, i Göteborgs och i Malmöhus län än i Stockholms län (28). Den största skillnaden var dock att det expedierades 30-40 % fler bensodiazepiner per 1000 invånare i Göteborgs och i Malmöhus län. Inga påtagliga skillnader framkom i diagnospanoramata eller i sjukligheten.

Men Diagnos-Receptundersökningen påvisade betydande skillnader i förskrivningskategorier mellan de tre regionerna. Psykiatriker svarade för en betydligt högre andel av psykofarmaka förskrivningen i Stockholm, medan allmänläkare svarade för en högre andel i Göteborg/Malmö. Oliktheter i den lokala sjukvårdsorganisationen och mellan allmänläkare och psykiatriker i bedömningen av psykisk ohälsa, något som nyligen påvisats (29), skulle därför kunna bidra till att förklara skillnaderna i användningen av psykofarmaka mellan Stockholm och Göteborg/Malmö.

Sammanfattningsvis visar statistiken över försäljning och förskrivning av bensodiazepiner att användningen minskat efter arbetsmötena 1986 och 1987. Minskningen gäller antalet expedierade bensodiazepiner (från lugnande medel), förskrivning av mindre förpackningar och förskrivning av lägre dygnsdoser. Statistiken ger ett utmärkt underlag för en uppföljning av rekommendationerna från dessa arbetsmöten och förändringarna i förskrivningen är i enlighet med dessa rekommendationer. Statistiken ger även ett underlag för att diskutera representativiteten av både nationella och internationella studier. Några bedömningar av hur följsamheten till dessa rekommendationer påverkat patienternas och befolkningens välbefinnande tillåter dock inte denna statistik. Ej heller ger dessa aggregerade data några siffror om vare sig incidens eller prevalens av bruket av bensodiazepiner i befolkningen.

### Befolkningsbaserade uppgifter om bensodiazepinanvändningen

Uppgifter om bensodiazepinanvändningen i befolkningen över tiden kan i princip endast erhållas från några lokala

forskningsprojekt integrerade i sjukvården. Pionjärarbete inom läkemedelsepidemiologin initierades redan i slutet av 1960-talet i Sverige genom att receptutköp i definierade befolkningar (Jämtland/Tierps) kontinuerligt började registreras på individnivå (22,30). Detta skapade goda förutsättningar för att studera läkemedelsbehandlingen och dess omfattning, genomförande och effekter. Sedan 1970 har receptutköp registrerats kontinuerligt på individnivå i 1/7-del av befolkningen (17 000 invånare) i Jämtland (31). Exempelvis har användningen av hypnotika/sedativa studerats fortlöpande (3,12,22,31). Enligt Jämtlandsundersökningen var incidensen (dvs nya) bensodiazepin-hypnotika 0.6% bland männen och 0.8% bland kvinnorna 1990, 2.1% resp 3.1% i åldersgruppen över åttio år (3). Motsvarande prevalens (dvs alla) var 3.2% resp 5.9%, med 20.5% resp 24.9% i åldersgruppen över åttio år.

För de lugnande bensodiazepinerna är både incidensen och prevalensen ungefär densamma som för hypnotika, men åldersfaktor är mindre framträdande än för hypnotika. För både sömn- och lugnande bensodiazepiner ses över en 10-årsperiod en nedgång i användningen i både incidens och prevalens, mest uttalad efter 1988. Försäljningen av lugnande bensodiazepiner i Jämtland 1990 var 60% av riksgenomsnittet och för bensodiazepin-hypnotika 89% (Fig. 11,12)(3). Av denna statistik kan inga slutsatser dras huruvida bruket i Jämtland, ur patientens eller befolkningens synvinkel, är mer eller mindre rationellt än på andra platser. Minskningen av användningen under senare delen av 70-talet (z-län i Fig. 13)(4), talar dock för betydelsen av en kontinuerlig lokal dialog baserad på egna förskrivningsdata. Fortsättningsvis är det angeläget att dessa uppföljningar också kopplar läkemedelsanvändningen till klinisk effekt, inkluderande patienternas välbefinnande.

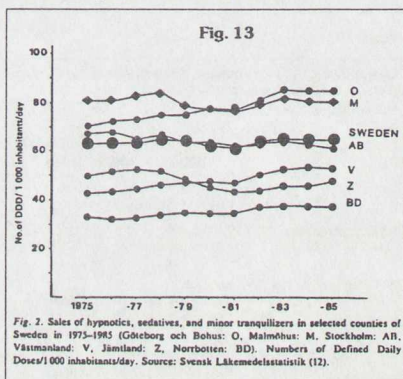


Fig. 13. Sales of hypnotics, sedatives, and minor tranquilizers in selected counties of Sweden in 1975-1985 (Göteborg and Bohus: O, Malmöhus: M, Stockholm: AB, Västmanland: V, Jämtland: Z, Norrbotten: BD). Numbers of Defined Daily Doses/1000 inhabitants/day. Source: Svensk Läkemedelsstatistik (12).

I USA har underbehandling med lugnande medel uppmärksamats och man har funnit att majoriteten av personer med allvarig ångest/oro inte erhållit adekvat behandling med läkemedel (4).

För att detta inte nödvändigtvis är ett svenskt fenomen talar de förändringar i förskrivningen som skett i Sverige sedan tidigt 70-tal (4,21). I både Jämtlands och Tierpsundersökningarna har en påtaglig minskning skett i förskrivningen av sömn- och lugnande medel. Den största minskningen har skett i gruppen patienter med enstaka

förskrivningar. Andelen individer med ett regelbundet uttag av recept syntes vara ungefär densamma. Detta talar för att patienter med svårare psykiatriska besvär inte undandragits läkemedelsbehandling. Minskningen syntes huvudsakligen ha skett i den grupp där alternativa behandlingsåtgärder, såsom enkel rådgivning om oro och bakomliggande orsaker, kan förväntas ha störst effekt, vilket också visats i England (4,32). Hur denna slutsats står sig idag med den markanta nedgången i användningen de senaste åren är oklart, liksom förhållandena i storstadsregioner (27,28).

### MISSBRUK

Läkemedelsmissbruk är svårt att definiera. Vid ett symposium vid medicinska riksstämman 1978 användes definitionen: "medicinskt ej motiverat bruk av läkemedel" (27). Inom internationell psykiatri har definitioner enligt DSM-III (och senare DSM-III-R) fått stor spridning. Här skiljer man mellan missbruk och beroende av barbiturater eller sedativa/hypnotika. Med dess strikta kriterier saknas uppgifter om läkemedels- eller bensodiazepinmissbrukets omfattning.

Från och med 1987 har Sverige anslutit sig till WHO:s 9:e upplaga av International Classification of Diseases (ICD-9). Här skiljer man på missbruk med (304) respektive utan beroende (305), dock ej beroende utan missbruk, som sannolikt utgör den största gruppen patienter. Tyvärr innehåller inte heller denna upplaga några specificerade diagnoser för legalt förskrivna läkemedel. Enda undantaget utgör de nu avregistrerade barbituraterna (304B)(27). Som framgår av Socialstyrelsens slutenvårdsregister kan inte omfattningen av vare sig beroende eller missbruk av bensodiazepiner (eller läkemedel) utläsas ur denna statistik (Tabell III).

Tabell III.

Utvecklingen av diagnostiserat läkemedelsmissbruk enligt Socialstyrelsens slutenvårdsregister 1987-1989				
Huvud- (H) och bi-diagnos (B)				
		1987	1988	1989
<b>304 Drogerberoende</b>				
304B barbiturater	H	24	21	16
	B	25	24	7
304H kombinationer av olika droger	H	464	526	574
	B	368	377	373
304 andra specificerade droger	H	336	366	403
	B	389	500	591
<b>305 Missbruk utan beroende</b>				
305X missbruk av droger och läkemedel	H	858	831	830
	B	1073	1181	1234

### Biverkningsrapportering

I uppbyggnaden av en epidemiologisk bevakning av läkemedelsmissbruk i Sverige efter länsläkarorganisationens avveckling 1981 har olika informatikskolor undersökts (21).

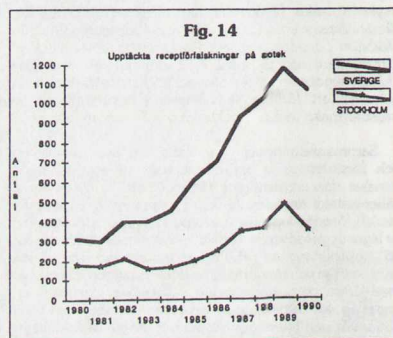
En sådan inventering har visat att till biverkningssektionen vid Läkemiddelsverket hade under perioden 1965-1986 missbruk (inklusive tillväjning, abstiners, narkomani, eufori) rapporterats i 203 fall, i genomsnitt 3-5 fall per år under 1980-talet. Under samma period hade 38.000 rapporter inkommit till sektionen. Liknande observationer har gjorts internationellt. Till WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring utgjorde missbruk/beroende endast 0.6% av ca 800.000 rapporterade biverkningsreaktioner under 1968-1986 (mf 0.5% i Sverige)(33).

Sedan dess har ytterligare 29 fall inrapporterats i Sverige, varav 12 under rubriken "beroende". Av samtliga 232 fall gällde 28% ett bensodiazepinpreparat. Biverkningsrapportering vid läkemedelsmissbruk har hittills varit mycket begränsad, troligen pga oklarheter om vad som skall rapporteras, då missbruk inte ingår i den klassiska definitionen av biverkan.

### Apoteksuppgifter om illegal användning

Att bensodiazepinerna är föremål för missbruk framgår av apoteksuppgifter om illegal användning av läkemedel. Uppgifter om på apoteken upptäckta receptförfalskningar och stöldanmälningar har sedan början av 1980-talet systematiskt rapporterats till Läkemiddelsverket och kan därmed utgöra värdefull information i en epidemiologisk uppföljning av läkemedelsmissbruk (3).

Statistiken över receptförfalskningarna visar en stadig ökning under hela 80-talet, med ett trödbrott 1990 (Fig. 14).



Ökningen torde kunna förklaras även ökad upptäcktsgrad såväl som av en reell ökning av förfalskningarna (34). Förfalskningarna i Stockholm utgjorde drygt 40 % 1989. Liksom i landet i övrigt dominerade bensodiazepinerna, med 75 % av de 777 läkemedel som fanns upptagna på förfalskningarna i Stockholmsregionen i relation till användningen var det dock inte bensodiazepiner, utan analgetika av morfintyp, som toppade listan (33), vilket rimmar med oplatens högre missbrukspotential.

Dessa uppgifter om receptförskningar och stödanmätningar har även visat sig kunna användas vid en värdering av fynden i en amerikansk undersökning, som i en randomiserad dos-effekt jämförelse visade att diazepam har en högre missbrukspotential än oxazepam (35,36). Det torde idag vara allmänt accepterat att det föreligger skillnader mellan olika bensodiazepinernas potential för beroende och missbrukutveckling och att dessa delvis kan förklaras av olikheter i farmakokinetiska egenskaper (34). Diazepam, alprazolam och lorazepam har en högre missbrukspotential än andra bensodiazepiner (37).

### Bensodiazepin-missbruk?

Det har antytts att det skulle finnas 80.000-200.000 bensodiazepinmissbrukare i Sverige. Den lägre siffran baserar sig på ett arbete av Boethius & Westerholm vilket dock enbart handlade om förskrivningen av hela gruppen hypnotika, sedativa och ataraktika i befolkningsurvalet i Jämtland (31). Siffran utgör en extrapolering till hela landet från användningen i Jämtland år 1970. Bensodiazepinerna utgjorde då mindre än hälften av hypnotika, sedativa och ataraktika-användningen och beroende/missbruk studerades över huvud taget ej! (34). Sedan dess har förskrivningsvanorna ändrats i gynnsam riktning, och 1990 svarade bensodiazepinerna för 74 % av all försäljning av hypnotika-sedativa-ataraktika (3).

Enligt Jämtlandsundersökningen var incidensen av hypnotika-sedativa-ataraktika förskrivningen 1 % hos båda könen 1986, medan den högre prevalensen (7 % hos män och 12% hos kvinnor), speciellt hos de äldre talar för en mer regelbunden användning. Som exempel var antalet utköpta dygnsdoser per patient hos en tredjedel av dem över 70 år förenligt med ett dagligt intag (5). Bland förstagångsköpare av bensodiazepiner 1976 hade 15 % fem år senare ett regelbundet uttag som vid normalanvändning, medan 1% hade ett uttag som motsvarade en användning över det normala. Enligt en longitudinell individbaserad receptstudie i Tierp som inleddes 1976, erhöll en tredjedel av samtliga individer med bensodiazepinutköp åtminstone ett recept årligen under de kommande åtta åren (38). Hur många patienter i Jämtland/Tierp med ett regelbundet utköp motsvarande ett dagligt intag som är beroende, är emellertid inte känt. Av dessa två svenska studier kan man således inte dra några slutsatser om vare sig beroendets eller missbrukets omfattning (21).

Vid "illegalt" bruk används läkemedlet av icke normalt fungerande individer utan medicinsk indikation och bedömning, ofta i höga doser och ej sällan tillsammans med alkohol eller narkotika (39). På senare år har uppmärksamheten riktats mot problem med en utdragen användning av vanliga terapeutiska doser men under längre tid än som rekommenderas (39). Uppgifter om omfattningen av denna form av beroende/missbruk salnas fortfarande i Sverige. Denna brist på vetande har lett till att åsikter snarare än kunskap präglar debatten (Hippokrates 460-377 f Kr). Intressant är att de patienter som redovisats i TUB projektet inte hör till denna kategori (20).

Vid Socialstyrelsens endagsinventering av sluten psykiatrisk vård uppdagades 103 patienter i hela landet med läkemedelsmissbruk 1985. En inventering i Stockholms läns landsting visade att under perioden 1980-1985 hade

1101 individer vårdats i slutna vård med diagnostiserat läkemedelsmissbruk (304,10-30), motsvarande c:a 1 per 1000 invånare, varav c:a 1/3 med primärt läkemedelsmissbruk, under 70- och 80-talen (15,27). Hur många av dessa som var bensodiazepinmissbrukare är inte känt. Med kännedom om de regionala skillnaderna i användningen av dessa läkemedel är det vansktigt att extrapolera dessa Stockholmsfigurer till hela landet (27,28). Tillgängliga data talar dock för att omfattningen av iatrogent beroende och missbruk är lågt för bensodiazepiner, såväl som för narkotiska analgetika. Förekomsten kan inte rättfärdiga en otillräcklig användning av dessa medel vid klinisk indikation (40). Nyligen rapporterade Holton & Tyrer goda erfarenheter av kortvarig bensodiazepin användning hos patienter med tidigare kronisk diazepam-användning (41). De betonade emellertid den ökade risken vid förskrivning av bensodiazepiner till dessa patienter, såväl som vikten av en noggrann uppföljning.

### Tillsyn av personal eller vård av läkemedelsmissbrukare?

Det senare aktualiserar det nära samband som råder mellan bruk och missbruk av läkemedel med missbrukspotential (26,42). En rationell användning av läkemedel med missbrukspotential förutsätter ett lokalt förankrat samarbete med apoteken (27). En fungerande modell för ett sådant samarbete inom sjukvården har också utvecklats i Huddinge sjukvårdsområde. Den patientinriktade verksamheten har dock omöjliggjorts av ett JO-beslut. Orsaken är att sekretesslagstiftningen anses förbjuda apotekspersonal att vidarebefordra yrkesinformation till de lokala samsamarbetegrupperna mot läkemedelsmissbruk (se ledare i Läkartidningen 15/1987). Enligt Riksdagens konstitutionsutskott (betänkande 1988/89:KU 14 "Sekretess om vårdmärkt mm") skulle nu gällande sekretessregler ses över. Anmärkningsvärt är emellertid att inga åtgärder mot läkemedelsmissbruk tagits upp i den nya sekretesslagen (Prop. 1990/91:111) som trädde i kraft den 1 juli 1991, något som Svenska Läkaresällskapet i sitt remissyttrande fann helt orimligt.

Med hänvisning till Socialstyrelsens regionala tillsynsenheter och utredningen (S 1987:3) om översyn av bestämmelserna om tillsyn över hälso- och sjukvårdspersonalen, torde de alltmest kostnadsmedvetna sjukvårdshuvudmännen nu intresserat avvakta besked om hur den patientinriktade vården av läkemedelsmissbruk skall kunna genomföras.

### Med sikte på en medicinskt integrerad uppföljning

Med modern datateknik har olika fungerande modeller med "återkoppling" inom sjukvården utvecklats i t ex Norge, Kanada och USA (se även Jämtland, Fig. 13)(43-5). Med sammanställning per patient och per förskrivare har drastiska minskningar i förskrivningen av "tunga" narkotika redovisats i Norge under 70-talet (43). I provinsen Saskatchewan, Kanada, med 1 miljon invånare, har alla centralt verkande psykofarmaka/analgetika sammanställts per patient och förskrivare (44). I enlighet med erfarenheterna från Jämtland/Tierp (21), minskade andelen patienter som fick något av dessa medel från 20% 1977 till 17.4% 1985. Andelen

patienter med ett extremt stort uttag minskade med 15% under en fyraårs period. Man fann 11 extrema hypnotika/sedativa användare bland befolkningens 1 miljon invånare (bensodiazepiner ej specificerade.) Omfattningen av missbruk av dessa receptförskrivna läkemedel är enligt dessa analyser låg. Både de norska och de kanadensiska sammanställningarna är dock begränsade till läkemedel med missbrukspotential och har inte med diagnostisk information som förutsätts för en meningsfull medicinsk bedömning.

I USA utnyttjas modern datateknik på många platser i både offentlig och privat regi för att kunna åtgärda kvantitativt viktiga läkemedelsrelaterade problem (i vilket missbruk ingår) inom sjukvården (45). Genom att koppla uppgifter om läkemedelsutköpen till diagnosregister identifieras potentiella läkemedelsproblem. Arbetet i dessa program sker på lokal nivå, motsvarande 50-100.000 försäkringsmedlemmar. Analyserna sker med avidentifierat material. Datagenererade "patientprofiler" (Tabell IV) med potentiella läkemedelsproblem "screens" regelbundet för "klinisk relevans" av en grupp lokalt verksamma läkare och farmaceuter. Via huvudmannens fingerade identitetsnummer, erhåller förskrivande läkare "feed back" i form av brev med information om potentiella läkemedelsproblem hos "sina egna patienter". "Nyhetsvärdet" av denna information och dess kliniska relevans avgörs av den behandlande läkaren, som vidtar de åtgärder han/hon finner lämpliga.

I Sverige saknas f n möjligheten att genomföra motsvarande kopplingar mellan läkemedelsutköp och diagnosregister. Därmed saknas också möjligheten att systematiskt kunna identifiera, kvantifiera och lösa kliniskt relevanta läkemedelsproblem i rutinsjukvården (t ex bensodiazepinernas ev fosterskadande effekt (1,1,2)). En förutsättning för att kunna åtgärda dessa problem är nämligen att de kan identifieras. Utöver läkarens kunskaper i farmakoterapi förutsätter detta kännedom om patientens aktuella och tidigare sjukhistoria. Detta ställer stora krav på ett fungerande kommunikationssystem inom sjukvården, där patienten ofta kan behandlas av många parallella vårdgivare (vanligare med vanebildande medel)). Vidare är det angeläget att kunna särskilja de problem som är relaterade till läkarens förskrivning, patientens handhavande respektive läkemedlet i sig.

Det är därför angeläget att de uppgifter om läkemedelsutköp som kontinuerligt registreras på apoteken integreras med övrig patientinformation och att den samlade kunskapen tas till vara inom sjukvården för att identifiera potentiella läkemedelsproblem hos behandlade patienter. Ur epidemiologisk synvinkel är dessa relativt vanliga läkemedelsproblem av stor betydelse för sjukvårdshuvudmannen och bör även intressera Socialstyrelsens regionala tillsynsenheter. I dessa program, som är uppbyggda som en servicefunktion snarare än som en kontrollåtgärd, kommer bensodiazepiner och missbruk att kunna värderas i sitt rätta medicinska sammanhang. Programmet kan då även bidra till kvalitets-säkringen i sjukvården (27).

Sammanfattningsvis: oberoende av vilka definitioner som används så saknas fortfarande uppgifter om omfattningen av beroende eller missbruk av bensodiazepiner i Sverige (21). De internationella uppgifter som finns talar emellertid för att iatrogen missbruk är extremt ovanligt.

Tabell IV.

Exempel på "patientprofil" från en registerstudie av barn exponerade för bensodiazepiner under graviditeten i en Medicaid-population i USA (från ref. 13)		
Julian Date	Maternal case profile Diagnoses	Infant profile Prescriptions mg x TABS
80161	Pregnancy supervision Polyarthrit Chest pain	Ativan 2x45 Codeine 60x60
80166		Ativan 2x45 Codeine 60x60
80175	Sprain lumbar	Ativan 2x45 Codeine 60x60
80180	Dermatit	Tetracycline 250x14 Ativan 2x45 Codeine 60x60
80196	Sprain lumbar	Ativan 2x14 Codeine 60x20
80199	Cesarian section	
80201	Newborn drug withdrawal syndrome	
80274		First entry
83319		Exotropia
83322		.-.
84051		.-.

Dessa medel har emellertid en potential för beroende och missbruk, dock med vissa skillnader mellan olika preparat. Viktigast för utvecklingen av ett beroende eller missbruk torde dock vara personlighetsfaktorer (generell missbruksbenägenhet, osjälvständighet mm)(46). En rationell förskrivning av bensodiazepiner förutsätter därför kännedom om patienterna.

Ett stort TACK till de personer på Apoteksbolaget (Ingrid Nordenstam, Mats Wennberg m fl), Läkemedelsverket (Ulf Persson Fred Fritzon) och Socialstyrelsen (Kurt-Lennart Spetz) som försett mig med sifferunderlag till detta arbete.

## Litteratur

1. Pharmacological Treatment of Anxiety. National Board of Health and Welfare Drug Information Committee, Sweden 1988:1
2. Treatment of Sleep Disorders. National Board of Health and Welfare Drug Information Committee, Sweden 1988:4
3. Svensk läkemedelsstatistik 1977-1990, Apoteksbolaget, Stockholm
4. Bergman U, Dahlström M. Anxiety and anti-anxiety drug use in Sweden. I: Pharmacological Treatment of Anxiety. National Board of Health and Welfare Drug Information Committee, Sweden 1988:1:63-74
5. Bergman U, Dahlström M, Nordenstam I. Insomnia and Pills in Sweden. I: Treatment of Sleep Disorders. National Board of Health and Welfare Drug Information Committee, Sweden 1988:4:65-80
6. Nordic Statistics on Medicines 1987-1989. NLN Publication No 30, Nordiska läkemedelsnämnden, Uppsala 1990
7. Reidenberg MM. Effect of the requirement for triplicate prescriptions for benzodiazepines in New York State. *Clin Phar Ther* 1991;50:129-31
8. Bergman U, Sjöqvist F. Measurement of drug utilization in Sweden: Methodological and clinical implications. *Acta Med Scand, Suppl* 683:15-22, 1984
9. Bergman U & Dahlström M. Benzodiazepine utilization in Sweden and other Nordic countries. In: *Drug Treatment of Neurotic Disorders*. (ed. Lader MH & Davies HC), Churchill Livingstone, pp 43-52, 1986
10. Bergman U, Baum C, Dahlström M, Juergens JP, Kennedy DL. Use of Benzodiazepines in the USA and Sweden. Paper. Drug Information Association, Washington, DC, June 1986
11. Laegreid L, Olegård R, Wahlström J, Conradi N. Abnormalities in children exposed to benzodiazepines in utero. *Lancet* 1987; i:108-109
12. Bergman U, Boethius G, Swartling PG, Isacson D, Smedby B. Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy. *J Pediatr* 1989;114:126-31
13. Bergman U, Rosa FW, Baum C, Wilholm B-E, Faich GA. Fetal and Developmental Effects of Benzodiazepine Exposure During Gestation. to be submitted 1992.
14. Benzodiazepiner och graviditet. I: Information från Socialstyrelsens läkemedelavdelning 1989:1,16-7
15. Bergman U. Förbrukning av hypnotika, sedativa och ataraktika. *Läkartidningen* 1983;80:4651-2
16. Petursson H & Lader MH. Withdrawal reaction from long term benzodiazepine treatment. *Br Med J* 83; 643-5, 1981
17. Tyrer P, Owen R & Dawling S. Gradual withdrawal of diazepam after long -term therapy. *Lancet* i;1402-6, 1983
18. Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, Capella H, Sanchez-Craig M & Sykora K. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med* 315;854-9, 1986
19. Rickels K, Schweizer E, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 47:899-907; 1990
20. Borg S, Leifman H, Tönne U, Vikander B. Beroende av lugnande medel och sömmedel - psykosocial bakgrund och effekt av ett behandlingsprogram. Delrapport från TUB-projektet (Terapi och Utvärdering av Benzodiazepinberoende), Beroendesektionen, Psykiatriska kliniken, Karolinska institutet, S:t Görans sjukhus, Stockholm, Ht 1991
21. Bergman U. Bruk och missbruk av psykofarmaka. I: Rapport 87. CAN, Stockholm 1987: 167-77
22. Bergström K, Westerholm B. Utköp av sedativa, hypnotika och ataraktika i Östersundsområdet. *Läkartidningen* 69;1366-70, 1972
23. Foy A, Drinkwater V, March S, Mearrick P. Confusion after admission to hospital in elderly patients using benzodiazepines. *Br Med J* 1986;293:1072
24. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, Baugh DK, Melton LJ. Psychotropic Drug Use and the Risk of Hip Fracture. *N Engl J Med* 316;363-9, 1987
25. Ray WA, Griffin MR, Downey W. Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. *JAMA* 262;3303-7,1989
26. Melander A, Bergdahl U, Hansson H-B, Kaj L, Olovsson L. Anxiolytika-hypnotika i öppen vård - omfattning av bruk och missbruk. *Läkartidningen* 1984; 81: 3690-3
27. Bergman U, von Euler C, Frank G, Gertz I, Olsson M, Rydberg U. Arbete mot läkemedelsmissbruk i storstadsregion. JO-beslut försäkrar patientinriktade åtgärder. *Läkartidningen* 1988; 85: 1175-8
28. Wessling A, Bergman U, Westerholm B. On the differences in psychotropic drug use between the three major urban areas in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol*, 40:495-500, 1991
29. Hemström Ö, Stefansson C-G. Psykisk ohälsa bland primärvårdspatienter: En demografisk och social beskrivning. enheten för Psykosocial Forskning och Utveckling i Nacka, Rapport 1991:3

30. Isacson D, Smedby B. Förskrivning av lugnande medel och sömnmedel till befolkningen i Tierp 1972-1981. Enheten för forskning inom primärvård och socialtjänst, Uppsala Universitet, Rapport 30/9 1985
31. Boethius G, Westerholm B. Purchases of hypnotics, sedatives and minor tranquillizers among 2566 individuals in the county of Jämtland, Sweden - a 6 years follow-up. *Acta Psych Scand* 1977; 56: 147-159
32. Catalan J, Gath DH. Benzodiazepines in general practice: time for a decision. *Br Med J* 1985;290:1374-6
33. Bergman U, Dahl-Puustinen ML. Use of prescription forgeries in a drug abuse surveillance network. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 621-3
34. Bergman U, Dahl ML, Rydberg U. Bensodiazepinernas missbrukspotential. Rationell användning förutsätter kontinuerlig uppföljning. *Läkartidningen* 1990; 87: 4401-3
35. Griffiths RR, Roache JD. Abuse liability of benzodiazepines: A review of human studies evaluating subjective and/or reinforcing effects. In: *The benzodiazepines. Current standards for medical practice.* Ed by DE Smith, DR Wesson. MTP Press Limited, Lancaster. 1985; sid 209-225
36. Bergman U & Griffiths RR. Relative abuse of diazepam and oxazepam: prescription forgeries and theft/loss reports in Sweden. *Drug and Alcohol Dependence* 16;293-301,1986
37. Benzodiazepine Dependence, Toxicity, and Abuse. A Task Force Report of the American Psychiatric Association, pp 1-116, Washington, DC 1990
38. Isacson D, Carsjö K, Bergman U, Blackburn JL. Psychotropic drug use in a Swedish community: an eight-year follow-up of individual benzodiazepine use. *J Clin Epidemiol* 1992, in press
39. Busto U, Bendayan R, Sellers EM. Clinical Pharmacokinetics of Non-Opiate Abused Drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 1989; 16: 1-26
40. Testing for Abuse Liability of Drugs in Humans. Edts Fischman MW, Mello NK. National Institute on Drug Abuse. NIDA Research Monograph No.92 1989
41. Holton A, Tyrer P. Five year outcome in patients withdrawn from long term treatment with diazepam. *Br Med J* 1990;300:1241-2
42. Busto U, Lanctot KL, Isaac P, Adrian M. Benzodiazepine use and abuse in Canada. *CMAJ* 1989;141:917-21
43. Jøldal B, Halvorsen I. Sales statistics in the control of rug abuse in Norway. *Bull Narcotics* 1982;34: 57-68,
44. Blackburn JL, Downey FW, Quinn TJ. The Saskatchewan program for rational drug therapy: effects on utilization of mood-modifying drugs. *DICP Ann Pharmacother* 1990;24:878-82
45. Strom BL, Morse LM. Use of computerized databases to survey drug utilization in relation to diagnoses. *Acta Med Scand* 1988;(suppl 721):13-20
46. Tyrer P. Risks of dependence on benzodiazepine drugs: the importance of patient selection. *Br Med J* 1989;298:102-5

# Ångestsyndrom

Jan-Otto Ottosson

Professor

Psykiatriska kliniken  
Sahlgrenska sjukhuset  
413 45 Göteborg

Ångest (av lat. *angustia* = trånghet) är ett av psykiatrins vanligaste symtom. Det definieras som ett tillstånd som upplevs som rädsla eller som trånghet och spänning beroende på om man betonar den psykiska eller somatiska aspekten. I ångest ingår således inte bara upplevelsen utan också de samtidigt kroppsliga manifestationerna. Stress är summan av de fysiologiska reaktionerna vid ångest. Alltefter ångestens bakgrund, samband med andra symtom och utveckling kan olika syndrom urskiljas, där ångest intar en mer eller mindre framskjutet plats.

## Klassifikation

I ICD-9 ingår ångest främst bland neuroser. Även i katastrof- och krisreaktioner är ångest ett framträdande symtom (Tabell 1). DSM-III-R har gjort en indelning av neuroser i tre grupper: Ångestsyndrom, Somatoforma syndrom och Dissociativa syndrom (Tabell 2). Härutöver finns Anpassningsstörning med ångest som svarar mot ICDs katastrof- och krisreaktioner. DSM-III-R skiljer också ut Organiska ångestsyndrom (Tabell 3).

Försök till syntes av de båda klassifikationssystemen ger en första indelning i primär och sekundär ångest och en uppdelning av den primära ångesten i realångest, neurotisk

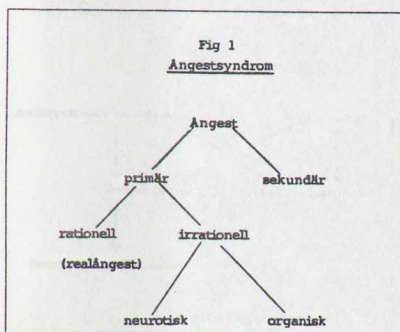
ångest och organisk ångest (Fig 1). Den följande framställningen följer denna indelning.

## Realångest

Här finns en identifierbar social stressor efter vars karaktär olika reaktioner kan uppträda (Tabell 4). Indelning kan också göras efter upplevelsekvället som är beroende av stressorns art (Tabell 5). Oberoende av om stressorn drabbar akut och omvälvande eller mer kontinuerligt och oberoende av hur stressorn upplevs, rör det sig oftast om normala reaktioner, där gränsen till patologiska tillstånd är flytande. Det blir en interaktion mellan stressorn och den person den drabbar och ju mer avvikande personlighetsdrag bestämmer reaktionen, desto mer patologisk (överdimensionerad) är den. Den principiella frågan vid realångest är hur åtgärder ska fördelas mellan stressorn (den sociala verkligheten) och den drabbade individen. När stressorn är definitivt i form av dödsfall, livshotande sjukdom, inbrott etc har man inget val men frågan uppstår då, om psykologiska eller farmakologiska medel skall användas (Tabell 6). Om reaktionen inte uppfattas som patologisk bör behandling över huvud taget inte komma ifråga. Det hindrar inte att ihållande sömnstörning bör lindras med sömnmedicin. För krisintervention finns vedertagna riktlinjer i form av stöd till genomarbetning och avreagering. Fokal realångest kan vara indikation för beta-receptorblockerare.

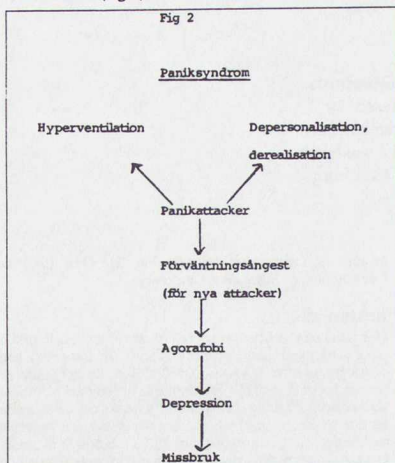
## Neurotisk ångest

Uppdelning av ångesten vid de neurotiska syndromen i fri, fokal och transformerad ångest och de därav härledda neurosformerna framgår av tabell 7. Utskiljandet av paniksyndromet som en distinkt undergrupp av ångestneuros är grundad på ett flertal särdrag: genetisk orsaksfaktor dokumenterad genom familjär förekomst (sjukdomsrisk bland primärsåttlingar 25% mot 1-2% i befolkningen, omkring 30% konkordans hos enäggstvillingar), hållpunkter för dominans av det noradrenerga över det serotonerga systemet i den centralnervösa transmissionen och god effekt av klc mipramin (Anafranil) och droger med selektiv serotoninupptagshämning. Alprazolam (Xanor) har i kortidsstudier givit lika god effekt som imipramin (Tofranil) som i stort är jämbörigt med klomipramin, men är ännu ofullständigt prövat under längre tid än tre månader. Det finns dessutom positiva erfarenheter vid paniksyndromet av psykologiska behandlingsmetoder i form av tillämpad avslappning och kognitiv terapi.

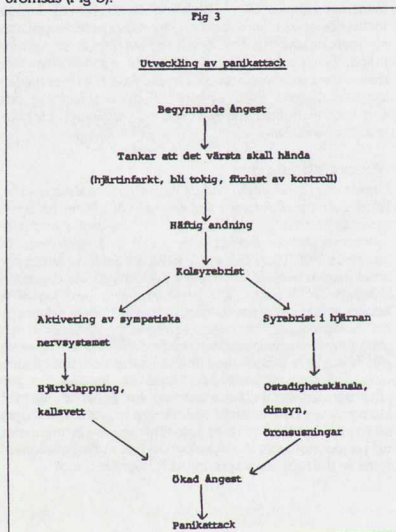




Lindriga fall av paniksyndromet har enbart panikattacker men ofta utvecklas en kedja av symtom med svåra sociala konsekvenser (Fig 2).

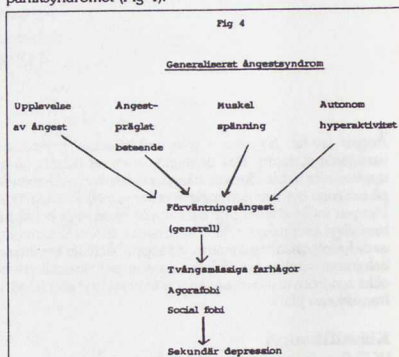


Tidig diagnos och tidigt insatt behandling bör kunna hejda denna utveckling. Härvid är uppfattningen och tolkningen av de tidigare ångestsignalerna av betydelse. Om man med kognitiv terapi kan lära sig att inte tolka dem som begynnande katastrof kan den fortsatta symtomutvecklingen bromsas (Fig 3).



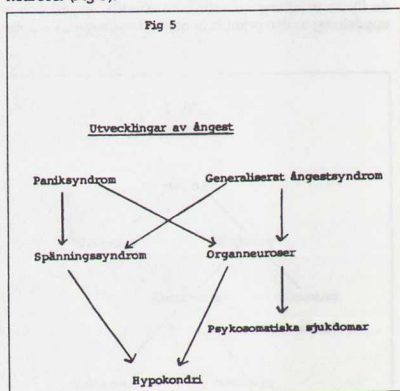
I svåra fall krävs kombinerad farmakologisk och psykologisk behandling, främst i form av förlängd exposition. Negativ interaktion har påvisats mellan kognitiv terapi och medicinering med bensodiazepiner.

Det generaliserade ångestsyndromet är mindre skarpt i konturerna än paniksyndromet. Trots att symtomintensiteten i allmänhet är lägre, kan det ge betydande funktionsstörning. Det kan också utvecklas vidare på i stort samma sätt som paniksyndromet (Fig 4).

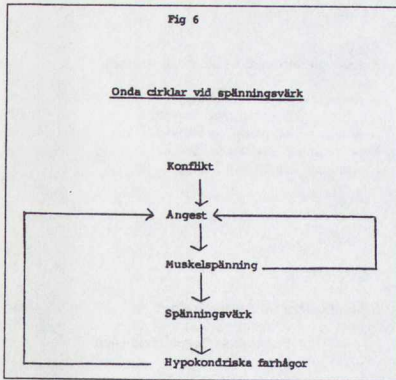


Kognitiv beteendeterapi och strategier att hantera ångest och tillspetsade livssituationer har här gett bättre effekt än ångestlindrande läkemedel.

Båda formerna av ångestneuros har en personlighetsbakgrund av antiaggressivitet, höga moraliska krav och låg självkänsla. Båda formerna kan också utvecklas vidare och ge bilder av spänningssyndrom, hypokondri och organ-/neuroser (Fig 5).



Spänningssyndromen har välkända och vanliga predilektionslokaler (Tabell 8) och stegras i onda cirklar (Fig 6), som kan brytas med olika avslappningsmetoder.



Av de fobiska syndromen intar agorafobi en särställning med sin nära samhörighet med paniksyndromet, både orsaks- och behandlingsmässigt. Vid övriga fobier (specifika fobier, social fobi) är beteendeterapi (exposition in vivo) standardbehandling med säkra och bestående effekter.

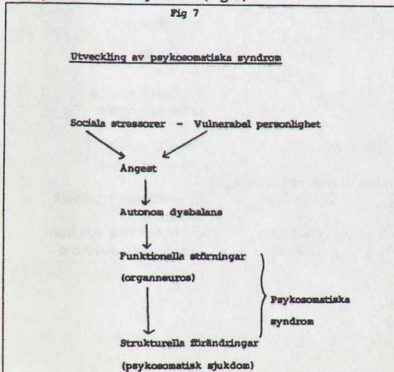
Obsessiva - kompulsiva syndrom visar ofta god effekt av kloripramin eller selektiva serotoninupptagshämmare tillsammans med beteendeterapi.

Somatoforma syndrom är vanliga medan dissociativa syndrom är ovanliga i klinisk praxis. Båda uppstår ofta i konfliktfyllda relationer och har karaktär av improduktiva konfliktlösningar. Båda behandlas med en kombination av farmakologiska och psykologiska metoder med blygsamma resultat.

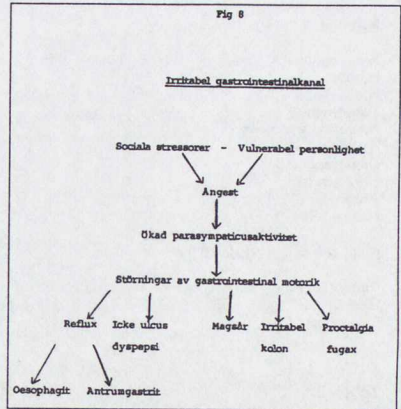
Sammanfattningsvis har de olika formerna av neurotisk ångest ofta hög symtomprofil och betydande social funktionsstörning (Tabell 9). De är ofta kroniska, varför behandlingens långtidseffekter, positiva såväl som biverkningar, är avgörande.

**Psykosomatiska syndrom**

Hos disponerade personer kan ångesten utveckla sig vidare till psykosomatiska syndrom (Fig 7).



Den vanligaste resonansbotten för ångest är magtarmkanalen, där ett flertal syndrom kan uppträda samtidigt eller växelvis hos samma individer (Fig 8).



I regel är dessa förenade med olika grader av ångest. En kombinerad psykologisk och medicinsk behandling har vid ett par av dessa tillstånd (ulcus duodeni och irritabel kolon) givit mer bestående resultat än enbart medicinsk behandling.

**Organisk ångest**

Bakgrunden är varierande men gemensamt är en direkt påverkan på CNS av olika agens. Av i tabell 10 nämnda former av organisk ångest samverkar psyko- och somatogenes vid hjärtinkompensation och astma bronchiale. Behandlingen riktar sig vid organisk ångest mot den grundläggande orsaken. Abstinens efter alkohol- eller kombinerat alkoholbensodiazepinmissbruk, den på många psykiatriska kliniker vanligaste ångestformen, behandlas med nedtrappning av korsterolant substans.

**Sekundär ångest**

Ångest finns vid flertalet psykiska störningar, ibland så uttalad att den behöver särskild anxiolytisk behandling, utöver behandling för grundsjukdomen (Tabell 11).

**Sammanfattning**

Ångest hör till människans normala psykologi. Ångest kan vara en drivkraft till förändring av en påfrestande livssituation. Människor med normal ångest kan behöva stöd men bör inte bli föremål för behandling, vare sig medicinsk eller psykologisk utan resurserna bör reserveras för de patologiska fallen. Krisbearbetning kan försämas av medicinering. Ångest förekommer också vid flertalet psykiska störningar. Ångesten har där olika bakgrund och förlopp och kräver olika behandlingsuppläggning. Ångest hos missbrukande individer bör inte behandlas så att missbruket på sikt förvärras. Psykologiska behandlingsmetoder, när de kan användas, leder till personlighetsutveckling, som ger mer bestående resultat än medicinsk ångestlindring.

**Tabell 1**ICD 9Neuroser

Ångestneuros  
 Hysteri  
 Fobi  
 Tvångsneuros  
 Neurotisk depression  
 Neurasteni  
 Depersonalisation  
 Hypokondri  
 Annan specificerad neuros  
 Neuros UNS

Katastrof- och krisreaktion

Akut  
 Fördröjd  
 Ospecifierad

**Tabell 2**DSM-III-RÅngestsyndromPaniksyndrom

utan

agorafobi

med

Agorafobi utan paniksyndrom  
 Social fobi  
 Enkel fobi  
 Obsessiv-kompulsivt syndrom  
 Post-traumatiskt stress-syndrom  
 Generaliserat ångestsyndrom  
 Ångestsyndrom UNS

Somatoforna syndromSomatiseringsyndromKonversionssyndromSomatoforn smärtaHypokondriDysmorfofobiOdifferentierat somatoforn syndromSomatoforn syndrom UNSDissociativa syndromMultipel personlighetFuguetillståndAmnesiDepersonalisationDissociationssyndrom UNS**Tabell 3**DSM-III-RTillstånd med ångestOrganiskt ångestsyndromÅngestsyndromAnpassningsstörning med ångest**Tabell 4**Realångest

Indelning efter relation till social stressor.

K ris- och katastrofreaktioner  
 (anpassningsstörning med ångest)  
 Reaktion på långvarig belastning  
 Post-traumatic stress disorder  
 Rampfeber, annan fokal ångest

**Tabell 5**Realångest

Indelning efter upplevelsekaraktär:

Fruktan (rädsla)  
 Frustration (besvikelse, ilska)  
 Separation  
 Skuld (samvetsqual)  
 Existentiell ångest

**Tabell 6**RealångestGemensamma drag:

Reaktion på social stressor  
 Ofta normal reaktion  
 Flytande gräns mellan enkel och överdeterminerad reaktion

Frageställningar

Skall individen öht behandlas?

Skall i så fall psykologiska eller farmakologiska medel användas?

**Tabell 7**Neurotiska syndromFri ångest

Ångestneuros

med

Paniksyndrom

panikattacker

Generaliserat

utan

ångestsyndrom

Fokal ångest

Fobiska syndrom

Transformerad ångest

Tvång

Obsessiva-kompulsiva  
 syndrom

Somatisering

Somatoforna syndrom

Dissociation

Dissociativa syndrom

**Tabell 8**

Spänningssyndrom  
 Spänningshuvudvärk  
 Bruxism  
 Mandibulärt dysfunktionssyndrom  
 Globuskänsla  
 Fonasteni  
 Pseudoangina pectoris  
 Andningsvärigheter

**Tabell 9**

Neurotisk ångest  
Gemensamma drag  
 Sociala stressor kan finnas men förklarar ej syndromen  
 Ofta hög symtomprofil  
 Ofta funktionsstörning  
 Ofta kronisk  
 Sjukdomsvalör

Behandlingsval  
 Psykoterapi  
 Farmaka  
 Kombinationer  
 Långtidseffekten avgörande

**Tabell 10**

Organisk ångest  
 Cerebral cirkulationsstörning  
 Temporallobsepilepsi  
 Hjärnstamsskador  
 Endokrinopatier  
 Hjärtinkompensation  
 Astma bronchiale  
 Missbruk av CS, kokain  
 Abstinens efter alkohol, bensodiazepiner

**Tabell 11**Sekundär ångest ("comorbidity")

Melankoli  
 Cykloida syndrom  
 Mani  
 Schizofreni  
     regressiv  
     icke regressiv

Asteni  
 Demens

# Vad menas med hög- resp. lågdosberoende till bensodiazepiner

Lars Terenius

Institutionen för experimentell alkohol- och narkotikaforskning,  
Karolinska institutet, Box 60 500, 104 01 Stockholm

Bensodiazepinerna uppvisar vissa likheter med barbiturater både vad avser indikationsområden och verkansmekanismer. Det är därför helt naturligt att man ställer sig frågan om bensodiazepinerna är beroendeframkallande. Att så är fallet vid intag av höga doser är klarlagt, medan beroende vid terapeutiska doser, något som benämns "lågdosberoende" (8) är mer diskutabelt. En genomgång av den stora internationella litteraturen visar snarare att patienter som ordinerar bensodiazepiner på medicinska indikationer tenderar att ta mindre av dessa än vad som ordineras och att dessutom minska dosen över tid (d. v. s. "compliance" är låg). Det finns inga indikationer på att icke-medicinsk användning av bensodiazepiner ökar. Vidare är den "svarta marknaden" för bensodiazepiner närmast obefintlig trots att dessa preparat är utomordentligt spridda. Antalet citeringar om missbruk av eller intoxikeringar med bensodiazepiner i förhållande till det totala antalet citeringar är också praktiskt taget oförändrat sedan 1975 (tabell 1).

Trots detta föreligger en viss osäkerhet om missbrukspotentialen hos dessa farmaka. Syftet med föreliggande översikt är att ta upp vissa aspekter på beroende och speciellt lågdosberoende [8] till principiell diskussion.

Tabell 1. Antal citeringar i Medline om bensodiazepiner och missbruk.

År	totalt	missbruk eller beroende	utsättnings-symtom	förgiftning/överdos
1966-1970	1843	71	29	28
1971-1975	3156	174	91	55
1976-1980	3819	192	130	56
1981-1985	5142	284	262	71
1986- (sept) 1990	4920	306	289	101

Från Woods et al. [15] samt opublicerat.

## Bensodiazepinernas farmakologi

Bensodiazepiner interagerar med en typ av GABA-receptorer, den s.k. GABA<sub>A</sub>-receptorn som består av fyra (ev. fem) olika subenheter. Subenheten som benämns  $\alpha$  binder bensodiazepiner,  $\beta$  binder GABA (g-aminosmörsyra),

den naturliga transmitten. En tredje subenhet,  $\gamma$  behövs också för receptorns funktion, att fungera som en jonkanal för Cl<sup>-</sup> (klorid jon). Subenheterna förekommer i isoformer som uppvisar mindre sekvenslikheter. I cerebellum uttrycks t. ex.  $\alpha_1$ -isoformen som specifikt binder receptorantagonisten RO 15-4513, som för några år sedan också beskrevs som alkoholantagonist. GABA är den viktigaste inhibitoriska transmittom i hjärnan och bensodiazepinerna förstärker den inhiberande effekten. Barbiturater interagerar direkt med jonkanalen i receptorn och åstadkommer därvid verkan som är betydligt kraftigare och potentiellt toxisk, vilket förklarar barbituraternas höga toxicitet. Alkohol har en liknande effekt på receptorn genom att potentiära GABA-effekten [se vidare 13]. Långtidsanvändning av ämnen som påverkar GABA<sub>A</sub>-receptorn leder till adaptation. Bensodiazepiner (liksom barbiturater och etanol) ger en nedreglering av GABA-aktiviteten. Vid utsättning är därför GABA-tonus ej tillräckligt. Bortfall av den inhiberande GABA-effekten kan bidra till abstinensreaktioner.

Kunskapen om GABA-receptorns molekylära uppbyggnad är av så sent datum att det är oklart om och i så fall vilka bensodiazepiner visar selektivitet för olika receptor-subtyper och vad detta har för konsekvenser vid långtidsanvändning. Detta forskningsfält är i mycket snabb expansion och kan förväntas ge mekanistiska förklaringar till varför läkemedel i denna grupp visar något olika verkansprofiler. Det kan också tänkas att olika individer kan tillhöra genetiska subgrupper med speciell receptorprofil, analogt med dopamin (D2)-receptorn där alkoholister har högre frekvens av en viss receptor-allel än icke-alkoholister [3].

## Definition av beroende

WHO definierar drogberoende som "a state arising from repeated administration of a drug on a periodic or continuous basis" [14]. I samma rapport beskrivs beroende av barbituratyp som "a state arising from repeated administration of a barbiturate, or an agent with barbiturate-like effect, on a continuous basis, generally in amounts exceeding therapeutic dose levels. Its characteristics include:

- (1) a strong desire or need to continue taking the drug; the need can be satisfied by the drug taken initially or by another with barbiturate-like properties;
- (2) a tendency to increase the dose, partly owing to the development of tolerance;

- (3) a psychic dependence on the effects of the drug related to subjective and individual appreciation of those effects; and
- (4) a physical dependence on the effects of the drug requiring its presence for maintenance of homeostasis and resulting in a definite, characteristic, and self-limited abstinence syndrome when the drug is withdrawn."

WHO-dokumentet tar ej upp bensodiazepiner och inte heller finns begreppet lågdosberoende. Typiskt för beroende är dos-eskalering vilket gör att ett lågdosberoende, om det nu existerade, rätt snart skulle övergå i högdosberoende.

### Problemformuleringar

Vid all medicinsk behandling måste den terapeutiska användbarheten utvärderas, d.v.s. den terapeutiska effekten vägas mot bieffekter. Beroende är en allvarlig bieffekt och speciellt laddad eftersom det kan leda till en användning som ej är indicerad på medicinska grunder. Lika alarmerande är missbruk som initieras illegalt av individer som ej har medicinska skäl att ta preparatet. Frågan om beroende av bensodiazepiner och dess betydelsen kan delas upp i ett antal frågeställningar. Några av dessa som är av mer principiell natur, behandlas här.

### Självadministrering av bensodiazepiner

Den mest använda metoden för att utvärdera missbruksrisk är självadministrering. Man kan låta ett försöksdjur välja mellan naturell föda/vatten och föda/vatten som "spetsats". Man kan också först behandla ett djur med en drog under en viss tid, vanligen några veckor och därefter i en självvalssituation undersöka om djuret prefererar ta in drog eller placebo. Man kan också studera betingning, då djuret konsekvent får drogen under vissa yttre betingelser, t.ex. i en definierad omgivning och därefter undersöka om djuret föredrar dessa betingelser även om drogen inte längre erbjuds (place preference). Resultatet från dessa studier är att oavsett försöksbetingelser, är självadministreringen av bensodiazepiner försumbar, till skillnad från fallet med barbiturater, opiater, kokain eller amfetamin.

Även med människa som försöksobjekt kan självvalssituationer testas. Försökspersoner kan då i dubbelblint förfarande få drog och placebo. Diskrimineringen förbättras om den tillgängliga drogen vid försökstillfället är uppdelad på flera doser, t.ex. 6 st [4]. På så sätt kan dels diskriminering drog/placebo dels mängden prefererar drog som intas, avläsas. Friska försökspersoner visar försumbar preferens för bensodiazepiner. Däremot kan flera författare visa att bensodiazepiner föredras hos patienter som är intresserade av att få behandling för oro/ångest [10] eller oro inför operation [5]. Av intresse är att alkoholister tenderar att välja bensodiazepiner, speciellt de som har snabbt anslag [2]. Intressant är också en familjestudie [9] som visar att synbarligen friska personer med påbrå för alkoholism prefererar bensodiazepiner i något högre grad än de som ej har påbrå.

Sammanfattningsvis råder enighet om att bensodiazepiner inte självadministreras i någon signifikant grad. Ett undantag utgör troligen drogmisbrukare och alkoholister. Erfarenhetsmässigt påvisas också bensodiazepiner ofta hos missbrukare som tagits om hand, t.ex. efter intoxikation.

### Beroende till höga doser av bensodiazepiner

Erfarenheter från försök med olika beroendeframkallande medel visar att utveckling av beroende är proportionell till dos, tid och frekvens av intag. Beroendet är således större om dosen är högre, och ökar med den totala tid drogen ges, d.v.s. konstant infusion medför största risk. Beroende utvecklas snabbt (inom dagar) till kokain eller heroin och mycket långsammare till alkohol. I djurförsök kan man visa att mycket stora doser bensodiazepiner givna under lång tid och med hög frekvens, t.ex. kontinuerligt ger beroende av barbituratyp. Några större skillnader mellan olika bensodiazepiner föreligger ej. Symtom vid utsättning kan observeras och är speciellt påfallande efter kortverkande preparat. Symtomen är dock betydligt mildare än efter utsättning av barbiturater eller alkohol. Å andra sidan har bensodiazepiner en dämpande effekt på symtom vid utsättning av barbiturater eller alkohol. Enligt Himmelsbach [7] ger ett ämne som substituerar för ett annat beroendeframkallande ämne också beroende. Emellertid har det visats upprepade gånger att bensodiazepiner inte substituerar alla utsättningsreaktioner [15]. Effekten är således sannolikt av symtomatisk natur. Intag av höga doser av bensodiazepiner kan således ges beroende, som dock är av lindrigare natur än det som exv. alkohol och barbiturater ger.

### Beroende av terapeutiska doser av bensodiazepiner s.k. ("lågdosberoende")

En betydande litteratur föreligger där man undersökt och försökt värdera beroende hos patienter som tar bensodiazepiner i föreskriven dosering [15]. Väsentligen har två metoder har använts, dels utsättning av preparatet och uppföljning under flera dagar eventuellt längre, dels tillförelse av antagonisten flumazenil. (Flumazenil anses vara den renaste antagonisten och därigenom den substans som ger den mest distinkta effekten.) En svårighet som de flesta författare anger är att skilja mellan äkta utsättningsymtom respektive symtom som kan härröras till den psykopatologi som ursprungligen motiverade insättande av bensodiazepin, t.ex. oro och sömnpöblem. I en amerikansk Task Force för utsättande av bensodiazepiner [1] introduceras en rätt omfattande typologi. Redan av semantiska skäl är det svårt att skilja mellan "rebound symptoms" för att beteckna symtom som fanns innan behandlingen och "recurrence symptoms" som också fanns innan behandling inleddes men som kommer mer smygande och kvarstår längre. Dessa termer, eller deras svenska motsvarigheter bör därför undvikas. "Withdrawal symptoms" är endast sådana symtom som ej fanns före insättande av behandling eller symtom som har sådan intensitet att de ej upplevts tidigare. Dessa bildar ett "true abstinence syndrome". Det är emellertid uppenbart t.ex. i litteraturen om opiater att symtom vid utsättning inte nödvändigtvis går parallellt. De flesta arbeten som beskriver utsättningsförsök hos patienter ger en redovisning av enskilda symtom som ångest och insomni. Rickels och medarbetare har genomfört två välkontrollerade studier över utsättning av bensodiazepiner givna i terapeutiska doser [11, 12]. Vid abrupt utsättning upplevde åtminstone hälften av patienterna abstinensreaktioner som hade högst intensitet 2 dagar efter utsättande för kortverkande bensodiazepiner och 7 dagar efter för långverkande. Vid mera gradvis utsättande blev symtomen mindre utpräglade.

Det råder således inget tvivel om att bensodiazepiner kan ge upphov till ett beroende även i terapeutiska doser.

Beroendet är dock mildt och det är mycket svårt att skilja utsättningsymtom från symtom patienten hade innan behandling inleddes. Symtomen klingar av efter ca 2 veckor. Vissa patienter kan uppleva svårigheter att sluta ta drogen. Emellertid framhålls att det är mycket osannolikt att ett missbruk uppstår, t.ex. att patienten försöker få ut ökade mängder drog eller söker illegala källor.

### Slutsatser

Som framgår av tabell 1, finns en betydande litteratur om missbruksrisker med bensodiazepiner. Litteraturen är anmärkningsvärt entydig - bensodiazepiner kan inte jämföras med de medel som idag är föremål för särskilda restriktioner som beroendeframkallande [6, 15]. Bland annat kan följande anföras:

- Bensodiazepinerna visar ringa missbrukspotential i djurmodeller osv. vad avser självadministrering eller korsberoende. Försökspersoner självadministrerar bensodiazepiner i dubbel-blind studier (drog/placebo) endast i ångestladda situationer. Alkoholister tenderar dock att preferera bensodiazepiner framför placebo.
- Lågdosberoende är ett begrepp som bör undvikas. I beroendeutveckling ingår dos-eskalering och svårigheter att kontrollera dosnivåer.
- Vid utsättning av terapeutiska doser av bensodiazepiner kan symtom uppträda. Symtomen mildras om ett långverkande preparat används.

### Referenser

1. Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse: A task force report of the American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1990.
2. Ciraulo, D. A., J. G. Barnhill, D. J. Greenblatt, R. I. Shader, A. M. Ciraulo, M. F. Tarmey, M. A. Molloy and M. E. Foti. "Abuse liability and clinical pharmacokinetics of alprazolam in alcoholic men." *J. Clin. Psychiat.* **49**: 333-337, 1988.
3. Comings, D. E., B. G. Comings, D. Muhleman, G. Dietz, B. Shahbahrani, D. Tast, E. Knell, P. Kocsis and et al. "The dopamine D<sub>2</sub> receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders." *JAMA* **266**: 1793-1800, 1991.
4. De Wit, H., J. Pierri and C. E. Johanson. "Reinforcing and subjective effects of diazepam in nondrug-abusing volunteers." *Pharmacol. Biochem. Behav.* **33**: 205-213, 1989.
5. Galletly, D. C., T. G. Short and P. Forrest. "Patient-administered anxiolysis - a pilot study." *Anesth. Intens. Care.* **17**: 144-150, 1989.
6. Griffiths, R. R. and C. A. Sannerud. "Abuse of and dependence on benzodiazepines and other anxiolytic/sedative drugs." In: *Psychopharmacology. The Third Generation of Progress.* H.Y. Meltzer ed., 1987, Raven Press, New York, pp. 1535-1541.
7. Himmelsbach, C. K. "The effects of certain chemical changes on the addition characteristics of drugs of the morphine, codeine series." *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **71**: 41-48, 1941.
8. Lader, M. H. "Dependence on benzodiazepines." *J. Clin. Psychiat.* **44**: 121-127, 1983.
9. McCaul, M., D. Svikis, J. Turkan and G. Bigelow. "Drug use patterns by FHP and FHN college males." *NIDA Res. Monogr. Ser.*, p. 353, 1988.
10. McCracken, S. G., H. De Wit, E. H. Uhlenhuth and C. E. Johanson. "Preference for diazepam in anxious adults." *J. Clin. Psychopharmacol.* **10**: 190-196, 1990.
11. Rickels, K., E. Schweizer, W. G. Case and D. J. Greenblatt. "Long-term therapeutic use of benzodiazepines." *Arch. Gen. Psychiat.* **47**: 899-907, 1990.
12. Schweizer, E., K. Rickels, W. G. Case and D. J. Greenblatt. "Long-term therapeutic use of benzodiazepines." *Arch. Gen. Psychiat.* **47**: 908-915, 1990.
13. Terenius, L. "Molekylär neurobiologisk forskning i kampen mot missbruk." *Läkartidningen* **88**: 2526-2530, 1991.
14. WHO expert committee on addiction-producing drugs. *World Health Organization Technical Report Series, No. 273, Thirteenth Report, Geneva, 1964.*
15. Woods, J. H., J. L. Katz and G. Winger. "Abuse liability of benzodiazepines." *Pharmacol. Rev.* **39**: 251, 1987.

Beroendet är dock mildt och det är mycket svårt att skilja utsättningsymtom från symtom patienten hade innan behandling inleddes. Symtomen klingar av efter c:a 2 veckor. Vissa patienter kan uppleva svårigheter att sluta ta drogen. Emellertid framhålls att det är mycket osannolikt att ett missbruk uppstår, t.ex. att patienten försöker få ut ökade mängder drog eller söker illegala källor.

### Slutsatser

Som framgår av tabell 1, finns en betydande litteratur om missbruksrisker med bensodiazepiner. Litteraturen är anmärkningsvärt entydig - bensodiazepiner kan inte jämföras med de medel som idag är föremål för särskilda restriktioner som beroendeframkallande [6, 15]. Bland annat kan följande anföras:

- Bensodiazepinerna visar ringa missbrukspotential i djurmodeller exv. vad avser självadministrering eller korsberoende. Försökspersoner självadministrerar bensodiazepiner i dubbel-blind studier (drog/placebo) endast i ångestladdade situationer. Alkoholister tenderar dock att preferera bensodiazepiner framför placebo.
- Lågdosberoende är ett begrepp som bör undvikas. I beroendeutveckling ingår dos-eskalering och svårigheter att kontrollera dosnivåer.
- Vid utsättning av terapeutiska doser av bensodiazepiner kan symtom uppträda. Symtomen mildras om ett långverkande preparat används.

### Referenser

1. Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse: A task force report of the American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1990.
2. Ciraulo, D. A., J. G. Barnhill, D. J. Greenblatt, R. I. Shader, A. M. Ciraulo, M. F. Tarmey, M. A. Molloy and M. E. Foti. "Abuse liability and clinical pharmacokinetics of alprazolam in alcoholic men." *J. Clin. Psychiat.* **49**: 333-337, 1988.
3. Comings, D. E., B. G. Comings, D. Muhleman, G. Dietz, B. Shahbahrani, D. Tast, E. Knell, P. Kocsis and et al. "The dopamine D<sub>2</sub> receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders." *JAMA* **266**: 1793-1800, 1991.
4. De Wit, H., J. Pierri and C. E. Johanson. "Reinforcing and subjective effects of diazepam in nondrug-abusing volunteers." *Pharmacol. Biochem. Behav.* **33**: 205-213, 1989.
5. Galletty, D. C., T. G. Short and P. Forrest. "Patient-administered anxiolysis - a pilot study." *Anesth. Intens. Care.* **17**: 144-150, 1989.
6. Griffiths, R. R. and C. A. Sannerud. "Abuse of and dependence on benzodiazepines and other anxiolytic/sedative drugs." In: *Psychopharmacology. The Third Generation of Progress.* H.Y. Meltzer ed., 1987, Raven Press, New York, pp. 1535-1541.
7. Himmelsbach, C. K. "The effects of certain changes on the addiction characteristics of drugs of morphine, codeine series." *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **71**: 41-48, 1941.
8. Lader, M. H. "Dependence on benzodiazepines." *Clin. Psychiat.* **44**: 121-127, 1983.
9. McCaul, M., D. Svikis, J. Turkkan and G. Bigelo. "Drug use patterns by FHP and FHN college ma NIDA Res. Monogr. Ser., p. 353, 1988.
10. McCracken, S. G., H. De Wit, E. H. Uhlenhuth and E. Johanson. "Preference for diazepam in anxious adults." *J. Clin. Psychopharmacol.* **10**: 190-196 1990.
11. Rickels, K., E. Schweizer, W. G. Case and D. J. Greenblatt. "Long-term therapeutic use of benzodiazepines." *Arch. Gen. Psychiat.* **47**: 899-907, 1990.
12. Schweizer, E., K. Rickels, W. G. Case and D. J. Greenblatt. "Long-term therapeutic use of benzodiazepines." *Arch. Gen. Psychiat.* **47**: 908-915, 1990.
13. Terenius, L. "Molekylär neurobiologisk forskning kampen mot missbruk." *Läkartidningen* **88**: 252-2530, 1991.
14. WHO expert committee on addiction-producing dr World Health Organization Technical Report Seri No. 273, Thirteenth Report, Geneva, 1964.
15. Woods, J. H., J. L. Katz and G. Winger. "Abuse liability of benzodiazepines." *Pharmacol. Rev.* **39**: 251, 19



hade vissa talsvårigheter. Hon hade under de här fem åren varit helt bunden hemma. Hon kunde bara lämna mannen när hon gick ut och handlade. Men det värsta var att hon under det sista året hade börjat sova mycket dåligt. I bästa fall somnade hon klockan två eller framåt halv tre och så vaknade hon igen klockan fem. Hon såg trött och sliten ut. Jag sade till henne att hon måste ju få sömnmedel. "Gå till Vårdcentralen och tala med dem".

Efter besöket på Vårdcentralen ringde hon till mig och grät. Doktorn där hade sagt att sömnmedel skall man inte börja med för det är vanebildande och förresten när man är gammal behöver man inte sova så mycket. Då tog jag mig för, att på vinst och förlust, ringa till en annan vårdcentral och fick kontakt med en distriktssköterska som kände till mig. Jag berättade hela historien för henne och så frågade jag henne "Har du på din vårdcentral en kärleksfull läkare som är lätt att tala med och som skulle kunna tänkas skriva ut sömnmedel åt en som jag nu kallar Elsa"? "Jo, jag har en underbar läkare här", sade hon. "Hon skall få komma till honom".

Efter läkarbesöket hade jag bett henne att komma upp till mig och det var faktiskt en annan kvinna nu än den jag hade sett i tunnelbanan. Doktorn hade varit underbar, det var så lätt att prata med honom. Hon hade fått 100 tabletter Rohypnol och blivit ombedd att komma tillbaka om två månader för han ville veta hur hon mädde. Och distriktssköterskan och doktorn hade lovat henne att ordna in mannen på långvården ett tag så att hon skulle få en tids avlastning. Hon tittade på mig med en glimt i ögat och så sade hon; "Det är första gången i mitt liv som jag åker i gräddfilen". Jag ringde henne för några dagar sedan för att höra hur det gick med de där 100 Rohypnol-tabletterna som hon fick för ett år sedan. Hon hade 30 st kvar för hon sade att "Du förstår att bara att ha de här tabletterna ger sän trygghet. Jag vet nu att jag behöver inte ligga sömlös en natt och det har gjort att jag sover bättre. Jag behöver inte ta tabletterna varje kväll".

Men nu är det kanske också bäst att jag säger att jag sitter inte här och predikar slapphet. Jag menar inte att man skall ta tabletter så fort man möter motgångar och svårigheter i livet. Svårigheter är till för att man skall utvecklas. Utan vilka jag avser här, det är de som har svår ångest, depression, svåra kroppssjukdomar, mycket allvariga livskriser eller stora sömnproblem.

För ett halvår sedan kom jag i kontakt med en man som är 73 år som jag kallar Johan. Han hade för 4 1/2 år sedan blivit påkörd av en bil då nästan alla ben i kroppen hade krossats på honom. Han hade legat på sjukhus i fyra år och haft stora operationer fem gånger. Han är nu hemma och kan gå några meter med två käppar. Han berättade för mig att efter ungefär två år på sjukhus, efter den fjärde operationen som inte hade lyckats så bra som läkarna hade hoppats började han få ångest. Han beskrev det som att det kom som en tyngd över bröstet på honom så att han inte kunde andas. "Det kändes som jag skulle sprängas", sa han. Och då hade sjuksköterskan kommit till honom med en tablett. Och efter en halvtimme, sa han, så var det som ett under, för då började den där tyngden över bröstet att lättas och jag kunde andas lättare. Jag blev helt enkelt lugn. Jag frågade vad detta var för en underbar tablett". "Jo den hetta Sobril". Sen fick han när han fick sina ångestattacker en Sobril-tablett, högst tre om dagen i allmänhet två gånger om dagen. Men efter

tre veckor bytte avdelningen läkare och den nya läkaren kom efter någon dag till honom och sade "Jag är ledsn, men vi måste sluta att ge dig Sobril, för det är mycket vanebildande och Socialstyrelsen varnar för den". Johan är en person som aldrig klagar, som är mycket rädd att besvära. Han fick ligga där med sin ångest.

Elsa och Johan får representera många liknande fall som jag har haft kontakt med de sista åren. I de 50 läkarnas skrivelse till Socialministern talar man också om att läkarna har blivit så rädda att skriva ut bensodiazepiner så att man istället har börjat att skriva ut neuroleptika som har svåra biverkningar.

Lennart, 73 år, hade länge lidit av angina pectoris och högt blodtryck. Så får han en dag en propp till hjärnan och åker in på intensivsen på ett stort akutsjukhus. Får också lungödem. Efter en tid är han lite bättre och tas upp på avdelningen. Hemma har han fått en tablett Mogodon varje kväll. Det är egentligen det enda han tror på. Han är oerhört orolig. Han gråter förtvivlat. På avdelningen säger man: "Vi ger inte Mogodon här". Och hustrun ber förtvivlat att han skall få någonting för att han är så fruktansvärt orolig. Och efter någon dag kommer sköterskan med ett medicinglas med lite flytande i. Hustrun frågar vad det är. "Jo det är Haldol", ett neuroleptikum. Det hjälpte honom inte särskilt mycket. Men han fick ingenting annat. Efter fyra veckor dog han i plötsligt hjärtstillestånd.

I höstas ringde en människa till mig på telefonen. Hon sade att hon var 47 år, en chefssekreterare i ett stort företag. Hon hade kommit i en svår livskris och hade svår ångest. Hon hade kommit i en svår livskris och hade svår ångest. Gick i psykoterapi och psykoterapeuten hade sagt att "du måste gå till läkare och få något lugnande medel, så kan du bearbeta dina problem bättre". Hon hade varit på vårdcentralen där läkaren hade sagt: "Nej, du skall inte börja med sånt. Det är mycket vanebildande". Hon fick ingenting. Då hade terapeuten ordnat tid hos en privatläkare, han sade samma sak om Sobril. Men han sade att "jag skall skriva ut någonting åt dig som inte är vanebildande". Och då fick hon recept på Beronil, ett neuroleptikum. Hon sade: "Jag blir dåsig av det, jag mår inte bra av det på något sätt. Ångesten är kvar. Vad skall jag göra?" Jag sade: "Kan du inte gå till företagsläkaren?" "Nej, dit kan jag ju inte gå. Då kan jag ju få en pricking". Jag vågade inte motsäga henne faktiskt. Till slut rådde jag henne att gå till en psykiatrisk öppenvårds-mottagning.

Bensodiazepiner botar inte. Självklart är önskedrömmen att man skulle kunna bota ångest. Jag kan bara yttra mig om en väg som har hjälpt många med svår ångest och det är olika former av psykoterapi. Men det skulle ta flera timmar om jag skulle utreda den stora och minst sagt komplicerade frågan. Jag kan bara här nämna några ord om det.

Psykoterapi i Sverige är en djungel. Det är en djungel som det är mycket svårt att hitta rätt i. Jag tror jag vågar påstå att för närvarande har de flesta ångestdrabbade runt om i landet, sorgligt nog, små möjligheter att få effektiv hjälp genom psykoterapi.

Nu har jag talat om det absoluta flertalet av de människor som behandlas med bensodiazepiner. De som inte höjer dosen men som får hjälp att leva ett människovärdigt liv. De tragiska fallen av läkemedelsmissbruk är undantag.

att de ursprungliga symtomen fått en pålagring av biverkningar som fogas in i symtomkomplexet och eventuellt ger upphov till nya diagnoser. Vi har tyvärr många skrämmande exempel på detta från vår verksamhet och vi menar att en grundregel måste vara att:

**INGA DIAGNOSER FÅR STÄLLAS PÅ EN MÄNNISKA SOM STÅR PÅ BENSODIAZEPINMEDICINERING UTAN ATT MEDLENS EFFEKTER OCH BIVERKNINGAR NOGA VAGS IN I BILDEN. HELST BÖR MEDLEN SÄTTAS UT OCH ABSTINENSEN FÅ AVKLINGA INNAN DIAGNOS STÄLLS.**

En av de allra vanligaste diagnoser som människor fått efter en längre tids medicinering med bensodiazepiner är depression och det är vanligt att man förutom sina bensodiazepiner står på antidepressiva då man kontaktar RFHLS läkemedelsgrupp. Den depression som behandlas är vanligen A: den som framkallats av bensodiazepinernas centralnervöst deprimerande effekt. B: den som framkallats av upptäckten av att man utvecklat ett beroende av sina tabletter och att ingen hjälp tycks gå att få att bryta detta beroende.

Det har visat sig oerhört sällsynt att några depressiva symptom kvarstår sedan nedtrappningen är avslutad och den allvarigaste abstinensen avklindning.

Några mycket enkla fakta ur RFHLS verksamhet vad gäller bensodiazepinernas effekter vid psykiatriska sjukdomstillstånd är:

1. Bensodiazepinerna botar inte.
2. Bensodiazepinerna har en kortvarig positiv effekt, som väcker föreställningen hos såväl patient som läkare att medicineringen bör vara livslång.
3. Bensodiazepinerna förhindrar, såväl genom sina direkta effekter som genom den ovan nämnda föreställningen, en bearbetning av de problem som vanligen ligger bakom en psykiatrisk sjukdomsdiagnos.
4. Bensodiazepinernas förändring av medvetandetilståndet och identitetsupplevelsen samt deras beroendeskapande effekter blir ett problem i sig. Ett problem som läggs ovanpå den eventuella sjukdomen och som komplicerar bilden av denna.
5. Bristen på kunskap om bensodiazepinernas biverkningar och deras abstinens leder till förnekande av det av patienten upplevda och uttryckta hjälpbehovet. I värsta fall hänförs såväl biverkningar som önskan om hjälp att sluta med tabletterna till sjukdomsbilden och leder till nya psykiatriska diagnoser med åtföljande medicinering.

Inte i något fall har vi funnit att bensodiazepinerna vid lång tids användning inneburit annat än problem för individen - problem som ytterst har sin grund i forskarnas bristande kunskap om dessa medel och deras effekter.

5. När det gäller skillnader mellan olika bensodiazepinpreparat vad gäller risker är det helt klart att sådana finns, men de bör dock inte överbetonas.

Rent generellt skulle, utifrån vår erfarenhet, kunna sägas att de nyare preparaten, som introducerats under 80-talet, tycks innebära större risker på det viset att frekvensen av snabb tillväjning och beroendutveckling samt av svårare och mer långdragna abstinenser är högre på dessa än på de äldre bensodiazepinerna. Även frekvensen av paradoxala reaktioner, som akuta förvirringstillstånd, aggressivitet och

omdömeslöshet, synes högre på de senast introducerade preparaten.

Vi har själva i många år försökt intressera dåvarande Socialstyrelsens läkemedelsavdelning för problemen med lorazepam, men efter ett inledningsvis positivt intresse besvärar man sig numera inte ens med att besvara våra skrivelser.

Det var många år sedan vi hörde de första muntliga rapporterna om letala intoxikationer på flunitrazepam. Rättsmedicinska fynd som skulle publiceras, men som, så vitt vi vet, ännu inte nått offentligheten.

För triazolam finns också rapporter om letala intoxikationer utan att medlet kombineras med alkohol (FASS 1990). Vad gäller detta medel finns det också anledning att märka att det helt nyligen förbjudits i såväl Storbritannien som i Finland då man närmare vill utreda de rapporter som finns om allvariga förvirringstillstånd, som i några fall misstänks ligga bakom mord.

Även om det alltså finns anledning att titta närmare på vissa bensodiazepiner och kanske också kräva deras avregistrering, menar vi att hela gruppen måste bli föremål för en mycket noggrann granskning vad gäller såväl positiva som negativa effekter om vi ska kunna försvara deras plats i den svenska farmakopén. Ingen läkare torde vara intresserad av att skada sin patient eller utsätta henne eller honom för onödiga risker och det är därför av stor betydelse att den närmast fysiska aura som industrin förmått omge dessa medel med få en motvikt i oberoende vetenskapliga undersökningar.

## 6.

När det gäller frågan om vilka faktorer som påverkar risken för att utveckla beroende och/eller missbruk torde det vara välbekant för envar att sådana faktorer har man sökt och söker utifrån många olika teoretiska bakgrunder. Man anser sig ha identifierat sådana faktorer utifrån renodlat biologiska förklaringsmodeller, från psykodynamiska, kognitiva, inlärningspsykologiska, existentiella, med flera teorier. Dessvärre tycks företrädare för dessa olika teorier oftast råka i konflikt med varandra och medan striden pågår dör patienten. Vad vi funnit under våra snart sjuoton verksamhetsår är att det, trots svårigheterna, är nödvändigt att kombinera alla dessa teorier och fler därtill om man önskar använda dem till att hjälpa människor att bryta ett beroende. För vidare resonemang kring detta får vi be om tålmod och hänvisar är en gång till den kommande studien "Identitet och beroende", men några viktiga faktorer vill vi ändå lyfta fram här.

Ofta talas i dag om *konsumtionen* av bensodiazepiner och vissa konsumtionsundersökningar finns, men det vi framför allt har siffror på via den svenska läkemedelsstatistiken är *förskrivning* och *försäljning* av bensodiazepiner.

Den första faktor vi vill peka på är alltså det faktum att medlen förskrivs. Det kan te sig trivialt, men förblir dock en högst väsentlig förutsättning för utvecklandet av ett beroende eftersom människor, i vårt mycket omfattande erfarenhetsmaterial, så gott som aldrig exponerats för bensodiazepiner annat än via legal förskrivning och efter läkares bedömning.

Den andra faktorn vi vill lyfta fram har också med förskrivningen att göra och gäller det förhållandet att preparaten förskrivs under mycket långa tider.

Det är oss väl bekant att detta ofta förnekats, men vid våra undersökningar av klienterna vid läkemedelsgruppen

vårdspersonal gör sin auktoritet gällande så, att de inte bara avvisar den nödställda utan också sitt eget ansvar för detta av sjukvården framkallade lidande.

## 2.

När det gäller den psykofarmakologiska bakgrunden till de mekanismer som betingar beroende, tillvänjning m m av bensodiazepiner kan vi bara konstatera att kunskaperna är besvärande bristfälliga med tanke på den enorma spridning dessa preparat fått.

Dock menar vi att det idag finns angelägnare forskningsuppgifter då det gäller bensodiazepinernas verkningar och framst vill vi då peka på den bristande kunskapen om: orsaker till den långdragna abstinensen; fysiska och psykiska skadeverkningar; skillnaden mellan olika preparat vad avser påverkan på t ex hormonsystem; interaktion mellan bensodiazepiner och andra läkemedel som ofta förskrivs i samband med dessa - antidepressiva, neuroleptika, analgetika; hur olika läkemedelskombinationer påverkar frekvens och karaktär av abstinens; skillnader mellan olika bensodiazepinderivats verkningar i den mänskliga organismen och så vidare.

Vi menar alltså inte att mekanismer för tillvänjning och beroende är ointressanta, men det torde idag vara viktigare att prioritera forskning som kan hjälpa oss att förstå det problem vi redan har. För närvarande är det inte bara preparaten som skapar problem för den beroende människan utan också, i hög grad, bristen på kunskap. Denna kunskapsbrist leder till att hjälpsökande avisas, ges eller hänvisas till inadekvat behandling, för tidspensioneras, drabbas av moraliserande och fördömande attityder och i och med detta får den identitetsproblematik, som medlen givit upphov till, förstärkt.

Vi vet att forskningen sedan länge inriktats på att finna mekanismer för uppkomst av alkoholism och narkomani och vi vet också att lösningen ligger mycket långt fram i tiden, om vi någonsin kan nå den. Det är, menar vi, hög tid att erkänna att inte ens den mest sofistikerade forskning på psykofarmakologisk nivå kan ge mer än ett delsvår på frågan om beroende och missbruk, möjligen kan man nå något längre då det gäller mekanismerna bakom utvecklandet av tillvänjning.

## 3.

I många år har RFHL framfört kritik mot tillsynsmyndigheten, Socialstyrelsen, för att frågan om bensodiazepinernas spridning, förekomsten av beroende med mera inte kan besvaras. Vi har menat och menar alltjämt att preparat som får stor spridning och hög användningsfrekvens måste följas med stor noggrannhet såväl ur epidemiologisk synpunkt som vad gäller preparatens konsekvenser vid långtid användning i öppen vård. Detta gäller självklart inte enbart bensodiazepiner.

När det gäller frågan om förekomsten av låg- o högdosberoende, tillvänjning och missbruk står vi mycket påtagligt inför problemet med bristande definitioner.

Naturligtvis råder också oklarhet när det gäller blandmissbrukets förekomst och vi kan också konstatera att detta begrepp ofta sammanblandas med det som hellre skulle betecknas flerdrogsberoende eller substitutionsberoende. Med detta menar vi då ett beroende av exempelvis bensodiazepiner och alkohol, där alkoholen fyller rollen av

kompletterande lugnande medel, vanligen beroende på att en tillvänjning och en toleransökning för bensodiazepinerna, utvecklets hos individen.

En anmärkning i detta sammanhang är, att det blir allvarigare att man i artiklar och andra sammanhang stöter på uttalandet att det så kallade blandmissbruket ökar. Huruvida detta är fallet eller ej är omöjligt att säga mot bakgrund av dels den hittillsvarande bristfälliga forskningen på området, dels det i stort sett totala förnekande av hela beroendeproblematiken, som var ett faktum ännu för fem år sedan. Det som ökar torde inte vara problemet med "blandmissbruk" utan förmågan att identifiera och viljan att acceptera detta som ett problem vi faktiskt har.

Ytterligare märkligt ter sig det avslutande ifrågasättandet av lågdosberoendet i fråga 3. Ett flertal studier från bland annat Storbritannien, mer än hälften av de över sextusen personer som sökt hjälp vid RFHLs Läkemedelsgrupp och mycket annat ger mer än tillräckliga belägg för att ett beroende på så kallade lege artisdoser förekommer. Den som arbetat under ett antal år med att bistå människor som önskar bryta sitt beroende vet också, att det på intet vis är lättare att bryta ett sådant beroende än ett högdosberoende, även om den fysiska abstinensen kan vara något mindre framträdande.

Just ifrågasättandet av lågdosberoendets existens är en av de viktigaste faktorerna till att bensodiazepinproblemet fått en sådan omfattning som det har. De behov av hjälp att sluta med sina läkemedel som patienterna kommit med, eller den oro de känt för risken att bli beroende har vanligen avisats med hänvisning just till att man inte kan bli beroende på så låga doser, men detta har vi berört ovan.

## 4.

Bland de människor som söker sig till Läkemedelsgruppen fördelar sig de ursprungliga orsakerna till bensodiazepin-förskrivning på följande vis, enligt en undersökning som gjordes 1988: 85% har fått dem vid krisreaktioner, 13% har fått dem vid fysisk sjukdom (vanligen i samband med långdragna smärttillstånd) eller som del av behandling vid alkoholmissbruk och endast 2% har fått dem vid allvarigare psykiatriska sjukdomstillstånd.

När det gäller bensodiazepinernas effekter på olika psykiatriska sjukdomstillstånd vill vi främst hänvisa till den nämnda rapporten "Identitet och beroende" som utkommer våren '92 och ska här bara mycket kort peka på några problem som ofta uppstår vid behandling med bensodiazepiner.

De flesta av våra klienter rapporterar att man initialt haft en god effekt av tablettorna, framför allt på ångesttillstånd. Vanligen tycker man sig ha haft den positiva effekten under ett halvår, därefter blir man osäkrare på vad tablettorna givit för effekter under en tid (varierande framför allt från individ till individ, men i viss mån också från preparat till preparat) för att med tiden bli alltmer klar över att tablettorna skapar en stor del av de problem man lever med. De svårigheter man då upplever är vanligen ökad ångest, fobier och mer diffus symptom, som kan te sig oskyldiga i sig, men som ökar oron och ångesten. I den mån dessa biverkningar av bensodiazepinerna inte varit kända har behandlande läkare vanligen hänfört symtomen till sjukdomen, ibland behandlat dem med ytterligare läkemedel, ibland med en höjning av bensodiazepindosen. Det senare brukar medföra en kortvarig lindring av besvären, då det som framkallar symtomen är det vi benämner toleransabstinens, med vilket vi avser de symptom som framträder som en effekt av att tolerans utvecklets utan att dosen tilläts öka. Det som skett är alltså

# Angående nytta och risker med användning av bensodiazepiner

Jan Albinson

KILEN

Kooperativt Institut för läkemedelsberoende, ekonomisk förening

Vallhallavägen 60

114 22 Stockholm

RFHLs Läkemedelsgrupp i Stockholm har fått sig tillstått ett antal frågor vars svar ska syfta till att belysa nyttan och riskerna med användandet av bensodiazepiner. Att efter sjuårigt års arbete med att bistå människor, som utvecklat ett beroende av dessa och andra legalt förskrivna läkemedel, få uppleva att frågan äntligen lyfts upp till den offentliga debattens nivå är å ena sidan mycket glädjande å den andra svårigen beklämmande. Beklämmande är, att dessa läkemedel först trettio år efter sin introduktion på den svenska marknaden, blir föremål för en närmare granskning, trots att de under lång tid hört till de mest förskrivna preparaten. Än mer beklämmande är att bakgrunden till denna hearing i hög grad är ett antal psykiaters förnekande av allvaret i denna iatrogena problematik (Se Christer Algulander m fl, skrivelse till Statsrådet och chefen för socialdepartementet, 1991 03 20.). Något beklämmande är också att de frågeställningar som lyfts fram i förberedelserna till denna hearing i förvärande omfattning undviker så väsentliga saker som de etiska och humanitära aspekterna på problemet psyko-farmaka.

Det mänskliga lidande som vi mött och möter i vårt arbete kan inte reduceras till medicinsk, biologisk eller psykofarmakologisk nivå. Den lidande människan ska inte heller behöva "vetenskapligt belägga" sitt lidande innan vi lyfter vår hand för att bistå henne.

I det följande ska vi, med utgångspunkt från vår sjuåriga verksamhet och med erfarenheten förankrad i mötena med de mer än sextusen människor som sökt vårt stöd under dessa år, ge våra synpunkter på de nio frågorna och kanske också något komplettera dem.

När det gäller dokumentationen hänvisar vi till skrifter, korrespondens och verksamhetsberättelser från Läkemedelsgruppen. Exempel på dessa återfinns i slutet av denna skrivelse.

När det gäller forskning kring beroende av lugnande medel hänvisar vi till Sam Larssons rapport "Identitet och beroende - en förstudie om beroende av lugnande medel", som enligt planerna kommer ut våren 1992 i samarbete mellan RFHL och Sober förlag.

## 1.

Gemensamma definitioner eller kännedom om varandras definitioner av de begrepp som används, är naturligtvis i högsta grad önskvärd för varje diskussion om frågan

beroende/missbruk. Det är viktigt att veta att man faktiskt diskuterar samma sak. I forsknings-sammanhang är det viktigt att veta exakt vad man studerar och vad forskningens resultat gäller och även här måste explicita definitioner finnas. Vid lagstiftning krävs också uttalade definitioner. Vi har här t ex pekat på riskerna med att tillåta informationsutbyte vid misstanke om "missbruk" av läkemedel, så länge missbruketsbegreppet saknar en enhetlig och allmänt accepterad definition ("Bevarat sekretesskydd förutsättning för vård av "läkemedelsmissbrukare", brev till partierna i riksdagen 1991 04 23).

Det faktiska läget idag är att någon allmänt accepterad definition inte finns av begreppen låg- respektive högdosberoende, beroende eller missbruk. Hänvisningar till DSM III-R förekommer relativt ofta, men den som trängt lite djupare i problemet sådant det yttrar sig i människors liv finner snart att dessa definitioner endast fångar in en del av de människor som söker hjälp för sitt beroende eller, vilket inte är ovanligt att de själva kallar det - missbruk.

Den som tar emot dem, som säger sig behöva hjälp att sluta med sina tabletter, finner också snart att definitionerna av beroende och missbruk är av mycket liten betydelse i det faktiska behandlingsarbetet. De förblir definitioner av begrepp och inte definitioner av människors lidande och behov.

Vi har i andra sammanhang diskuterat definitionernas betydelse (Jan Albinson, Lugnande medel, s. 20 ff) och ska inte gå närmare in på dem här, men vill framhålla att det finns ett begrepp som det kanske är viktigare att ta ställning till än något av de här nämnda och det är "hjälpbehov". Detta, menar vi, måste få definieras av den beroende själv och får inte, som mycket ofta sker idag, avvisas med hänvisning till att den intagna dosen är så låg att det inte kan föreligga något hjälpbehov. Så gott som dagligen mottar vi på Läkemedelsgruppen telefonsamtal eller brev, där människor berättar att deras värdjan om hjälp avvisats med, att den intagna dosen är så låg att den saknar betydelse. Det handlar här inte bara om avsaknaden av en definition, i detta fall av begreppet lågdosberoende, utan om ett förnekande av denna problematik överhuvudtaget. Detta är inte bara ett oskickligt och ovetenskapligt sätt att förhålla sig till högpotenta läkemedel, det är också ett djupt oetiskt sätt att förhålla sig till mänskligt lidande.

Här ser vi också ett av många exempel på, hur en åsikt, klädd i vetenskapens täckmantel, ställs emot den beroendes prövande erfarenheter, hur läkare och annan sjuk-

framkommer, att den genomsnittliga behandlingstiden för dem, då de söker kontakt med oss, är tio år. Den genomsnittliga behandlingstiden för dem som har en längre behandlingskontakt med gruppen har visat sig vara inte mindre än sexton år. Att risken för att utveckla ett beroende ökar med den tid man exponeras för en substans torde höra till de okontroversiella slutsatserna.

Den tredje faktorn har även den med förskrivningen att göra och handlar om informationen om bensodiazepinernas risker. Det hör verkligen till sällsyntheterna att människor har fått information om risk för beroendeutveckling och abstinens och att de utifrån detta givits möjlighet att själva ta ställning till behandlingen. Vid de undersökningar vi gjort bland klienterna har man genomgående ansett sig ha fått god eller relativt god information om de flesta läkemedel utom psykofarmaka. När det gäller psykofarmaka har man fått "lugnande besked" om att de inte är farliga. Vi kan förstärka den önskan om att inte oroa en redan orolig patient, men när denna omtanke får som konsekvens att patienten riskerar att få sitt liv slaget i spillror blir den inte acceptabel. Ännu mindre acceptabel blir den då det egna ansvaret för det inträffade avvisas och hela ansvaret läggs på den beroende människan själv.

Det kan synas som vi härmed vill lägga hela ansvaret på läkaren, men så är ingalunda fallet. Vi menar att de tidigare nämnda teoribildningarna och försöken till förklaring av beroendets ursprung är av stor vikt, men det är också viktigt att se det enkla, och det är av stor vikt att se att en del av ansvaret förblir vilande på läkarkåren. På precis samma sätt som varje professionell människa bär ett ansvar för de metoder och för de redskap hon brukar och för de konsekvenser som hennes handhavande av dessa leder till.

Andra faktorer som är nödvändiga att lyfta fram är det vi, i brist på bättre, skulle kunna kalla "resursbrist" samt kulturella faktorer.

Med det första syftar vi främst på det förhållandet att den överväldigande majoriteten av våra klienter faktiskt fått medlen vid krisreaktioner. Att man överhuvudtaget sökt sig till läkare med dessa reaktioner torde bland annat ha sin grund i att många av de sociala skyddsnet som ett tidigare samhälle innehöll har försvunnit. Man brukar ibland skämtsamt säga, att vitrockarna tagit svartrockarnas plats, men vitrockarna har nog tvingsats ta även anhörigas, släktingars och vänners plats. I och med det har de kommit att få möta många problem av utvecklingsmässig, existentiell, ekonomisk och social natur utan att ha någon egentlig utbildning för detta, men framför allt utan att ha den närhet till den hjälpsökande, som kanske i sig skulle kunna hjälpa honom eller henne genom krisen. Vad läkaren står inför i dessa fall är dels en lidande människa dels sin egen skyldighet att lindra människligt lidande. Han får då lindra detta lidande med de medel som han ser står till förfogande och för läkaren är dessa antingen undersökning eller medicinering.

När det gäller den kulturella faktorn är den intimt förknippad med ovan nämnda förhållanden och vad vi i första hand vill peka på är de klart uttalade krav som vi idag har på effektivitet och produktivitet. Dessa krav gäller lika för läkaren och patienten och de är båda eniga om att snabbast möjligt begränsa effekterna av den effektivitetsminskning som en krisreaktion ofelbart innebär. I de flesta delar av vårt land vore det helt realistiskt att en läkare att hänvisa till krissamtal då krisjour och terapeuter vanligen helt enkelt inte finns. Möjligen bortser läkaren här från sig själv och övrig sjukvårdspersonal som resurs, men det återkommer vi till under fråga sju.

Sammanfattningsvis vill vi alltså säga att de faktorer som måste iaktas för att första utvecklingen av beroende/missbruk inte bara kan sökas hos den beroende och inte heller hos förskrivaren utan också i den kultur vi skapat oss och där industrin med stor känslighet utnyttjar vår gemensamma önskan om snabb lindring i sin marknadsföring av bensodiazepinerna.

## 7.

Fråga sju, om "alternativa läkemedel och behandlingsmetoder" är för trång. Att ersätta bensodiazepiner så som de huvudsakligen används idag, är inte primärt en fråga om att finna andra läkemedel, inte ens en fråga om att finna andra behandlingsformer. Det väsentligaste är att utveckla kunskaperna om bemötandet av människor i kris. Vad vi menar är inte att tillskapa nya resurser i form av krismottagningar utan att göra befintliga resurser brukbara.

Den första resursen är läkaren själv. Hans eller hennes förmåga att förstå sin patient och hennes reaktioner är av avgörande betydelse för det vidare landandet. Förstår läkaren att de symtom patienten bär från visserligen innebär ett lidande, men är en naturlig reaktion som ska ha sin plats i en människas liv, så blir risken för en medicinering av reaktionen mindre. Därmed undviker läkaren också den sjukdoms- eller inkompetensförklaring av patienten som receptet ofta innebär. Att inte skriva ut ett recept på lugnande eller sömngivande medel, är att visa att man tilltro sin patient såväl styrka som förmåga att ta sig igenom krisen.

För att detta ska vara genomförbart krävs naturligtvis att man redan i läkarutbildningen får grundläggande kunskaper i krisbemötande och också får lära sig avsevärt mycket mer om den lidande kraft som finns i läkarens omtanke och deltagande. Annorlunda uttryckt, att läkare får ett bättre självförtroende och en större tilltro till sig själva som medmänniskor.

Den andra resurs som finns är övrig sjukvårdspersonal eller överhuvudtaget de människor som möter patienten i hennes kris, vare sig detta sker på en privatläkarmottagning eller på ett sjukhus. Även här torde relativt små utbildningsinsatser samt diskussioner om bemötande utifrån personalens alldeles personliga erfarenheter kunna ge mycket stora effekter.

Tillgängligheten av denna form av krisbehandling är lika god som sjukvårdens tillgänglighet överhuvudtaget. Riskerna obefintliga.

## 8.

När det gäller behandlingsmodeller för människor med läkemedelsberoende, kan vi bara konstatera att dessa är fullständigt otillräckliga till och med i Stockholm där flera enheter är verksamma på området. Att situationen ute i landet är ännu värre ger våra telefoner dagliga besked om. Vårt att notera är att det på många håll sägs att man har avgiftning och hjälp för läkemedelsberoende, men de beroende finner sig alltför ofta förnedade, illa behandlade och utsatta för såväl okunnighet som ignorerans och intolerans. Det är, menar vi just denna typ av förhållningssätt som ligger bakom ropen på tvångsåtgärder, sekreessgenombrott och felaktiga slutsatser om läkemedelsberoendes bristande behandlingsmotivation. Den hjälpsökande människan kan inte alltid, ens i sin yttersta nöd, avstå från sin människovärde, från rätten att bli respekterad. Tyvärr visar vår erfarenhet att hon då löper risken att detta vänds emot henne och får

beteckningar som "bristande sjukdomsinsikt", "omotiverad" och annat som förskjuter skulden och ansvaret från den som betecknar.

Utän respekt, ödmjukhet och beredvillighet att dela den hjälpsökandes villkor och kunskaper kan ingen behandling av läkemedelsberoende lyckas.

Som torde framgått ovan menar vi, att inte heller någon enskild modell - libriumnedtrappningar, farmakologisk behandling, psykodynamisk terapi, kognitiv terapi, beteendemodifikation osv - är lösningen på problemet. Det är riktigt att var och en av dessa modeller kommer att hjälpa någon, men vill man göra något åt problemet psykofarmakoberoende i stort är öppenhet och respekt avsevärt verksammare medel än varje enskild behandlingsmodell. Om detta vittnar vår egen snart sjuuttonåriga verksamhet mycket väl.

9. Det behövs definitivt förändringar i användandet/förskrivandet av lugnande medel. Ska de högpotenta och riskfyllda bensodiazepinerna finnas kvar måste de användas med avsevärt mycket större omdöme än vad som hittills varit fallet.

Det väsentligaste för att åstadkomma de erforderliga förändringarna är inte centrala påbud och pekpinar om minsta möjliga förpackning och kortast möjliga behandlingstid. Det centrala är att ta vara på det goda omdöme som de flesta läkare redan har. Det som saknas är kunskaper om medlen och deras effekter och risker, om alternativ och då inte minst de ickefarmakologiska. Där saknas också kunskaper om krisbemötande, om betydelsen av respekt och deltagande. Där saknas självförtroende hos den enskilde läkaren. Där saknas tilltro till läkarens förmåga att utifrån dessa kunskaper använda sitt eget omdöme på bästa sätt.

En skissartad överblick gällande de olika aktörerna i bensodiazepinfrågan skulle kunna se ut som följer.

1. Industrin måste åläggas ett större ansvar för att tillgodose rättmätiga behov av kunskap även om de negativa effekterna av de läkemedel de saluför. Industrin måste också åläggas en avsevärt mycket större återhållsamhet i marknadsföringen av sina produkter.
2. Tillsynsmyndigheten, Läkemedelsverket, måste åläggas bland annat långtidsuppföljningar av nya substansers effekter vid förskrivning i öppenvård och till olika patientkategorier. Likaså måste gamla substanser, där misstanke finns om problematiska effekter, följas upp på ett mer problemlorienterat sätt än som sker idag. De kunskaper som vinnas på dessa och andra vis måste kontinuerligt föras ut till läkarkåren via de kanaler som är tillgängliga. Här borde verket också undersöka hur deras information når fram och om det kan krävas förändringar i informationssystemet. Läkemedelsverket borde också söka mer kunskap från en hittills nästan helt outnyttjad källa, nämligen patienterna själva. Vi har tidigare föreslagit t ex att patienten ska ha möjlighet att själv rapportera biverkningar till ett biverkningsregister.
3. Tillsynsmyndigheten, Socialstyrelsen, måste åläggas (och naturligtvis beredas ekonomiska möjligheter) att sprida sin information i viktiga frågor till alla som berörs av den. Att som nu överlåta åt den enskilde läkaren att inhanda t ex de allmänna råden om beroendeframkallande psykofarmaka är helt oacceptabelt när det gäller ett problem av en dignitet som detta.

4. Läkaren måste beredas möjlighet att genom ovan nämnda informationer få använda sitt eget omdöme. Helt klart torde också vara att läkaren i större utsträckning än nu borde ha möjligheter att testa sitt omdöme tillsammans med kolleger och inte bara känna sig påpassad och kritiserad av centrala myndigheter, massmedia och kolleger av annan upplåtning. Läkaren borde också få stöd i att inte vara riktigt så snabb med sin sjukdomsdiagnos och ännu något senfärdigare med sitt receptblock just vid psykiska reaktioner.
5. Patienten måste beredas möjligheter att själv ta ställning till fördelar och risker med en behandling, dels genom god information om behandlingen som sådan samt om alternativ till denna. Här borde
6. apoteken tillåtas fylla en avsevärt mycket större roll än de gör idag. En större del av informationsansvaret borde direkt hänvisas till apotekens mindre stressande miljö. Vi har idag möjligheter, att genom lätthanterliga dataterminaler, låta den enskilda människan ta del av mängder av information rörande t ex ett läkemedel, effekter, interaktioner, eventuella abstinsenser med mera. Sådana terminaler skulle kunna finnas på apotek där dessutom kunniga personer skulle kunna hjälpa till med förståelsen av den tillgängliga informationen.

### Avslutningsvis

Vi tror oss inte vara i besittning av Sanningen om bensodiazepinerna eller av *Den slutgiltiga lösningen* på de problem de skapar, men vi kan inte bortse från att vi verkat just inom detta område sedan 1975 och att vi, sett ur de hjälpsökandes perspektiv, gjort det med stor framgång, även om åran för denna framgång får tillskrivas den enskilda kämpande människan.

Vi har lärt oss att vi ännu, efter dessa snart sju ton år, inte har en enkel och färdig lösning, inte ens en enkel och färdig metod. Vi har lärt oss att det inte behövs, om vi kan para vår kunskap med klientens erfarenhet och i ömsesidig respekt göra sällskap på vägen mot frihet från tabletterna. Vi har lärt oss att det inte är lätt, bland annat därför att vi själva så lätt känner oss hjälplösa och vilna om vi inte kan luta oss mot en aldeles bestämd förklaringsmodell. Vi har lärt oss att denna hjälplöshet och vilshenhet inte är farlig.

Även om det kan synas en smula besvärligt har vi också funnit att de ovan nämnda aktörerna i bensodiazepinfrågan var för sig är tämligen ointressant, om vi inte sätter i dem i det kulturella sammanhang där vi nu finns. Ingen av aktörerna är fristående från någon annan, men ingen är heller fristående från de mönster där snabbhet, effektivitet, självkontroll, resursresonemang med mera har en så framträdande plats som hos oss idag och där då krisreaktioner passar så innerligt illa. Ingen överhuvudtaget är fri från ansvar för dessa kulturella mönster, de är en gemensam skapelse där vi bär ett gemensamt ansvar. Därmed är de också möjliga för oss att, gemensamt, omskapa.

Stockholm 1 oktober 1991

För Läkemedelsgruppen vid RFHL-Stockholmsavdelningen

Jan Albinson

# Bensodiazepinernas effekter på psykiska sjukdomar, kort- och långtidseffekter.

**Christer Allgulander**

docent, överläkare

Institutionen för psykiatri

M57 Huddinge sjukhus

141 86 Huddinge

## SYFTE

Syftet med denna översikt är att sammanfatta de vetenskapliga studier som dokumenterar nyttan av bensodiazepiner vid psykisk sjukdom. Den berör historik, verkningsmekanismer, kliniska prövningar och fältstudier. Så kallat lägdosberoende diskuteras.

## VERKNINGSMEKANISM

Bensodiazepinerna verkar på GABA<sub>A</sub> receptorer i CNS, huvudsakligen av typ I, vilka anses vara mekanismen för de kända ångstdämpande, kramplösande, muskelavslappande och sövande effekterna (Drugan & Holmes 1991, Zorumski & Isenberg 1991). Någon kroppsegen substans (agonist) har inte påvisats, däremot en hämmande naturlig peptid (invers agonist DBI: diazepam-binding inhibitor). Utöver GABA anses andra signalämnen också bidra till det patofysiologiska underlaget för ångest: noradrenalin, serotonin, olika peptider och hormoner. Nya läkemedel med specifika verkningsmekanismer prövas enligt dessa hypoteser. Med samma metodik som vid schizofreni och affektiv sjukdom försöker man genom att provocera eller lindra ångest med olika substanser förstå underlaget för sjuklig ångest. Att kunna skilja sjuklig ångest från ångest som en naturlig känsla har därmed avgörande betydelse.

## HISTORIK

1955 letade läkemedelsföretaget Hoffmann-La Roche efter substanser med lugnande effekt. Klorpromazins palliativa effekt på psykotiska symtom inspirerade. Leo H. Sternbach, som hade experimenterat med benzofenoner på 1930-talet i Krakow, hittade vid en städning i laboratoriet ett sådant derivat, som sedermera nådde patienterna 1960 under namnet Librium. Tjugofem år senare fanns 36 bensodiazepiner i kliniskt bruk, och fn finns elva registrerade i Sverige.

Även om både bruket och missbruket av lugnande medel hade börjat öka redan efter andra världskriget vågade man med bensodiazepinerna på 1960-talet behandla patienter på betydligt vidare indikationer, eftersom toxiciteten verkade försumbar. Sedan början av 1800-talet hade man varit hänvisad till giftigare medel för behandling av ångest och sömnstörning, framförallt barbiturater. Marknadsföringen av Valium och Librium var också genomträngande. Följden

i Sverige blev en ökning med 42 procent under en femårsperiod av antalet förskrivna tabletter lugnande medel och sömnmedel efter att Valium introducerades 1965.

## KORTTIDSSTUDIER AV EFFEKTEN PÅ ÅNGEST, NEDSTÄMDHET OCH PSYKOTISKA SYMTOM

I nära hundralet okontrollerade studier under 1960-talet rapporterades 68-78 procent av neurotiska patienter bli förbättrade av bensodiazepinbehandling, och 64-69 procent av psykotiska (Greenblatt & Shader 1974). Några säkerställda skillnader mellan olika bensodiazepiner i anxiolytisk effekt påvisades inte (Rickels & Schweizer 1987). Behandlingen hade större chans att lyckas om patienten var följsam, om läkaren var vänlig, om båda trodde att medicinen hjälpte, och om symtomen lindrades inom et vecka (Rickels 1978, Shapiro et al 1983).

I en översikt av kontrollerade studier publicerade på engelska före 1974 (Greenblatt & Shader 1974) av patienter med psykisk ångest framkom följande:

Preparat	Effekt jämfört med placebo (antal studier)		
	Tydlig	Svag	Ingen skillnad
Kloridiazepoxid	17	14	8
Diazepam	12	11	3
Oxazepam	7	3	2
Övriga	10	4	2

Effektvariabler var dels globala läkarbedömningar, dels självskattningar av ångestsymtom.

Utifrån ett mindre antal studier drog dessa författare också slutsatsen att bensodiazepinerna var överlägsna andra anxiolytika (barbiturater, meprobanat och hydroxyzin) i effekt och säkerhet.

I en annan metodkritisk översikt av 78 placebo-kontrollerade studier med kloridiazepoxid, diazepam, oxazepam och clorazepat visades att endast två studier använde diagnoskriterier istället för symtomkriterier för att ta in patienter i studien. Flertalet saknade uppgift om washout-period, och endast 27 använde tillförlitliga skattningsskalor

(Solomon & Hart 1978). Sju studier saknade uppgift om dosering. Tjugosex hade minst fyra veckors behandlingstid, och lika många hade tillräckligt stora patientgrupper kvar hela behandlingstiden. Författarna ansåg trots dessa brister att bensodiazepinerna var effektiva, men de efterlyste bättre metodik.

Ett ambitiöst försök att förbättra metodiken gjordes med the Cross-National Collaborative Panic Study (Klerman 1988). Utifrån ett expertmöte 1982 drogs linjerna upp för två studier. Den första omfattade 526 patienter med paniksyndrom vid åtta centra, vilka inledde behandling med alprazolam eller placebo i åtta veckor. Av de som fullföljde fyra veckors behandling förbättrades 82 procent med alprazolam och 43 procent med placebo (Ballenger et al 1988). Emellertid var bortfallet större i placebo-gruppen, vilket ledde till en diskussion om vilka slutsatser som kunde dras (Marks et al 1989). Den andra studien genomfördes i 12 länder med 1168 patienter med paniksyndrom, som behandlades med alprazolam 6 mg (max 10 mg), imipramin 150 mg (max 250 mg) eller placebo i åtta veckor (Cross-National Collaborative Panic Study in press). Då var 83 procent av alprazolam-behandlade, 70 procent av imipramin-behandlade och 56 procent av placebo-behandlade patienter kvar i studien. Om alla patienter som fullföljt minst tre veckors behandling togs med i analysen (end-point analysis) blev 70 procent av de aktiva grupperna fria från panik och 50 procent av placebogruppen. Dessa effekter var oberoende av förekomsten av samtidiga depressiva symptom (Deltito et al 1991). Alprazolam verkade snabbare (1-2 veckor) medan inga skillnader mellan de aktiva preparaten sågs efter åtta veckor. Däremot visade självskattningar en bättre effekt med imipramin efter åtta veckor. Kvarvarande biverkningar var sedermera i 29 procent av alprazolamgruppen jämfört med tio procent i imipramingruppen, men bortfall under studien pga biverkningar var vanligast i imipramingruppen. Författarna påpekar att den specifika effekten av att delta i ett intensivt behandlingsprojekt (omhändertagande, noggrann utredning, täta besök och intervjuer) är gynnsam för samtliga patienter, och tenderar att reducera skillnaden mellan aktivt medel och placebo. I vardaglig klinisk verksamhet är troligen den relativa effekten av läkemedel större. Slutligen påpekas att det fortfarande är oklart hur länge behandlingen bör ges, på samma sätt som det rådde oklarhet rörande antidepressiv behandling för tjuo år sedan.

En annan bensodiazepin, clonazepam, hade likvärdig effekt med alprazolam i en studie av 72 patienter med paniksyndrom under sex veckor (Tesar et al 1991). Översikter rörande dokumentationen för alprazolam och oxazepam har senare sammanfattat effekter och biverkningar av dessa preparat (Fawcett & Kravitz 1982, Dawson et al 1984, Ayd 1990).

### Meta-analyser och andra jämförelser

Tre meta-analyser av 132 kontrollerade studier av symptom-effekter vid ångesttillstånd har redovisats av en australiensisk grupp (The Quality Assurance Project 1985, Andrews 1990, Mattick et al 1990). Den mest bestående effekten vid paniksyndrom/agorafobi uppkom med en kombination av imipramin och exponering. Med bensodiazepiner kunde man fördubbla effekten av ett specifikt omhändertagande (placebo):

Behandling	Effekt storlek (ES)
Omhändertagandet - ospecifik effekt	0,75
<b>Generaliserad ångest/ångestneuros</b>	
Kognitiv terapi	1,40
Beteendeterapi	0,98
Bensodiazepiner	1,43
Tricykliska antidepressiva	1,27
Andra anxiolytika	1,39
Barbiturater	1,13
Antipsykosmedel	1,08
Beta-receptorblockerare	0,99
<b>Paniksyndrom/agorafobi</b>	
Exponering	1,13
Antidepressiva	0,94
<b>Social fobi</b>	
Kognitiv terapi	1,52

Även underliggande personlighetsdrag som kan ge en ångestbenägenhet (neurotiskt beteende, negativism och överkänslighet) har visat sig kunna modifieras med psykologiska metoder i en meta-analys av 63 studier 1970-1986 (Jorm 1989). Kognitiv terapi hade störst effekt 1,25, följt av desensibilisering/ exponering 0,62, placebo 0,46 och avslappning 0,43. Evidens för effekt av kognitiv terapi vid ångestsyndrom rapporterades också från en randomiserad studie av typiska patienter av Tyrer et al (1988), och av Salkovskis et al (1991).

Bensodiazepiner gav en snabbare effekt och färre initiala biverkningar än tricykliska antidepressiva, och färre patienter avbröt behandlingen (13 procent på bensodiazepiner resp. 25 procent på imipramin och 36 procent på placebo) i en översikt av kontrollerade jämförelser (Balestrieri et al 1989).

Flera studier av bensodiazepiner som adjuvans vid samtaltterapi talade för att de gjorde nytta i sådana fall där svår ångest hindrade förmågan att lära sig konfliktlösning och utveckla stress-tolerans. Möjligen kunde de även underlätta fobiträning (Greenblatt & Shader 1974, Uhlenhuth 1983, Wardle 1990).

Eftersom såväl specifika psykologiska som medicinska behandlingar som kombinationer av dessa har effekter vid ångestsyndrom som kan fördubbla den ospecifika effekten av omhändertagandet, vore det gynnsamt för patienten att kunna välja, och att dennes kostnader hölls någorlunda lika.

### Andra psykiatriska indikationer

Beträffande patienter med både ångest och nedstämdhet kunde ibland ingen skillnad påvisas mellan antidepressiva medel och bensodiazepiner (Greenblatt & Shader 1974). Vid egentlig depression sågs också en anxiolytisk men ej antidepressiv effekt (Schatzberg & Cole 1978, Laws et al 1990, Schatzberg & Posener 1991).

Vissa patienter med schizofreni hade nytta av bensodiazepiner som adjuvans till neuroleptika för att reducera psykomotorisk oro och hörselhallucinationer, och möjligen



även vanföreställningar och tankestörningar (Lingjaerde 1983, Thelander 1990, Wolkowitz & Pickar 1991).

Lorazepam hade god effekt för att dämpa akuta maniska symtom (Bradwejn et al 1990, Salzman et al 1990). Lorazepam och diazepam kunde också bryta katatoniska tillstånd (Menza & Harris 1989). Vidare rapporteras goda erfarenheter av bensodiazepiner från enheter för psykiatrisk intensivvård och enheter för särskilt vårdkrävande (Richard Tuck och Jeanne Ahlberg personligt meddelande 1992). Genom att lägga till bensodiazepiner istället för att höja doseringen av neuroleptika för patienter med akut psykotisk ångest eller med explosiva personlighetsdrag märkte man färre incidenter och en möjliggörande atmosfär på dessa specialenheter (Garza-Trevino et al 1989). Även vid en av världens största rättspsykiatriska enheter i Kalifornien används en sådan kombination i rutinvården (Lars Lidberg personligt meddelande 1992).

Akut alkoholabstinens behandlas farmakologiskt med bensodiazepiner (Liskow & Goodwin 1987). I jämförelse med beta-receptor-blockerare, antidepressiva, hydroxyzin och antipsykosmedel är effekten och säkerheten störst (Schuckit 1989). Chlormethiazole (Heminevrin) har också en dokumenterad plats i terapin (Majumdar 1991).

### Sömnstörning

Detta ämne berörs i korthet, eftersom det endast delvis omfattas av syftet med detta arbete.

Jämfört med dokumentationen rörande anxiolytisk effekt ter sig litteraturen om den hypnotiska effekten svårgräpbar. Den amerikanska hälsovårdsministern tillsatte förra året en kommission för att stimulera forskning och utbildning rörande sömnstörningar. Sömnstörning är subjektiv, och bra mätmetoder saknas. Intervju-undersökningar i befolkningen visar samband mellan sömnstörning och psykiatriska diagnoser, särskilt depression och ångestsyndrom (Tan et al 1984, Vollrath et al 1989, Angst et al 1989, Ford & Kamerow 1990). Ett samband har rapporterats mellan sömnnapné och nattliga panikattacker (Edlund et al 1991). Fältstudier visar att en bråkdel av svårt sömnstörda behandlas med sömnmedel, trots att sömnstörning är en oberoende riskfaktor för tidig död i samma storleksordning som diabetes, hjärtsjukdom och högt blodtryck (Kripke et al 1979, Lugaresi et al 1983, Mellinger et al 1985). Det genetiska bidraget till sömnstörning uppgår till en tredjedel (Heath et al 1990). Ömvänt markerar god sömn hälsa (Vitiello et al 1990, Hyppää et al 1991).

Minst två tredjedelar av förskrivna bensodiazepindoser i Sverige används för att förbättra sömnen. Verkningsmekanismerna och användningsområdena har sammanfattats (Greenblatt et al 1988, Gillin 1990), liksom litteraturen rörande utsättnings-symtom (Gillin 1989). Ett antal arbeten rör triazolam (Pakes et al 1981, Greenblatt et al 1987, Martin 1990). En översikt finns också rörande flunitrazepam (Mattila & Lami 1980).

Jämförande studier av nyttan av bensodiazepiner till nättan, sederande antidepressiva, antihistaminer och psykologiska metoder på representativa patientmaterial saknas i stort sett. Det finns därmed inget bra beslutsunderlag. Den omedelbara effekten, den breda säkerhetsmarginalen och frånvaro av interaktion med de flesta andra läkemedel

talar för bensodiazepiner, särskilt hos patienter som inte sover pga svår kroppssjukdom, eller vas sömnstörning är sekundär till ångestsyndrom (Scarone et al 1987, Post et al 1991, Borbely et al 1991). Bibeålen effekt av ex. nitrazepam kan förväntas i flera veckor (Oswald et al 1982). Vid framträdande nedstämdhet kan istället ex. trimipramin prövas, medan neuroleptika förbehålls psykotiska patienter (Socialstyrelsen 1988, Hetta 1991). För att minimera underhållsbehandling, som ev. kan inducera en ond cirkel av iatrogen sömnstörning, bör orsaken till sömnstörning identifieras, och indikationen omprövas regebundet.

Paradoxa reaktioner, morgonångest och minnesrubbingar har uppmärksamats för flen bensodiazepiner, men massmedias intresse har under senare tid fokuserats på triazolam. Detaljerade jämförelser med andra preparat ger dock inte vid handen att triazolam skiljer sig från andra hypnotiska bensodiazepiner, eftersom reaktionerna är dosberoende (Gillin 1991). Reaktionerna är inte heller specifika för bensodiazepiner, de finns beskrivna för andra psykofarmaka. Mer forskning behövs för att kunna sätta vikter på dessa biverkningar, och för att identifiera patienter som löper större risk än andra, betydelsen av samtidig alkoholpåverkan, trötthet och underliggande diagnos.

### UNDERHÅLLSBEHANDLING

Långtidseffekter av ångestbehandling är sparsamt dokumenterade, och kan ej heller värderas gentemot naturlörlöppet, eftersom detta också är dåligt dokumenterat (Krieg et al 1987, Katon 1989, Pollack et al 1990, Prien 1990, Davidson 1990, Allgulander 1990). Utsättningsstudier visar dock flera likheter med depressionsbehandling; ca hälften av patienterna har återkommande perioder av försämring. En komplicerad studiedesign, med omväxlande placebo och aktivt läkemedel under flera månader, skulle ge robustare kunskap om nyttan av underhållsbehandling (Prien 1990, Burrows 1990). En annan önskvärd studiedesign vore en randomiserad studie i 6-9 månader som jämförde flera behandlingar med ett brett urval av mätinstrument innefattande livskvalitet, självmorlsbeteende och arbetsförmåga, inte bara symptomreduktion (Greenhouse et al 1991). Bekräftande studier av oberoende centra är också värdefulla (Goldberg 1987).

Rickels och medarbetare har publicerat flera studier för att belysa nytta och risker med längre behandlingar. Han har undersökt dels vanliga patienter bland praktiker i Philadelphia, dels symptomatiska frivilliga, som rekryterats med annonser i dagspressen. Hur stor andel av dessa ångestpatienter i primärvården hade i självskattningsnytt av behandling (Prien 1978) Rickels et al (1978) fann bland 68 patienter i Philadelphia att 43 procent blev besvärsfria inom fyra veckor, 31 procent förbättrades medan 26 procent inte förbättrades, vilket var signifikant bättre än för 53 placebobehandlade. De flesta av 133 diazepam-behandlade patienter som hade en ihållande förbättring kände sig bättre redan inom en vecka (Downing & Rickels 1982). Efter sex månaders behandling, utan att någon höjde dosen, medan flera sänkte den, återfick 63-81 procent av dessa sina symptom inom 4-12 månader när behandlingen avbröts (Rickels et al 1981, 1986). De flesta hade samma symptom som förut, som gick ut över livsföringen och föranledde förnyad medicinering eller samtalsterapi.

Av intresse är också att hälften av de patienter med kronisk ångest som förbättrades under en sex veckors

behandling med diazepam förblev symtomfria i flera månader när man istället gav placebo. Detta talar för att intermittent behandling kan vara tillräcklig även i svåra fall (Rickels et al 1983).

En par tidigare studier med tveksam metodik visade att de flesta patienter som underhållsbehandlades med diazepam för spastiska tillstånd eller ångest hade långvarig nytta (Bowden & Fisher 1980, Hollister et al 1981). De svåraste symptomen reducerades under en fyra månaders behandling med alprazolam eller lorazepam jämfört med placebo i en kontrollerad studie av 200 patienter (Cohn & Wilcox 1984). Liknande resultat rapporterades med ketazolam och diazepam; bibehållen effekt under sex månader (Fabre et al 1981).

### FÄLT-STUDIER

Dessa studier redovisas eftersom de belyser i vilken grad de kontrollerade resultaten står sig bland patienter som inte valts ut enligt strikta kriterier.

Bland 657 läkare i Tyskland bedömde 75 procent av dessa att vårdutnyttjandet skulle öka om anxiolytika inte kunde förskrivas, t ex mer (kostsam) psykoterapi och institutionalisering (Contest 1974). Vidare ansåg 51 procent av läkarna att patienterna skulle öka sin alkoholkonsumtion, och 37 procent även andra missbruksmedel.

I en brittisk enkätundersökning av 183 individer i befolkningen, varav 103 behandlades med anxiolytika, de flesta under längre tid än fem år, angav endast sju procent ingen nytta, och 42 procent inga biverkningar (Murray 1981). Nitiofyra procent uppgav att de skulle ha svårt klara sig utan behandlingen, eller inte klara sig alls; tolv procent uppgav att de skulle börja dricka alkohol istället. Behandlingen gjorde det möjligt att resa, gå på affärer, vara bland folk, sköta hem, familj och arbete. Av de som försökt sluta hade 82 procent måst återuppta behandlingen inom några veckor. En parallell grupp med 78 fd anxiolytika-behandlade hade mer invalidiserande symptom.

För att mäta effekter på livskvalitet intervjuades 367 diazepam-behandlade patienter under sex månader och jämfördes med 308 obehandlade (Caplan et al 1985). Studien gav magra resultat överhuvudtaget, fast det fanns en tendens till underdosering, och till reducerad alkoholkonsumtion i samband med diazepam.

Bland 196 krigsveteraner i Boston som underhållsbehandlades med diazepam rapporterades 93 återfall, 19 nya symptom, och 46 inga symptom vid utsättningsförsök (Haskell et al 1986). Dosökningar fanns hos de med högre alkoholkonsumtion.

Bland 135 apotekslunder i Innsbruck som lämnade in bensodiazepin-recept uppgav 90 procent att de inte kunde klara sig utan behandlingen, en tredjedel hade försökt sluta, och 5-10 procent hade upplevt utsättningsymtom (Barnas et al 1988).

Bland patienter med ångestsyndrom och depression som förstagångbehandlades med bensodiazepiner i Minneapolis förekom inget missbruk och endast ett par dosökningar för att få symptomlindring (Garvey & Tollefson 1986).

Sex av sextio primärvårdspatienter i Australien som fick bensodiazepiner för första gången behandlades fortfarande efter sex månader, utan något fall av dosökning (Mant et al 1988).

I journalgranskningar av 2 719 patienter i New York i psykiatrisk och ortopedisk öppen vård hittades inget fall av upptäckt missbruk av bensodiazepiner (Rifkin et al 1989).

Medelst annonsering i dagspressen rekryterades 312 patienter som underhållsbehandlades med alprazolam, och fick besvara en enkät (Sellers et al 1991). De flesta uppgav att de tog mindre än 1 mg per dag, och endast 20 procent uppgav mer än 2,5 mg per dag. De flesta hade behandlats mer än ett år, mestadels för ångest, panikattacker, depressivitet och sömnstörning. Tre fjärdedelar av de som deltog uppgav bibehållen nytta under hela tiden.

inga allvariga biverkningar noterades bland 10 895 alprazolam-behandlade patienter i Storbritannien i en enkät omfattande 127 803 recept 1983-1984, avsedd att fånga upp biverkningar som är vanligare än 1 på 3000 (Edwards et al 1991). Svar från 49 procent av förskrivande läkare kunde användas. Uppgifter saknas om huruvida patienterna verkligen tog medicinen.

### Den stora målgruppen

I samtliga studier i allmänna befolkningsurval, med enkäter, intervjuer, receptanalys och registerdata, har samband påvisats mellan regelbunden behandling med psykofarmaka, särskilt anxiolytika-sömnmedel, och stigande ålder, långvarig kroppssjukdom och psykiska symptom, ibland också diagnoser. I nordiska studier har dessa samband mellan psykofarmakabehandling och sjuklighet påvisats, med en låg frekvens påvisbart missbruk (Boethius & Westerholm 1976, 1977, Nielsen et al 1980, Hällström 1981, Partinen et al 1983, Riska & Klaukka 1984, Westerling 1984, Allgulander et al 1989, 1990, 1991).

Europeiska och amerikanska studier bekräftar dessa förhållanden (Kahn 1981, Murray et al 1982, Mellinger et al 1984, Crutchfield & Gove 1984, Ware et al 1984, Wells et al 1985, Siciliani et al 1985, Cottler 1987, Rodrigo et al 1988, Wells et al 1988a, 1988b, Catalan et al 1988, Zimmermann-Tansella et al 1988, Dunbar et al 1988, Bellantuono et al 1989, Fichter et al 1989, Ashton & Goding 1989).

Den största målgruppen för bensodiazepin-behandling utmärks alltså av långvarig psykisk och kroppslig sjuklighet. Patienter i primärvården med hjärtsjukdom, cancer, högt blodtryck, magår och ledsjukdom har ofta samtidig ångest och sömnstörning, och behandlas följaktligen ofta med anxiolytika och sömnmedel (Williams 1978, Wells et al 1988). Formella psykiatriska diagnoser ställs dock sällan, vilket är beklagligt eftersom indikationerna skulle bli tydligare (von Knorring 1973, Catalan et al 1988, Wilmlink et al 1989, Ormel et al 1991). Samma brist på god diagnostik av kroppssjukdomar ses bland psykiatriska patienter (Koranyi 1979, Ananth 1984).

Tidiga studier visade bättre blodtrycks kontroll, bättre hjärtfunktion, lindring av funktionella mag-tarmsymtom, minskad magsaft-sekretion vid magår och lindring av klåda vid allergier med bensodiazepinbehandling (Greenblatt &

Shader 1974, Lasagna 1978). Särskilt för hjärtsjukdomar är det av intresse om bensodiazepinbehandling kan reducera mortaliteten; såväl experimentella som epidemiologiska studier talar för detta (Hunninghake et al 1981, Fontaine & Boisvert 1982, Sims & Prior 1982, Wheatley 1982, Kahn et al 1987, Haines et al 1987, Stern & Tesar 1988, Hoehn-Saric & McLeod 1988, Hoehn-Saric et al 1989, Berkowitz et al 1988, Tapp et al 1989, Yeragani et al 1990, Hayward et al 1990, Cameron et al 1990).

Uppenbarligen behövs interventionsstudier i primärvården av patienter med samtidig kroppssjukdom och psykiska symtom som går ut över livskvaliteten, innefattande såväl behandling med anxiolytika/sömnmedel som med kognitiva metoder. Sådana studier bör inte bara skatta symtom, utan också förbättrad anpassning, och ev. gynnsamma effekter på socialt nätverk och relationer.

### Varför behandlas män så sällan?

Kvinnligt kön medför en nästan fördubblad relativ "risk" för psykofarmakabehandling, även i närvaro av en professionell psykiatrisk diagnos (Bellantuono et al 1989, Blankfield 1989, Allgulander 1990). Man kan spekulera både i sociala och medicinska/genetiska förklaringar till könsskillnaden (Earls 1987, Nasrallah & Wilcox 1989). Man kan fråga sig om manligt kön ökar risken för underbehandling vid sjuklig ångest och sömnstörning på grund av attityder rörande manlighet mm. En differentierad behandling av män och kvinnor saknas dock rörande högt blodtryck. Kvinnor med högt blodtryck behandlas efter samma riktlinjer som män, trots att det i stort sett saknas vetenskaplig dokumentation för detta (Anastos et al 1991).

### Alkoholmissbrukare

Fältsudier visar också att alkoholmissbruk förekommer bland de som regelbundet behandlas med psykofarmaka, samt att bensodiazepiner används för potentering av heroineffekter samt för självmedicinering av heroinabstinens (Ross et al 1988, Allgulander 1989, Navaratnam & Fong 1990). Man frågar sig om alkoholexponering kan framkalla ångestsyndrom och depression (Freund & Ballinger 1988, Schuckit & Monteiro 1988, George et al 1990). Emellertid saknas ett beslutsunderlag för underhållsbehandling vid alkoholism med anxiolytika/sömnmedel (Sinclair 1987, Liskow & Goodwin 1987, NIAAA 1990). Med tanke på de gigantiska kostnaderna för alkoholmissbruk är det förvånande att man inte undersökt den eventuella nyttan och risken med en sådan underhållsbehandling. Förklaringen torde ligga i rådande doktrin om att uppnå totalabstinens och drogfrihet. Metadon-behandling anses, å andra sidan, acceptabelt, och har effekter på heroinmissbruk (Ball & Ross 1991).

### UTSÄTTNING

Toleransutveckling och beteenderubbningar vid utsättning har rapporterats i djurförsök med bensodiazepiner (Woods et al 1987, Lader & File 1987, Nutt & Cowen 1987, Haefely 1989, File 1990, Martin et al 1990, Sloan et al 1991). Utsättningsymtom bland patienter efter terapeutisk dosering har rapporterats sedan 15 år (Covi et al 1973, Fruensgaard 1976, Kemper et al 1980, Schöpf 1981, Tyrer et al 1981, Petursson & Lader 1981, Mellor & Jain 1982, Schöpf 1983, Smith & Wesson 1983, Tyrer & Owen 1983, Olajide & Lader 1984, Fontaine et al 1984, Power et al 1985, Poser & Poser 1986, Busto et al 1986, Swinson et al 1987, Schmauss et al 1987, Filialp et al 1987,

Juergens & Morse 1988, Brenner et al 1988, Soyka et al 1988, Keshavan et al 1988, Noyes et al 1988, Roy-Byrne & Hommer 1988, Rickels et al 1988, Rapport & Cowington 1989, Schweizer et al 1989, Davidson 1990). Även ett mer utdraget förlopp med perceptuella störningar, nedstämdhet och muskelvärk har beskrivits i vissa fall (Higgitt et al 1990).

Malcolm Lader har varit den mest aktiva förespråkaren för begreppet lågdosberoende. Han anser att behandlingstiden bör begränsas med tanke på dessa risker och den tveksamma nyttan ("anti-emotional drugs, panacea or poison, opium of the masses") först till 4-6 och numera en månad (Lader & Petursson 1983, Chen & Lader 1990). Den brittiska psykiaterföreningen har också ställt sig bakom högst en månads behandling (Priest et al 1988), medan den amerikanska psykiaterföreningen sträckt sig till fyra månader (APA 1990), och Socialstyrelsens expertgrupp stannat vid tre (Allgulander et al 1988). I de råd för kvalitetssäkring som den amerikanska psykiaterföreningen utgav i december 1991 rekommenderas en omprövning av indikationen efter tre månader vid ångestdämpande behandling och efter två veckors behandling för sömnstörning (APA 1991).

Tyvärr finns felkällor i de ovan nämnda studierna (Edwards et al 1984, Rodrigo & Williams 1986, Swinson et al 1987, Noyes et al 1988, Uhlenhuth et al 1988, Kräupl Taylor 1989, Simon et al 1990). Selektionen av patienter har ofta skett genom media-budskap om läkemedlens farlighet, följt av erbjudanden om professionell behandling. Eftersom man kan förmoda att de som är nöjda med behandlingen inte söker sig till dessa avgiftningsprogram gäller rönen dem som inte haft nytta av behandlingen, eller som skrämts till avbrott. Den psykiatriska diagnostiken är grov eller saknas. Den kan ha betydelse för prognosen; vid en uppföljning av 62 fall som avgiftats i Philadelphia hade 14 depressioner, och 23 behövde antidepressiva läkemedel (Rickels et al 1986). Liknande har beskrivits av Golombok et al (1987). Av tio patienter blev tre så agorafoba att de inte kunde lämna hemmet (Higgitt et al 1987). Suicid har beskrivits under avgiftning (Ashton 1987 Allgulander et al 1984). I flera studier hoppar hälften av patienterna av i förtid.

Istället för terapeutisk dosering kan det röra sig om flerfaldigt ökade dagsdoser, som i det sk TUB-projektet i Stockholm, där männen i genomsnitt använt sex gånger och kvinnorna fyra gånger den terapeutiska dosen (Borg et al 1991). Detta överensstämmer med det drogsökande beteende som utmärker narkomani, vari man genom preparatkännedom och frikort utnyttjar flera läkares förtroende (Allgulander 1978, Allgulander et al 1987).

Prospektiva studier saknas överlag, vilka skulle medge en jämförelse med hur patienten mår när behandlingen inleddes. Utöver återkommande primär ångest eller sömnstörning (relapse) kan en förstärkning av dessa symtom ses (rebound), samt förväntningseffekter till följd av propaganda (nocebo). Dessutom kan det förekomma genuina farmakologiskt betingade utsättningsymtom, såsom är fallet med ett flertal andra läkemedelsgrupper (Allgulander et al 1988).

I avsaknad av prospektiva, placebo-kontrollerade studier med noggrann diagnostik, systematisk skattningar och multivariata statistiska metoder blir risknämaren svårbestämd. Den semantiska sammanblandningen i litteraturen av terapeutisk användning, lågdosberoende och narkomani har grumlat bilden (Jaffe 1990, Kräupl Taylor 1990). Utifrån tillgängliga data kan sägas att en tredjedel av

ett genomsnitt av patienterna upplever en distinkt, mild och övergående försämring när behandlingen avbröts abrupt. Dessa symptom kan kvantifieras och dokumenteras (Busto et al 1989, Tyrer et al 1990). Dessutom finns fallbeskrivningar av mer utdragna och invalidiserande tillstånd med nedstämdhet, muskelvärk, och förändrade sinnenstryck.

Karl Rickels har försökt beskriva utsättningsfenomen i flera studier. Symtom noterades t ex hos fem av 69 tidigare obehandlade fall och hos nio av 21 fall som behandlats längre än åtta månader (Rickels et al 1983). Ytterligare sju patienter hade övergående utsättningsymtom. I en annan studie påvisades en försämring i form av minst fem nya symptom vid abrupt utsättning efter sex månaders behandling med 15-60 mg clorazepat hos 27 av 40 patienter (Rickels et al 1988). Inga av dessa symptom bedömdes patognomna för ett farmakologiskt medierat utsättningsyndrom. Efter fyra veckors behandling med lägre doser (15-30 mg clorazepat eller 2-4 mg lorazepam dagligen) ökade symptomen övergående vid placebo-substitution hos 17 procent av clorazepat-gruppen och 25 procent av lorazepam-gruppen, medan 70 procent totalt inte hade någon ökning (Rickels et al 1988).

Patientfaktorer har också studerats av Rickels och medarbetare. I en första studie av 57 patienter som ville genomgå abrupt utsättning i öppen vård fick samtliga först en stabiliserings-period om tre veckor med 40 mg diazepam eller motsvarande diazepamekvivalenter per dag (Rickels et al 1990a). Därefter substituerades 47 med placebo dubbelblindt, medan tio fortsatte aktiv behandling. På grund av återkommande ångest muck återupptogs bensodiazepinbehandling inom en vecka av tolv av 21 patienter som förut haft kortverkande preparat och sju av 26 som haft långverkande. Bidragande till avbrotten var också högre tidigare doser, svårare psykisk störning och lägre utbildning.

I en andra studie gjordes en gradvis utsättning bland 63 långtidsbehandlade fall (5-40 mg diazepam per dag i minst ett år eller ekvivalenter) (Rickels et al 1990b). Endast 27 patienter kunde reducera dosen med 25 procent per vecka, varav 14 framgångsrikt (BZ-fria fem veckor efter utsättning). Bland övriga 36 patienter behövdes tillägg av antidepressiva eller sömnmiddel, och 20 av dessa befanns vara bensodiazepinfräa fem veckor senare, dvs drygt hälften av samtliga. Två patienter hade dock besvär i flera månader i form av tinnitus och perceptuella störningar. Någon skillnad påvisades ej i utsättningsymtom mellan de som behandlades med kortverkande resp. långverkande preparat. Bidragande till graden av utsättningsymtom var kvinnligt kön, neuroticism och alkoholkonsumtion vid studiens början.

Rickels et al (1991) rapporterade slutligen om hur det gick för 167 patienter som bedömdes inför ett utsättningsprogram. Av dessa deltog 86, medan 37 avböjde eller var för sjuka eller omotiverade, och 44 inte kunde följas upp (39 kunde ej påträffas och fem vägrade). Bland dem som ingick i utsättningsprogrammet hade flertalet ångestsyndrom, den genomsnittliga dagsdosen låg under 40 mg diazepam-ekvivalenter, och behandlingstiden var genomsnittligt 6-9 år; flertalet hade misslyckats sätta ut preparaten förut. Tre år senare behandlades 36 av de 86 patienterna med bensodiazepiner igen, varav 13 hade lyckats sluta helt när de deltog i programmet. Ingen hade ökat dosen med mer än 10 mg diazepam-ekvivalenter. Av de 50 som inte återupptagit bensodiazepinbehandlingen behandlades 20 med antidepressiva, samtalsterapi eller bådadera, dvs endast en

tredjedel av de som gick in i utsättningsprogrammet hade klarat sig utan någon behandling alls tre år senare.

Att personlighetsstörningar (passiva och beroende personlighetsdrag) kan öka risken för utsättningsymtom visades också i England (Clift 1972, Tyrer et al 1983, Tyrer 1989, Ashton et al 1990, Murphy & Tyrer 1991):

"... in an unselected population, significant withdrawal is only seen in those patients with a diagnosis of personality disorder. Thus the preexisting mental substrate of the patient is the main determinant of withdrawal response. The implications of this are that it should be possible for doctors to exclude such patients from benzodiazepine treatment and so minimise the risks of withdrawal. Moreover it raises the question as to whether patients with personality disorders have abnormal adaptive responses in benzodiazepine receptor function" (Nutt 1991).

## DISKUSSION

### Moralism

I en SIFO-undersökning ansåg den svenska allmänheten sömnmiddel och antidepressiva läkemedel vara lika farliga som alkohol, och farligare än bilar och kärnkraft (Malmfors et al 1988). Liknande attityder har rapporterats i USA, färgade av moralism och protestantiska värderingar, och förstärkta av massmedia (Manheimer et al 1973, Lasagna 1980, Cohen 1983, Falk et al 1985, Clinthorne et al 1986). En professionell moralism diskuterades i Sverige redan på 1930-talet, och har återkommit i debatten (Lindner 1935, Lader 1978, Angell 1982, Bratfos 1984, Skrabanek 1986, Nagy 1987, Kräupl Taylor 1989). En dansk psykoanalytiker har givit bensodiazepinerna epitetet "Fandens opfindelse" (Vangaard 1986). Det är min förhoppning att denna översikt skall bidra till att minska inflytandet av dogmer, opportunistisk och moral.

"In the last few years there has been much criticism of the prescribing of benzodiazepines generally, including benzodiazepine hypnotics, much of the criticism being in lay magazines or on the television. We are of the opinion that much of this criticism has been poorly informed and while we adhere to the view that drugs should never be unnecessarily prescribed or prescribed for unnecessarily long periods, it should always be remembered that doctors have an obligation to help and comfort their patients and not to discipline them." (European Sleep Research Society, Committee on Hypnotics and Sleep Physiology, Borbely et al 1991).

"A dangerous myth is developing that all people prescribed benzodiazepines will become chemically dependent on them and that it is only through a combination of unscrupulous drug advertising and irresponsible prescribing that these drugs continue to be given. The search is on for a scapegoat" (Tyrer 1989).

### Förekomst, konsekvenser och kostnader för sjuklig ångest

Sjuklig ångest och därmed ofta sammanhängande sömnstörning är invalidiserande och ökar risken för alkoholisering, självmord, och eventuellt hjärtsjukdom. Minst hälften av patienterna har kroniska återkommande besvär. Det finns ett genetiskt bidrag, och möjligen föreligger patologisk reaktivitet på vissa stimuli. Omlingring fem procent

av befolkningen i västvärlden har denna typ av ångest-syndrom. I SCB:s intervjuer med urval av vuxna svenskar framkommer att uppräknat minst 198 000 lider av svår ångslan, oro och ångest (i intervju-bortfallet är psykiska besvär vanligare):

**Tabell 3.** Personer 16 år och äldre som intervjuvats rörande psykisk störning och sömnstörning, och regelbunden behandling. Källa: SCB undersökningar om levnadsförhållanden 1988/1989; 13 304 intervjuer, bortfall 20,5 procent).

	Antal	Procent av befolkn.
Aktuella sömnbesvär	1 080 000	15,8
Svår ångslan, oro, ångest	198 000	2,9
Trött för jämnan	403 000	5,9
Långvarig psykisk störning	178 000	2,6
Regelbunden behandling med sömnmedel	150 000	2,2
nervlugnande medicin	116 000	1,7

Det är särskilt vanligt bland patienter i primärvården som samtidigt behandlas för en kroppssjukdom, fast diagnosen sällan ställs, och risken för felbehandling ökar. Det betydligt högre utnyttjandet av vårdresurser bland dylika patienter har uppmärksammats i USA. Man fann t ex att minst elva procent av privatläkarbesök i nio specialiteter betingades av ångest, och att man i skattingar fann sjuklig ångest hos 32 procent av primärvårdspatienter (Zung 1979, Schurman et al 1985). Man har också visat effekter av psykiatrisk-psykologisk intervention (Allgulander 1990a, 1990b). Kostnaderna för neuroser i England 1985 uppskattades överstiga de för högt blodtryck (Croft-Jeffreys & Wilkinson 1989, Anonymous 1990).

### Läkemedelsnarkomani och lågdosberoende

I informationen till beslutsfattare i sjukvården har tyvärr en sammanblandning skett av begreppet läkemedelsnarkomani och sk lågdosberoende. Läkemedelsnarkomani utmärks av drogsökande beteende, har allvarig prognos, och bärs upp av grava underliggande psykiska störningar, vilket motiverar kvalificerad psykiatrisk behandling.

Lågdosberoende är ett för bensodiazepiner ej specifikt begrepp, vilket kan betyda att patienten behöver medicinen för att klara arbete, familjeliv och sociala funktioner, analogt med insulinbehandling vid diabetes. I DSM-III-R har just detta påpekats (DSM-III-R 1987).

### Prevention

Troligen behandlas patienter fortfarande med bensodiazepiner i onödan, för länge, och i felaktiga doser pga tidsbrist vid läkarbesök, brist på kontinuitet, brist på alternativ eller parallell beteende-kognitiv psykologisk behandling, och brist på god diagnostik. Vi har tyvärr inte svenska epidemiologiska data för att uppskatta en berättigad förskrivning. Av tillgänglig statistik framgår att ca 140 000 svenskar regelbundet behandlas med bensodiazepiner för sömnstörning och/eller ångest och andra indikationer, dvs i samma storleksordning som diabetesmedicin, men betydligt mindre än hjärt- och blodtrycksmedicin:

**Tabell 2.** Uppskattat antal svenskar med regelbunden läkemedelsbehandling.

	Antal	% av befolkn.
Bensodiazepiner natt och/eller dag <sup>1</sup>	140 000	2,0
Blodtrycksmedicin <sup>2</sup>	629 000	9,2
Hjärtmedicin <sup>2</sup>	465 000	6,8
Diabetesmedicin <sup>3</sup>	158 000	2,3

#### Noter:

1. Av alla sömnmedel som såldes 1988 svarade bensodiazepiner för 75 % av antalet dagsdoser per 1000 svenskar och dag, och av antalet nervlugnande medel 48 %. Fyrtio procent av de som regelbundet behandlas med sömnmedel behandlas också regelbundet med nervlugnande medel. Uppräknat behandlas 150 000 svenskar regelbundet med sömnmedel och 116 000 med nervlugnande medel, beräknat på SCB:s intervju-undersökningar samma år. 1988 fanns 6 835 000 svenskar 16 år och äldre.

2. SCB 1988/89 intervjuer.

3. Groop et al. Diabetesläkemedel i Norden, Helsingfors 1991.

För att minimera ett felaktigt bruk av bensodiazepiner bör vi satsa på utbildning i diagnostik av ångestsyndrom och depressioner bland icke-specialister, göra konsultationspsykiater tillgängliga, utbilda psykologer i verkamma behandlingsmetoder. Framförallt bör vi behandla dessa patienter med respekt och professionalism. Vi kan inte undanhålla säker och effektiv terapi för den majoritet av patienterna som har nytta av tillfällig eller intermitternt behandling, och de svåra fall som kanske behöver livslång behandling.

### SLUTSATSER

Den ospecifika effekten av omhändertagandet vid ångestsyndrom kan fördubblas med tillägg av bensodiazepiner på kort sikt.

Effekten kommer inom en vecka, annars bör indikationen omprövas. Även i svåra fall kan det räcka med intermitternt behandling. Specifika psykologiska behandlingsmetoder (beteendeterapi, kognitiv terapi, exponering) kan ha effekter i samma storleksordning som bensodiazepiner. Behandlingarna kan kombineras. Endast en handfull svenska terapeuter har kompetens.

Den största målgruppen är patienter i primärvården med invaliderande ångest och kronisk kroppssjukdom, som sällan riskerar utveckla missbruk och toleransutveckling. Fler nyttostudier behövs i denna grupp, särskilt de hjärt-kärlsjuka.

Vissa patienter med psykotiska, katatona, explosiva eller maniska symtom har nytta av bensodiazepiner, samt patienter med depression, akut alkoholabstinens, psykosomatiska störningar och spasticitet.

För att dokumentera nyttan av kontinuerlig/intermittent underhållsbehandling behövs dyra, komplexa och långvariga kontrollerade studier.

Även om långvarig sömnmedelsbehandling i många fall pågår utan synbara biverkningar saknas studier som dokumenterar nyttan.

Svenska fältstudier visar att terapi ges enligt professionella rekommendationer. Det är ej förklarad varför män behandlas mer sällan än kvinnor, trots likartade besvär.

Varför alkohol- och narkotikamissbrukare använder bensodiazepiner bör utredas.

Vid utsättning efter flera veckors terapeutisk dosering kan en tredjedel av patienterna få milda men distinkta symptom (irritabilitet, oro och sömnstörning). Enstaka fall får mer utdragna besvär med rubbade sinnesintryck, muskelvärk och nedstämdhet. Mer forskning behövs rörande neurobiologiska och psykologiska mekanismer bakom dessa fenomen.

Referenser kan beställas av författaren. Ett varmt tack till docent Claes Hollstedt för konstruktiv kritik.

# BENSODIAZEPINERS EFFEKTER PÅ ÄLDRE

Liselotte Risó-Bergerlind

Överläkare

Psykiatriska kliniken

Skene Lasarett

511 02 Skene

I debatten kring bensodiazepiner har intresset framför allt riktats mot de grupper som befinner sig i yrkesverksam ålder. Om man vill diskutera problemen med bensodiazepinernas användning är detta dock att blunda för fakta: Huvudparten av de bensodiazepiner som skrivs ut konsumeras av människor över 65 år. Att problematiken kring bensodiazepin-användning hos den äldre befolkningen har ådragit sig lite intresse är något man även noterat utomlands (1,2). Om man på ett genomgripande och seriöst sätt vill belysa nytta och risker med bensodiazepiner måste även denna åldersgrupp tas in i diskussionen.

I det följande kommer problematiken att belysas ur olika synvinklar.

## EPIDEMIOLOGISKA ASPEKTER:

Sverige har den internationellt äldsta befolkningen i världen. (3). Även framöver kan vi förvänta en ökning i antalet äldre i befolkningen. Speciellt gäller detta gruppen "äldre äldre" (4) d v s över 80 år. I denna åldersgrupp kommer vi att ha en befolkningstillväxt på cirka 30% jämfört med en tillväxt på 5% i den totala befolkningen fram till år 2025. I antal individer innebär det att vi då kommer att ha 186.456 män äldre än 80 år jämfört med de 128.013 år 1990. Motsvarande antal kvinnor kommer år 2025 att vara 341.141 jämfört med 241.172 år 1990 (5). Detta har sitt intresse då det är i denna åldersgrupp vi finner den allra högsta förskrivningen av bensodiazepiner, något som jag senare kommer att närmare gå in på. Om inte förskrivningsmönstret ändras radikalt borde detta leda till en ökning i den totala förskrivningen av bensodiazepiner. Som jag i det följande kommer att diskutera motiveras den höga förskrivningen till äldre ofta av en psykosocial problematik och i lägre utsträckning av ett medicinskt psykiatriskt behov. Den äldre befolkningen skulle alltså behöva möta andra typer av stöd och hjälpinsatser istället för eller i kombination med bensodiazepiner eller annan psykofarmaka. Tankegångar kring detta följer längre fram (6).

Det är också på sin plats att belysa dessa personers psykosociala situation: Av männen lever 30% som ensamstående (ogifta, änklings eller fränksilda) jämfört med kvinnorna där 61% lever ensamma (5). 90% av ålderspensionärer bor i vanligt bostad. I ålderna 80-85 år är det fortfarande 85% som bor i vanligt boende. I ålders-

gruppen 90 år och äldre vårdas cirka hälften på institution (7).

2/3 av vardagsomsorgen sker genom anhöriga och vänner och endast 1/3 får all eller merparten av den hjälp de behöver genom samhället (7).

## FÖRSKRIVNINGSMÖNSTER:

Av gruppen ataraktika (NO5B A) förskrivs 37% till män över 65 år, motsvarande siffra då det gäller kvinnor är 48%. Förskrivningen är starkt åldersberoende, alltså konsumeras det i gruppen av män över 80 år dubbelt så mycket ataraktika av bensodiazepintyp per person som i gruppen män 50-54 år. Samma förhållande gäller kvinnor. Dock ligger kvinnor alltid på en högre konsumtionsnivå än män. Jämför man förskrivningen av ataraktika till gruppen kvinnor 80 år eller äldre med män förskrivs till kvinnorna 88% mer. Av gruppen sömnmiddel av bensodiazepintyp (NO5C D) konsumeras 57% av män över 65 år, motsvarande siffra för kvinnor är 64%.

Av dessa medel förskrivs till män 80 år och äldre 592 DDD jämfört med 106 DDD i åldersgruppen 50-54 år. Motsvarande siffror när det gäller kvinnor är i åldersgruppen 80 år och äldre 750 DDD jämfört med 187 DDD i åldersgruppen 50-54 år. Här är skillnaden mellan könen inte lika utpräglad, det förskrivs endast 21% mer till kvinnor jämfört med män (8). När det gäller gruppen ataraktika och sömnmiddel av bensodiazepintyp åtgår cirka 8% av den totala konsumtionen i slutet vård.

Det finns studier som visar att det är vanligare att man skriver ut större kvantiteter av sömnmiddel till äldre jämfört med yngre personer (9). Att pensionärer "nekas" sömnmiddel och lugnande medel vid läkarbesök är mycket ovanligt även om mer restriktiv inställning börjat märkas (10).

Att man av sin läkare får råd att iverka medicineringen är även det undantag (6).

## BENSODIAZEPINERS EFFEKT PÅ OLIKA PSYKIATRISKA SJUKDOMSTILLSTÅND - KORTTIDS- OCH LÅNGTIDSEFFEKTER:

Vad gäller indikationen för medicinerig med bensodiazepiner vid olika psykiatriska sjukdomstillstånd har detta på ett förmåligt sätt sammanfattats av professor Jan-Otto

Ottosson i en artikel i Läkartidningen 1991. Undertecknad instämmer i hans synpunkter men skulle vilja utveckla aspekten kring de äldres förbrukning ytterligare.

När det gäller sömnstörningar- hyposomni - är prevalensen 5-10%, vanligast hos kvinnor och äldre människor. Samtidigt är det ett faktum att sömnbehovet hos äldre människor inte ökar men deras sömn-mönster genomgår fysiologiska förändringar. Äldre människor har en yttlig sömn med många vakentillfällen under natten och vaknar ofta tidigt. Sönnen är fragmenterad och består till huvuddelen av yttliga sömnstadiet medan den djupa sönnen helt kan saknas. Dessa förändringar bör betraktas som normala åldersförändringar och inte som hyposomni (11, 37). En total sömndid på mellan 6,5 och 8,5 timmar är normalt. Detta är en sömndid som flertalet äldre personer ändå finner otillfredsställande och min kliniska erfarenhet av detta är att man gör det på grund av att man inte har något meningsfullt att göra på sen kväll respektive tidig morgon. Många äldre lever som tidigare nämnts ensamma och har ofta svårigheter att fylla den vakna tiden med aktiviteter, vilket inte sällan leder till att man "sover middag" 1-2 timmar mitt på dagen. Detta bör räknas in i den totala sömndiden. Om patienten på grund av upplevelse av dålig sömn börjar använda sömnmedel kan detta sedan ge upphov till sömnhet dagtid med sovperioder under dagen och förnyade insomnings-svårigheter till kvällen. Äldre personer kan sakna fasta dagsrutiner i form av regelbunden social aktivitet, regelbunden måltid och vakenhet under de ljusa timmarna och kan komma in i en fas förskjutning av typ "tidigt i säng, tidigt uppvaknande" (11). Bensodiazepinernas effekt som sömnmedel är att de minskar insomningstiden och minskar benägenheten att vakna under natten. Tyvärr minskar samtidigt andelen djup sömn (så kallat stadium 3 och 4) samt REM-sömn. Detta är olyckligt då denna del av sönnen rent fysiologiskt hos äldre personer redan är starkt minskad. Detta kan upplevas som att man har fått en längre sömnperiod men av kvalitativt sämre slag; ett faktum som patienterna ofta själva påpekar: "Det är konstigt. Jag sover 8-10 timmar per natt men är ändå lika trött när jag vaknar". En effekt av bensodiazepiner med kort halveringstid (s k lågdosbensodiazepiner) är att patienterna förefaller överskatta sin sömn. Detta kan möjligen vara knutet till den anterograda amnesi som de kan framkalla. En studie visar att dessa patienter inte sov mer än en medicinfri jämförelsegrupp men hade en kvalitativt sämre sömn. Dock uppskattade bensodiazepinpatienterna själva att de hade sovit längre tid (12).

En annan önskad effekt av så kallade lågdosbensodiazepiner till natten är en rapporterad ökning av psykiska symtom dagtid framförallt oro, ångest samt nedstämdhet. Även viktmedgång noterades. Dessa studier är inte utförda specifikt på gruppen äldre människor varför det inte är klarlagt om denna problematik föreligger även i denna åldersgrupp (38, 39).

Många äldre människor använder regelbundet bensodiazepiner till natten. Flera studier visar på att man använt sömnmedel mer än fem år i sträck (6, 10). Detta är anmärkningsvärt då det finns studier som antyder att bensodiazepinernas sömngivande effekt avtar efter ca 1,2 års användning (40, 41). Pensionärernas uppfattning om normala sömntider och sömnens betydelse spelar stor roll för hur sömnmedlen används. Pensionärer har i intervju-situationer spontant tagit upp problemet med att de "laddade upp" ett spänningsläge under dagen. De ansåg att de som

pensionärer hade små möjligheter att få utlopp för sina känslor och spänningar i jämförelse med när de arbetade. TV:n fungerade som ett sätt att för tillfället lindra oron och spänningar. När TV:n var slut dock oron upp på nytt, vilket i sin tur omöjliggjorde insomning utan sömnmedel (10). Sömnmedelsanvändningen har ofta startat i anslutning till någon form av livskris men har sedan ofta fortsatt regelbundet under många år (6, 10, 12, 14). Dessa psykosociala faktorer påverkar på åldres behov av sömnmedel är ett starkt kliniskt intryck hos undertecknad som förstärks då man kommer i kontakt med deras anhöriga, hemtjänstpersonal, distrikts-sköterskor m fl. Dessa samband är dock något som jag i mycket liten utsträckning har kunnat finna dokumenterat i vetenskaplig litteratur.

Ett sätt att få striktare indikationer för behandling av sömnstörningar med sömnmedel vore att betona vikten av en sömnannamnes innan förskrivningen sker. Här tycker jag att socialstyrelsens råd från 1987, "Behandling av sömnstörningar" stycket "allmänna behandlingsprinciper", är utmärkt (37).

Såsom tidigare nämnts ökar förskrivningen av ataraktiska av bensodiazepintyp kraftigt med åldern. Detta är anmärkningsvärt då ångestsyndrom av olika typ i allmänhet debuterar före 50 års ålder (15). Det är dock välkänt att det förekommer både över och underdiagnostik av medicinska tillstånd hos äldre personer. I H-70 studien har man försökt uppskatta sjukdomsförekomst och jämföra denna mot läkemedelsanvändning. 30 - 40% av 70-åringarna saknade definierbara sjukdomar trots att de behandlades med läkemedel.(16) Orsaken till detta kan vara för dåliga kunskaper hos läkaren om normala fysiologiska funktioner vid åldrande, tidsbrist eller bristande resurser och kunskaper att identifiera och åtgärda psykosociala problematik. Det är mitt kliniska intryck att äldre personer har svårare än yngre att vid behov få hjälp att i samtal bearbeta sina livskriser. Äldres behov att få göra detta hos en professionell person är ofta större än yngre människors därför att de är mer ensamma och socialt isolerade. De saknar därför möjlighet till stöd och krisbearbetning i sitt sociala nätverk. Dock erbjuds denna typ av hjälp oftare människor i yrkesverksam ålder medan äldre personer istället erhåller ataraktiska som enda hjälp. Det är en uppgift som måste beröra fler än sjukvården att verka för att äldre personers behov av kris och stödsamtal i högre utsträckning kan tillgodoses. Här måste samverkan ske med exempelvis kyrkan, hemtjänst, pensionärs-organisationer m fl. Även andra behandlingsmetoder av icke farmakologisk karaktär exempelvis avslappning har äldre svårare att komma i åtnjutande av.

Underdiagnostik av affektiva sjukdomar hos äldre leder allt för ofta till en förskrivning av ataraktiska istället för en effektiv antidepressiv behandling (16, 17).

Det är viktigt att komma ihåg att i denna åldersgrupp antalet patienter med demens kraftigt ökar med den stigande åldern. Många demenser börjar med specifika minnesproblem i kombination med oro och nedstämdhet. Det är ett faktum att dessa symtom ofta misstolkas, man förbiser de neuropsykologiska störningarna eller tolkar dem som sekundära till oron och nedstämdheten (18,19). En förskrivning i detta läge av bensodiazepiner kan leda till förvärrade minnesproblem samt andra biverkningar såsom hypotoni som ytterligare förvärrar demenssymtomen.

Även många somatiska sjukdomar hos äldre orsakar



ångest. Den korrekta behandlingen vid dessa tillfällen är förutom adekvat ångestlindring en noggrann somatisk utredning och effektiv behandling. Detta måste följas av en omvårdnadssituation anpassad efter individens och hans anhörigas önskemål med hänsyn tagen till de medicinska tillståndets natur. Här finns idag stora brister. Inom exempelvis gruppen demenssjuka vårdas många i hemmet med huvudsansvar för vården vilande på anhöriga. Dessa får i sin tur stöd från kommun och primärvård. Många av dessa skulle istället behöva en plats exempelvis på ett gruppböende eller ett sjukhem men platsbristen omöjliggör detta. "Nödsituationer" i hemmet, exempelvis sjukdomar hos anhörig innebär ofta inläggning på akutmedicinsk eller akutmjukirurgisk plats. I samband med detta stegas den demente patientens oro varvid psykofarmaka sätts in. När patienten återvänder till hemmet kvarstår denna medicinerings som kan medföra övervägande negativa effekter på sikt. En adekvat omvårdnadssituation innebär att dementa patienters psykofarmakabehov sjunker till ett minimum.

### SÄRSKILDA RISKER MED BENSODIAZEPINER TILL ÄLDRE:

Att läkemedelskonsumtionen ökar med åldern är ett känt faktum. Personer över 65 år utgör cirka 18% av befolkningen men konsumerar 40% av förskrivna läkemedel i öppen vård (7).

I H70-studien från Göteborg har man följt läkemedelsanvändningen hos 70-åringar i tolv år, dvs till 82 års ålder. Vid 70 års ålder använde drygt hälften av männen och över 3/4 av kvinnorna något läkemedel. 15% av 70-åringarna tog fem eller fler läkemedel.

Vid 82 års ålder intog 90% av männen och 97% av kvinnorna något läkemedel. Var 4:e man och varannan kvinna använde fem eller fler läkemedel (16).

Olika studier har visat att 25-50% av patienterna tar sina läkemedel på fel sätt. Detta förefaller inte vara relaterat till ålder utan främst till antalet läkemedel som ordinerats, vilka ju dock ökar kraftigt med åldern. I åldersgruppen 82-åringar hade 25% av patienterna inte klart för sig indikationerna för ett eller flera av sina läkemedel (20).

Konsekvensen av ett felaktigt medicinintag kan bli allvarigare för äldre än för yngre. En norsk studie fann att läkemedelsbiverkningar var direkt eller indirekt orsak till 15% av inläggningarna på ett sjukhus hos patienter över 70 år. I 1/4 av fallen misstänkte läkaren biverkningar men ingen patient blev inlagd med den diagnosen. De läkare som skötte patienterna på avdelningen misstänkte biverkningar i 73% av fallen på medicinkliniker och i 27% av fallen på kirurgkliniker. Inte i något fall anmäldes misstankarna till biverkningsnämnden (21). Även en svensk studie visar likartade förhållanden (22). De ekonomiska kostnaderna för detta måste rimligtvis vara mycket stora. Någon beräkning över kostnaderna för inläggning på sjukhus hos äldre personer på gällande läkemedelsbiverkningar eller felaktigt använd medicinerings har jag vid litteraturlästning inte kunnat finna.

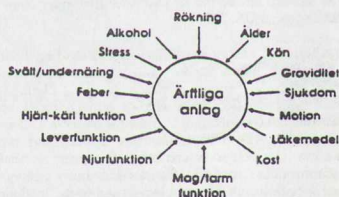
Bensodiazepinernas ogynnsamma effekter på äldre personer manifesterar sig framförallt på två sätt: muskulär/neurologisk påverkan och neuropsykologisk funktions-

försämring. Det är vetenskapligt klarlagt att det föreligger ett samband mellan ökad risk för höftledsfraktur och intag av långverkande bensodiazepiner. Även andra psykofarmaka till natten eller av långverkande karaktär kan ge upphov till riskökning (23, 24, 25, 26, 27). När det gäller bensodiazepinernas effekter på neuropsykologiska funktioner förefaller det finnas en ökad känslighet i CNS hos äldre jämfört med yngre (28,29). Bensodiazepinernas negativa effekt på minnet och andra försämringar i neuropsykologiskt avseende förefaller inte enbart vara relaterat till ålder (36.) Försämringen kvarstår emellertid längre tid efter utsättandet hos äldre (26, 30, 31). Dock ökar självvallet risken för en felaktig demensdiagnos ju äldre individen är. Att väga in psykofarmakas roll och upphov till ett ev pseudodemenstillstånd måste vara en viktig uppgift för allmänläkare, distriktssköterskor med flera vilka är de personer som idag i huvudsak ansvarar för vård och boende för dementa patienter. Det är ett intryck hos undertecknad som på deltid innehar en tjänst som överläkare för en neuropsykiatrisk utredningsavdelning att psykofarmaka ofta påverkar bilden då det gäller demenser. Bland kan det vara hela förklaringen till ett pseudodemenstillstånd eller vid andra tillfällen bidra till att en demenspatient i onödan försämras motoriskt och/eller neuropsykologiskt. Detta är ett intryck som stöds av forskning (32). Att dessa kunskaper sprids inom primärvården är av vikt då endast ett fåtal patienter med demensdiagnoser genomgår annan utredning än inom primärvårdens organisation. Man placeras direkt i en boendeform som är anpassad efter det kliniska tillståndet och får sitt hjälpbehov utifrån detta och ett pseudodemenstillstånd kan på detta sätt "konserveras". Om man istället kunde identifiera problematiken, erbjuda hjälp med skonsam utsättning av ogynnsamma psykofarmaka och vid behov erbjuda psykosocialt stöd och behandling till dessa personer, kunde livskvaliteten hos den äldre befolkningen säkerligen öka. För att genomföra detta skulle dock krävas ökade möjligheter att få hjälp med nedtrappning för äldre personer både i slutet och öppen vård i sjukvården samt omorganisation och förändringar inom exempelvis hemtjänst, på servicehus mm, utbildning och handledning kring nedtrappningstekniker till läkare samt utbildning till stödpersoner inom både sjukvård, hemtjänst och servicehus mm.

Även befolkningens kunskaper inom området sömn, kriser mm skulle behöva höjas. På kort sikt skulle detta givetvis kräva ökade resurser som dock på sikt säkerligen skulle "löna sig" både ekonomiskt och humanitärt.

### FARMAKOKINETIK HOS ÄLDRE

En rad faktorer påverkar omsättningen av läkemedel i kroppen. En del av dessa anges i bilden nedan som är en förenkling av den s k Vesells sol.



förändringar. Detta är vetenskapligt klarlagt att det föreligger ett samband mellan ökad risk för höftledsfraktur och intag av långverkande bensodiazepiner. Även andra psykofarmaka till natten eller av långverkande karaktär kan ge upphov till riskökning (23, 24, 25, 26, 27). När det gäller bensodiazepinernas effekter på neuropsykologiska funktioner förefaller det finnas en ökad känslighet i CNS hos äldre jämfört med yngre (28,29). Bensodiazepinernas negativa effekt på minnet och andra försämringar i neuropsykologiskt avseende förefaller inte enbart vara relaterat till ålder (36.) Försämringen kvarstår emellertid längre tid efter utsättandet hos äldre (26, 30, 31). Dock ökar självvallet risken för en felaktig demensdiagnos ju äldre individen är. Att väga in psykofarmakas roll och upphov till ett ev pseudodemenstillstånd måste vara en viktig uppgift för allmänläkare, distriktssköterskor med flera vilka är de personer som idag i huvudsak ansvarar för vård och boende för dementa patienter. Det är ett intryck hos undertecknad som på deltid innehar en tjänst som överläkare för en neuropsykiatrisk utredningsavdelning att psykofarmaka ofta påverkar bilden då det gäller demenser. Bland kan det vara hela förklaringen till ett pseudodemenstillstånd eller vid andra tillfällen bidra till att en demenspatient i onödan försämras motoriskt och/eller neuropsykologiskt. Detta är ett intryck som stöds av forskning (32). Att dessa kunskaper sprids inom primärvården är av vikt då endast ett fåtal patienter med demensdiagnoser genomgår annan utredning än inom primärvårdens organisation. Man placeras direkt i en boendeform som är anpassad efter det kliniska tillståndet och får sitt hjälpbehov utifrån detta och ett pseudodemenstillstånd kan på detta sätt "konserveras". Om man istället kunde identifiera problematiken, erbjuda hjälp med skonsam utsättning av ogynnsamma psykofarmaka och vid behov erbjuda psykosocialt stöd och behandling till dessa personer, kunde livskvaliteten hos den äldre befolkningen säkerligen öka. För att genomföra detta skulle dock krävas ökade möjligheter att få hjälp med nedtrappning för äldre personer både i slutet och öppen vård i sjukvården samt omorganisation och förändringar inom exempelvis hemtjänst, på servicehus mm, utbildning och handledning kring nedtrappningstekniker till läkare samt utbildning till stödpersoner inom både sjukvård, hemtjänst och servicehus mm.

Var och en av dessa faktorer kan medföra att läkemedelsomsättningen kraftigt förändras vilket kan medföra oväntade läkemedelseffekter. I de äldsta åldrarna är det klart visat att de farmakokinetiska processerna (absorption, fördelning, metabolism och utsöndring) kan ske med lägre hastighet. Inverkan av andra faktorer hos äldre som sjukdom, allvarlig njursvikt eller hjärtsvikt kan sammantaget innebära mycket stora förändringar i farmakokinetiken. Absorptionshastigheten hos äldre påverkas av motiliteten i mag-tarm-kanalen. Denna blir långsammare med stigande ålder vilket innebär att transporttiden för läkemedlet genom magsäcken blir längre liksom uppehållstiden i tarmen. Absorptionshastigheten blir långsammare. Mängden utsöndrad magsaft, som innehåller saltsyra och olika enzymer för födas digererar, är ofta mindre vid stigande ålder. Mängden mag- och tarmsaft kan således i vissa fall bli kritisk för att fullständigt lösa mängden aktiv substans av läkemedlet. Ett ex är diazepam som kräver stor mängd vätska för att lösas. Effekten av diazepam givet oralt kan ibland dröja på grund av en förlängd upplösning. Kroppssammansättning: vid 18 års ålder utgör fettvävnad 18% av total kroppsvikt hos män och 33% hos kvinnor. Vid 55 års ålder har andelen fett ökat till 36% hos män och 45% hos kvinnor. Denna förändring av kroppssammansättningen anses orsaka den förändrade distributionen av vissa läkemedel. Fettlösliga substanser, ex-vis bensodiazepiner såsom diazepam, visar minskad plasmakonzentration. Halveringstiden i plasma ökar för diazepam hos de äldre. Denna förlängning beror sannolikt på en ändrad fördelning av läkemedlet i kroppen. Mer läkemedel distribueras från plasma ut till fettvävnaderna som då blir en depot varifrån medlet sedan långsamt kan frisättas tillbaka till plasma. Distributionsvolymen har ökat. En enkeldos av diazepam ger lägre plasmakonzentration och längre halveringstid hos äldre. Steady-state är lika hos äldre och yngre. Detta visar att läkemedlets clearance är lika trots att halveringstiden ökar. Det tar dock längre tid för att jämvikt skall inträda hos äldre individer. Många läkemedel omvandlas till metaboliter som har farmakologisk eller toxikologisk effekt. Diazepam har en aktiv metabolit som har en längre halveringstid än moderssubstanten. Hos äldre förlängs halveringstiden för metaboliten ytterligare med risk för översedering. Metaboliternas huvudsakliga elimination sker som utsöndring via njurarna. Med stigande ålder sjunker njurens kapacitet både vad gäller glomerulär filtration och tubulär sekretion vilket kan minska eliminationen av metaboliten (7). Vad gäller farmakodynamiken hos äldre har jag tidigare beskrivit den ökade receptorkänsligheten. Kunskaper om äldre personers kraftigt ökade halveringstid av bensodiazepiner och den ökade receptorkänsligheten är idag inte fullständigt spridd bland läkare. Detta är en klar nackdel då man t ex fortfarande kan se att man ger bensodiazepiner med lång halveringstid till natten, vilket resulterar i att patienten uppnår ett steady-state-tillstånd med sedering, försämrat minne, koordinationsförsämring samt dålig balans istället för den enbart hypnotiska effekt man eftersträvar. Att man i dessa fall skulle kunna nå uppenbara fördelar för patienten (och även sjukvårds-ekonomin) med ett mer kortverkande preparat som saknar aktiva metaboliter är givet. Detta under förutsättning att sömmedel över huvudtaget är medicinskt indicerat och ej bara ett uttryck för patientens behov av att "sova bort tiden" på en föga stimulerande livssituation. Om det sistnämnda varit indikationen för sömmedelsförskrivningen måste läkarens roll istället vara att identifiera detta och i samverkan med andra (inom hemtjänst, kyrka, pensionärsorganisationer

med flera) arbeta för att få till stånd bättre livsvillkor för den äldre befolkningen.

Även då det gäller dagsedativa bör man till val av preparat ha äldre personers farmakokinetiska och farmakodynamiska situation klar för sig.

## BEHANDLINGSMODELLER FÖR NEDTRAPPNING:

Äldre personer bör ha samma rätt till hjälp med nedtrappning som yngre. All nedtrappning måste byggas på en egen önskan hos patienten att sveckla läkemedlet. Denna kan ibland ha väckts genom information i massmedia. Denna önskan måste i så fall diskuteras så att utsättningen sker på ett realistiskt sätt. Om man som läkare anser att de negativa effekterna av bensodiazepiner överväger över de positiva anser jag man har en skyldighet att informera patienten om detta och föreslår en långsam och skonsam nedtrappning. Detta är någonting som patienten kan behöva en längre motivationstid för att förstå och det är viktigt att man klargör att man inte tänker bryta deras medicinerat tvärt eller mot deras vilja. Det är nödvändigt att ta tid på sig att skapa en samarbetsallians och för patienten upplysa om de positiva effekter man tror att nedtrappningen på sikt skulle kunna leda till. En nedtrappning i öppenvård kan hos patienter som stått på bensodiazepiner i 5-10 år behöva sträcka sig över mycket lång tid, en tid och ett nedtrappningsförfarande som får anpassas efter patientens kliniska svar på nedtrappning. Under hela denna period är behovet av en regelbunden stödkontakt till patienten stort. Detta kan med fördel skötas av annan person än behandlande läkare exempelvis distriktssköterska. Behandlande läkare bör dock träffa patienten regelbundet för att följa förloppet. Behovet av information till patient och anhöriga är stort då annars abstinensbesvär kan tolkas som somatisk sjukdom. I de fall som patientens försök till nedtrappning i öppenvård misslyckas eller då andra skäl föreligger bör man välja att ge patienten möjlighet till nedtrappning i slutenvård. Denna kan då med fördel ges på en medicinavdelning med erfarenhet i bensodiazepinnedtrappning enl den så kallade "Skenemodellen" (33). Om nedtrappning av äldre personer är svårare eller lättare än av yngre personer råder det delade meningar kring. Det finns studier som visar att äldre personer får större problem än yngre (35). Det finns andra studier som visar att äldre tvärtom har en lindrigare nedtrappning och där man spekulerar över att detta möjligtvis kan bero på den inbyggda förlängda utsöndringstiden hos äldre personer (35). Nedtrappningstekniker till äldre skiljer sig alltså inte från det man bör erbjuda yngre. Den metod som undertecknad har praktisk erfarenhet av ligger mycket nära den som utarbetats i det så kallade Tub-projektet (42) förutom att istället har använt en medicinavdelning som "bas". Vi har även valt att under en inledande fas av nedtrappningen i tillämpliga fall sträva över patienterna från en så kallad lägdosbensodiazepin till diazepam för att minska abstinensbesvären. Denna inledande överföring från kortverkande till långverkande preparat brukar kunna ske på ca en vecka.

## SAMMANFATTANDE SYNUPUNKTER:

Människor över 65 år står idag för huvudparten av konsumtionen av bensodiazepiner. Detta är något som inte har avspeglats i debatten. Då den äldre delen av befolkningen förväntas tillväxa betydligt snabbare än övriga befolkningsgrupper är det viktigt att granska om denna

förskrivning är korrekt eller kan bero på andra än rent medicinska indikationer. Användningen av bensodiazepiner hos den äldre befolkningen domineras klart av kvinnor. Detta kan vara relaterat till psykosociala förhållanden: äldre kvinnor lever oftare ensamma än män och då de har en högre genomsnittsalder än män drabbas de i högre utsträckning av demens och som en följd av detta även den bristande tillgången på adekvata omvårdnadsformer för dementa. I de fall då man vid kritisk granskning finner att problematiken är mer psykosocial än medicinsk bör äldre människor ha möjlighet även till icke farmakologiska behandlingsmetoder såsom krissamtal, avslappning mm. Även de äldres boendemiljö måste anpassas på ett sätt så att proportionen mellan vila och möjligheten till stimulerande sysselsättningar både dagtid och kvällstid blir en realitet.

I de fall då man väljer att behandla äldre personer med psykofarmaka är det av vikt att man som förskrivande läkare är medveten om äldre människors annorlunda farmakokinetik och farmakodynamik. Även kunskaper om åldrandets normala fysiologiska förlopp och därmed sammanhängande symtom måste öka så att inte i onödan farmakologiska behandlingar erbjuds. Å andra sidan måste man också bli uppmärksam på den annorlunda symtombilden vid vissa sjukdomstillstånd hos äldre, (exempelvis vid affektiv sjukdom) så inte underdiagnostik blir följden och därmed felaktig medicinerig. Ogynnsamma effekter av bensodiazepiner (och även i vissa fall andra psykofarmaka) kan hos äldre öka risken för att ådra sig lärbensbrott och ge upphov till pseudodemensstillstånd. Kortverkande bensodiazepiner till natten har visat sig ge upphov till ökad nedstämdhet och oro dagtid hos vissa personer. I de fall äldre personer har övervägande negativa effekter av sin bensodiazepinmedicinering bör de erbjudas möjlighet att, på ett skonsamt och för tillståndet avpassat sätt, trappa ut sina mediciner. Denna nedtrappning kan ske i öppen eller sluten vård. Viktigt vid nedtrappning är motivation och samarbetsallians hos patient - läkare - stödperson. Information och kunskap även till anhöriga är nödvändig. Möjligheterna för denna typ av hjälp är idag klart otillräcklig men skulle på ett relativt enkelt sätt kunna ökas. Metoder för detta bör kunna utarbetas ihop med de personer i Sverige som idag redan har erfarenhet i ämnet. När det gäller synen på bensodiazepiner till äldre är det min uppfattning att den måste präglas av framförallt två riktlinjer:

1: Undvika bensodiazepiner och andra psykofarmaka i samband med livskriser annat än under mycket korta behandlingsperioder och istället öka möjligheten till psykosocialt stöd och samtalsbehandling.

2: Upplysa om och erbjuda möjlighet till skonsamt nedtrappning för de äldre som uppenbart har övervägande negativa effekter av sina benso-diazepiner. Detta måste dock ske med varsamhet och finkänslighet och man får aldrig tvärt avbryta en långvarig bensodiazepinmedicinering "med tvång". En minskad användning av psykofarmaka till den äldre befolkningen skulle enligt min uppfattning kunna leda till ett större psykiskt välbefinnande om man i stället kunde erbjuda lämpliga boendeformer, lämpliga fritidsaktiviteter, psykosocialt stöd och vid behov samtalsbehandling. Dock har bensodiazepiner (och även andra psykofarmaka) sin givna plats i behandlingen av psykiatriska sjukdomar hos den äldre befolkningen. Det bör dock fastslås att man inte kan bota ensamhet eller sorg med bensodiazepiner, möjligen kan man på kort sikt lindra men på längre

sikt försvåra sorgbearbetning och nyorientering medan man riskerar allvarliga biverkningar som följd.

Lise-Lotte Risö Bergerlind  
St f chöl  
Psykiatriska mottagningen  
Mor Kerstins väg 11 D,  
511 56 Kinna  
Tfn 0320/193 22

Överläkare  
Neuropsyki. utredningsavd.  
Vårdbyggnad 1  
Borås Lasarett  
501 82 Borås  
Tfn 033/16 21 72

#### LITTERATURFÖRTECKNING

- Schweizer, Case & Richels: Bensodiazepine dependence and withdrawal in elderly patients. *American Journal of Psychiatry*; 1989; 146:529-531.
- Closser: Benzodiazepines and the Elderly. *Journal of Substance Abuse Treatment*, vol 8, s 35-41; 1991.
- Kunskapsbehov inom området äldres hälso- och sjukvård: Rapport från en initiativgrupp. (MFR) Medicinska Forskningsrådet 1987:20
- Svanborg: Vitalitet och hälsa. Forskning om äldre. MFR.
- Statistisk årsbok 1991.
- Lyndon, Russel: Can overuse of psychotropic drugs by elderly be prevented? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1990;24:77-81.
- Läkemedel och äldre: Apotekstolaget 1989.
- Johansson, Nordenstam: Svensk läkemedelsstatistik 1990. Apoteksbolaget.
- Shorr, Bauwens, Landefeld: Failure to limit quantities of benzodiazepine hypnotic drugs for out patients: placing the elderly at risk. *The American Journal of Medicine*. Volume 89 December 1990: 725-731.
- Asplund, Lilja: Pensionärens bruk av psykofarmaka. *Svensk Farmaceutisk Tidskrift*, volym 87, nr 8, 1983.
- Dehlin: Behandlingar av sömnstörningar i öppen vård. Upjohn AB 1990.
- Schneider-Helmut: Why low-dose benzodiazepine-dependent insomniacs can't escape their sleeping pills. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1988;78:706-711.
- Morgan, Dallosso, Ebrahim et al: Prevalence, frequency and duration of hypnotic drug use among the elderly living at home. *British Medical Journal (BMJ)* 1988;296:601-602.
- Rodrigo, King, Williams: Health of long-term benzodiazepine users. *BMJ* 1988;296:603-606.

- 15 Ottosson: Psykiatri. Almqvist o Wiksell 1988.
- 16 H-70 studien, Institutionen för geriatrik och långvårdsmedicin, klinik IV, Vasa Sjukhus, 411 33 Göteborg.
- 17 Keller, Klerman, Lavori et.al: Treatment received by depressed patients. *JAMA* 248:1848-1855, 1982
- 18 Folks, Ford: Psychiatric disorders in geriatric medical/surgical patients. Part I: Report of 195 consecutive consultations. *South Med J* 78: 239-241, 1985.
- 19 Burch, Andrews: Cognitive dysfunction in psychiatric consultation subgroups: Use of two screening tests. *South Med J* 80:1079-1082, 1987
- 20 Landahl: Drug treatment in 70-82 year old persons. *Acta med Scand* 1987; 221: 179-84
- 21 Kjustad, Klemetsdal, Pape: Biverkningar hos äldre, orsak til inleggelse i sykehus. *Tidskr. Nor Laegefor* nr 6, 1987, 107:551-2
- 22 Bergman, Wiholm: Drug related problems causing admission to a medical Clinic. *Eur.J Pharmacol.* 20, 193-200, 1981.
- 23 Ray, Griffin, Schaffner, Baugh, Melton: Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *The New England Journal of Medicine*, Vol 316, No 7: 363-368.
- 24 Ray, Griffin, Downey: Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture, *JAMA*, December 15, 1989 - Vol 262, No 23: 3303-3307.
- 25 Kelsy, Hoffmann: Risk factors for hip fracture. *The New England Journal of medicine*. Febr 12, 1987, 404-6
- 26 Fisch, Baktir, Karlaganis, Minder, Bircher: Excessive motor impairment two hours after Triazolam in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* (1990) 38:229-239.
- 27 Sorock, Shimkin: Benzodiazepine sedatives and the risk of falling in community-dwelling elderly cohort. *Arch Intern Med* -Vol 148, november 1988.
- 28 Nikaido, Ellinwood, Heatherly, Gupta: Age-related increase i CNS sensitivity to benzodiazepines as assessed by task difficulty. *Psykopharmacology* 1990) 100:90-97
- 29 Cook: Benzodiazepine hypnotics in the elderly. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1986;332:149-158.
- 30 Deijen, Heemstra, Orlebeke: Residual effects of lorazepam on mood and performance in healthy elderly volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* (1991)40: 267-271.
- 31 Brosan, Broadbent D, Nutt, Broadbent M: Performance effects of diazepam during and after prolonged administration. *Psychological Medicine*, 1986;16:561-571.
- 32 Larson, Kukull, Buchner, Reifler: Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Annals of Internal Medicine*, 1987;107:169-173.
- 33 Nordström, S Vikander, Hygstedt Heikkilä, Bauer Utvärdering 1990: Benzodiazepinprojektet, Lasarettet i Skene (kan rekvideras från Psykmott, Mor Kerstins väg 11 D 511 56 Kinna)
- 34 Foy, Drinkwater, March, Mearric: Confusion after admission to hospital in elderly patients using benzodiazepines. *BMJ* 1986, 293, 1072.
- 35 Schweizer, Case, Rickels: Benzodiazepine dependence and withdrawal in elderly patients *American Journal of Psychiatry*, 1982, 146, 259-531.
- 36 Satzger, Engel, Ferguson, Kapfhammer, Eich, Hippus: Effects of Singl doses of Alpidem, Lorazepam, and placebo on memory and attention i healthy young and elderly volunteers. *Pharmacopsychiatry* 23 (1990) 114-119 (Supplement).
- 37 SOS Workshop 1987: "Behandling av sömnrörelsestörningar".
- 38 Adam, Oswald: Can rapidly-eliminated hypnotic cause daytime anxiety? *Pharmacopsychiatry*. 22 (1989) 115-119.
- 39 Morgan, Oswald: Anxiety caused by a short - life hypnotic. *Br. Med. J.* 284 (1982) 942.
- 40 Oswald, French, Adam, Gilham: Benzodiazepine hypnotics remain effective for 24 weeks. *BMJ.* 284 (1982) 860-863.
- 41 Tham, Brown, Taggart: Temazepam Withdrawal in elderly hospitalized patients: A double blind randomised trial comparing abrupt versus gradual withdrawal. *I.J.M.S. Dec*, 1989.
- 42 B Vikander, Lindroth, Tönne, Borg: Avgiftning av benzodiazepinberoende patienter. *Läkartidningen* (1987) volym 84, nr 41:3276-3278.

# FARMAKOLOGISKA OCH ICKE-FARMAKOLOGISKA ALTERNATIV TILL BENSODIAZEPINERNA.

Sten Thelander

Biträdande överläkare,

Psykiatriska kliniken I, Huddinge Sjukhus

Konsult åt Läkemedelsverket i psykofarmakafrågor

## INLEDNING

Bakgrunden till intresset för behandlingsalternativ kan delas in i flera komponenter. Förutom det självklara, att undvika läkemedel med potential att orsaka fysiologiskt beroende, finns också, speciellt bland företrädarna för psykologiska behandlingsmodeller, ambitionen att inte bara lindra utan också bota.

Bland de kritiska rösterna kan också urskiljas en starkt moraliserande falang, som mer eller mindre verkar tro att intag av ångestlindrande farmaka är ett uttryck för en svag eller slapp personlighet. Alternativt, eller dessutom, betraktas förskrivande läkare som ovilliga att beakta psykologiskt behandlingsbara kriser eller existentiella problem, och som helt inriktade på farmakologisk terapi.

Ett ytterligare skäl till den aktuella debatten är att deltagarna verkar generalisera utifrån begränsade subpopulationer av bensodiazepinkonsumenter. Specialisten på missbruk ser den relativt vanliga blandmissbrukaren som använder bensodiazepiner för att potentiella ruseffekten eller minska abstinensreaktionen.

Den allmänpsykiatriska experten har ofta begränsat intresse för och kunskap om missbrukare, något som han har gemensamt med många somatiska specialister. Den bristande lyhördsheten för samexistensen av ångestsömning och missbruk orsakar ibland olämplig förskrivning av bensodiazepiner.

Kliniker som intresserat sig för s.k. lägdosberoende, vilket snarare bör beskrivas som utsättningsproblem efter långtidsbehandling, beskriver en reel problematik som dock pga den selektiva rekryteringen, patienternas begripliga benägenhet att reducera sina problem till läkemedelsintaget, och den massmediala uppmärksamheten, gör att det är helt omöjligt att extrapolera till den stora gruppen bensodiazepinkonsumenter.

Relativt sällan framkommer i debatten att de flesta bensodiazepiner konsumeras som hypnotika och att det är olänt i vilken omfattning såväl denna patientgrupp, som de många äldre, somatiskt sjuka, som använder bensodiazepiner dagtid, uppfyller kriterier för någon distinkt psykiatrisk diagnos (1).

Det finns dock samstämmiga data som talar för att minst en tredjedel av de som söker primärvården har betydande psykiska problem (2-4), och att 15-25% uppfyller formella psykiatriska diagnoskriterier. Det är också klarlagt att många

har kliniskt betydelsefulla symptom utan att därför helt uppfylla dagens mycket strikta diagnoskriterier. I primärvårdspraxis ses också i stor utsträckning blandtillstånd av ångest och depression (4,5). Dessa blandtillstånd är dåligt utforskade men förefaller kunna svara på behandling med såväl bensodiazepiner, serotoninaktiva antidepressiva som buspiron (6,7).

Nästan alla kontrollerade studier av behandlingseffekter har avsett just specifika psykiatriska syndrom. Huruvida allmänläkarens eller den somatiska specialistens förskrivning av bensodiazepiner till äldre, somatiskt sjuka, ofta med sviktande sociala nätverk, utgör en adekvat terapi är okänt. Realistiska alternativ saknas sannolikt ofta. Data från Norge talar för att en betydande del av förskrivningen initieras på somatiskt sjukhus eller vårdhem (8)

## FARMAKOLOGISKA ALTERNATIV

Sedan Socialstyrelsens rekommendationer om behandling av ångest och sömnstörningar publicerades (9,10), har två farmakologiska alternativ 3 tillkommit i Sverige. För behandling av generaliserat ångestsyndrom finns nu Buspar (buspiron) registrerat. Xanor, som tidigare godkändes för ospecifik ångestbehandling, även som tillägg till antidepressiva vid depressionsbehandling, är nu också godkänt på indikationen paniksyndrom.

Dessutom kan betablockerarnas och de klassiska antidepressivas plats i ångestterapi något kommenteras.

I situationer som präglas av förväntans- och prestationsångest, och där somatiska ångestmanifestationer dominerar, är betablockerare ofta effektiva, och bör betraktas som förstahandsval (9,11).

Vid generaliserade ångestsyndrom är effekten bättre än av placebo men sämre än av andra farmakologiska alternativ. Även här förefaller effekten bättre om somatiska symptom dominerar (11).

Vid sociala fobier kan betablockare prövas men dokumentationen är begränsad (11).

Flera studier talar för att antidepressiva, eventuellt specifikt de med direkt effekt på serotoninupptaget, har effekt på generaliserad ångest i samma omfattning som bensodiazepinerna (6,12). Biverkningarna är dock fler och risken med överdosering betydande varför preparaten bör användas med stor urskillning.

## BUSPAR

I socialstyrelsens rekommendationer framhölls att bensodiazepiner var förstahandsmedel vid behov av farmakologisk behandling av generaliserad ångest (9). För antihistaminer var effektdokumentationen sparsam och neuroleptika borde på grund av biverkningsriskerna inte användas annat än vid behandling av psykotiska patienter.

Buspar verkar på serotoninsystemet men har också effekter på det dopaminerga systemet (14,15)

Substansen karaktäriseras som partiell agonist för 5HT-1a receptorn. Det är dock osannolikt att detta utgör hela förklaringen till dess effekter och biverkningar (14-16).

Buspar saknar, till skillnad från bensodiazepinerna, sederande och muskelavslappande egenskaper. Den ångestdämpande effekten kommer långsammare, och är ofta inte fullständig förrän efter två-tre veckor.

Buspar saknar väsentligen missbrukspotential och har inte visats orsaka någon utsättningsymptomatologi, ens efter sex månaders behandling.

Effekten är bäst på patienter som tidigare ej behandlats med bensodiazepiner. Substansen korsreagerar ej med bensodiazepinerna, varför eventuella utsättningsymptom av dessa ej lindras vid preparatskifte.

Nyare data talar dock för att utsättandet av bensodiazepiner underlättas om patienterna ställs in på Buspar innan utsättningen påbörjas (17)

Effekten har ej entydigt visats vara likvärdig med bensodiazepinernas. Tillverkaren anser att detta beror på studiernas uppläggning. Många patienter som inkluderades hade nämligen stått på bensodiazepiner, och förperioden på placebo var bara en vecka. Sålunda torde många patienter, som fick behandling med Buspar, ha haft fortsatta utsättningsymptom vilka dolde Buspars eventuella effekter. Som argument för detta åberopas subgrppsanalyser som visar att tidigare ej bensodiazepinbehandlade patienter hade samma effekt av bensodiazepiner som av Buspar. Samma resultat har också erhållits i nyare studier med tidigare medicinerade ångestpatienter. Dessa studier har dock haft svagheter att ej innehålla någon placeboeffekt. Det är möjligt att buspiron faktiskt har likvärdig effekt men det återstår för tillverkaren att entydigt visa att så är fallet.

Sammantaget kan Buspar vara lämpligt för: patienter som ej kräver snabb ångestlindring eller sömnrreglering, patienter som kan antas behöva en längre behandlingsperiod, patienter som är känsliga för bensodiazepinerna sederande och koordinationsstörande akuteffekter, patienter med känt missbruk eller med hereditet och personlighet som disponerar för detta. Dessutom finns en hel del patienter som helt avstår behandling med bensodiazepiner, även om deras ångesttillstånd skulle motivera sådan behandling.

Buspar är olämpligt vid behov av snabb behandling av svår ångest, vid samtidiga svåra muskulära spänningstillstånd, vid behov av sömnrreglering. God effekt torde sällan ses vid tidigare längre bensodiazepinbehandling, i synnerhet om patienten då uppskattade den snabbt insättande effekten.

Trots att miljoner patienter behandlats med preparatet råder fortfarande en osäkerhet om dess relativa roll i ångestbehandlingen (18,19).

De riskgrupper för bensodiazepinbehandling som har identifierats har bara i mycket begränsad omfattning blivit föremål för systematiska studier med buspiron.

## XANOR

Xanor(alprazolam) är en högpotent bensodiazepin, som har en med tidigare kända bensodiazepiner likvärdig anxiolytisk effekt. På grund av dess avvikande kemiska struktur förefaller den i ekvipotenta doser orsaka lägre grad av sedation än andra vanliga bensodiazepiner. Av detta skäl kan ofta höga doser tolereras, något som varit en orsak till att de flesta behandlingsstudier av paniksyndrom gjorts just med Xanor. För att uppnå god effekt måste nämligen ofta doser på 5-6 mg användas, något som skulle motsvara ungefär 50-60 mg Valium(diazepam) och dubbelt så mycket Sobril(oxazepam).

I jämförande studier (20,21) har Xanor visat likvärdig effekt med Tofranil (imipramin), ett antidepressivum som internationellt är det dominerande preparatet för panikbehandling. Dessutom tolererades Xanor bättre och effekten uppträdde snabbare (21). Däremot föreligger påtagliga utsättningsproblem efter den långtidsbehandling som oftast är nödvändig, och recidivrisken förefaller högre än efter Tofranil utsättning (22). För Xanor talar däremot att det ej orsakar hjärtbiverkningar och inte är särskilt toxiskt i överdos. Ett för Sverige speciellt förhållande är, att ej Tofranil, utan ett med detta besläktat preparat, Anafranil (clomipramin), är det som godkänts för behandlingen av paniksyndrom. Även om dokumentationen för detta preparat är mindre omfattande, finns såväl studier som en omfattande klinisk erfarenhet som talar för en minst lika god effekt på panikattacker(9)

## PSYKOLOGISKA BEHANDLINGSSALTER- NATIV

Ett stort problem på detta område är att de behandlingsstudier som gjorts, antingen gällt studerande som sökt råd eller visat bara låta tecken på psykiskt illabefinnande, eller omfattat patienter som sökt psykiatrisk hjälp, och befunnits ha en diagnostiserbar psykisk störning (23)

Kontrollerade studier av psykoterapi vid behandling av samtidig psykisk och somatisk störning saknas väsentligen. Inom psykosomatikområdet finns ett par studier (24,25) som talar för att duodenalsårssjukdom och colon irritabile får en mildare symptomatologi om patienterna får en tätare och mer psykosocialt inriktad läkarkontakt. Några argument för att en specifik inriktning av den psykologiska behandlingen är nödvändig, kan ej fås från studierna. Kontrollerade studier av psykoterapi på äldre saknas väsentligen också.

## Psykodynamisk terapi

Detta är den i Sverige dominerande terapiriktningen. Det saknas fullständig vetenskapliga belägg för att denna terapiform skulle vara effektiv vid något av de tillstånd som bensodiazepiner förskrivs för (26). För fullständighetens skull bör kanske ändå nämnas att en psykodynamisk kortidsterapi, interpersonell psykoterapi, visat sig ha effekt vid behandling av depressioner (27).

Även om man även i Sverige tenderar att förkorta behandlingstiderna är det fortfarande så att extremt goda resultat skulle krävas för att behandlingen skulle kunna anses vara kostnadseffektiv. Argumenten mot kontrollerade psykoterapistudier saknar helt bärfkraft. Utan att på något sett underskatta svårigheterna måste det betonas att det idag finns goda metoder för effektivvärdering av psykodynamisk psykoterapi, både i förhållande till läkemedel och till andra psykologiska behandlingar (28,29).

Vill man däremot tänja termen psykodynamisk terapi till att omfatta en stödjande, rådgivande, psykologiskt med-

kännande verksamhet har sådan självklart en viktig funktion att fylla, inte minst vid mötet med den stora grupp patienter som har kronisk kroppslig sjukdom, psykosociala problem, livskriser och existentiellt färgad problematik. Här rör man sig dock ofta i ett gränsområde, där behandlaren med fördel kan vara annan än sjukvårdspersonal. Det är emellertid viktigt att den som lider svårt får farmakologisk eller psykologisk hjälp, oavsett om någon formell diagnos kan ställas.

### Kognitiv beteendeterapi

Även om beteendeterapi har en lång historia, och kunnat visa på goda resultat vid behandlingen av begränsade syndrom, såsom enkla fobier, är det först med utvecklingen av kognitiv terapi, och dess förenig med beteendeterapi, som det stora genombrottet kommit.

Den kognitiva terapin utvecklades först som en behandlingsmetod för depressioner (30). Dess teoretiska bas är fortfarande utvecklad och bara i begränsad utsträckning förankrad i kognitiv psykologi. Likväl har flera grupper, såväl i USA som i Europa, kunnat utvidga användningsområdet till att även omfatta paniksyndrom och generaliserat ångestsyndrom (31,32). I Sverige är idag kognitiv terapi godkänd som en utbildningsriktning som leder till legitimation som psykoterapeut.

Det måste dock konstateras att tillgången på kompetenta terapeuter är ytterst begränsad, och att dominansen för psykodynamisk terapi, försvårar en sakligt motiverad storsatsning på utbildning i denna terapiform. Så länge detta är fallet är det tyvärr så att farmakologisk behandling är det som är tillgängligt och har en vetenskaplig dokumentation.

I två studier har kognitiv beteendeterapi visat mycket goda resultat, i den ena bättre än alprazolam, vid behandlingen av paniksyndrom (33,34). Långtidsresultaten är också lovande (35).

Även för behandlingen av agorafobi och generaliserat ångestsyndrom finns ett flertal studier som visar att beteendeterapi, med eller utan kognitiva inslag, ger goda resultat (26,36-38).

Man bör nog ändå göra förbehållet att den samlade dokumentationen är relativt begränsad och att man ej vet i vilken utsträckning denna behandlingsmetod kan tillämpas på mer oselektade patientpopulationer. Även denna typ av psykologisk behandling torde kräva en viss förmåga till psykologisk inlevelse, logiskt tänkande och förmåga att generalisera gjorda erfarenheter. Tillräckliga kunskaper finns dock redan för att man skall kunna rekommendera att basal kognitiv kunskap förmedlas till alla blivande läkare, inom ramen för undervisningen i både medicinsk psykologi och psykiatri.

### SAMMANFATTNING OCH REKOMMENDATIONER

Paniksyndrom, med eller utan agorafobi, agorafobi utan paniktackler:

Sannolikt är förstahandsvalet kognitiv beteendeterapi, men det är ännu oklart vilka subgrupper som ej är tillgängliga för psykologisk behandling.

Andrahandsalternativet är clomipramin (Anafranil) eller imipramin (Tofranil), om möjligt i kombination med beteendeterapi för att eliminera fobiskt undvikande.

Om pat får oacceptabla biverkningar, eller har kontraindikationer mot tricykliska, eller möjligen om de ej svarar på sådan behandling, kan alprazolam (Xanor) prövas. Sedvanliga argument mot långtidsbehandling med en hög dos bensodiazepiner måste först prövas och diskuteras i samråd med patienten.

### Social fobi:

Kunskapsbasen är begränsad. I enklare fall kan beta-blockerare vara värdefulla. Bensodiazepiner saknar dokumentation för denna indikation och bör i allmänhet ej användas. Beteendeterapi sannolikt värdefull men det är oklart i vilken utsträckning patienterna förmår genomföra behandlingen. Vissa studier talar för att de i Sverige ej registrerade irreversibla och oselektiva MAO-hämmarna kan vara av värde, men sådan behandling bör förbehållas invaliderande fall, och skötas av specialist.

### Enkla fobier:

Beteendeterapi i form av exposition är förstahandsvalet. Inga läkemedel har dokumenterat effekt på tillståndet.

### Obsessiva-kompulsiva syndrom:

Beteendeterapi och Anafranil har båda dokumenterat effekt och kombinationen är sannolikt överlägsen.

### Post-traumatiskt stressyndrom:

Ingen psykologisk eller farmakologisk terapi har visats vara generell användbar. Sederande antidepressiva kan prövas för att normalisera nattsömen.

### Generaliserat ångestsyndrom:

Fortfarande ett dåligt utforskat tillstånd, trots dess relativt höga prevalens. Psykologiska behandlingar, inkluderande stresskontroll, andningsövningar, och varianter av kognitiv terapi, liksom sjukgymnastisk avslappningsträning, bör prövas före läkemedel. Om detta inte är möjligt, eller tillräckligt, finns flera farmakologiska alternativ.

Med tanke på syndromets kroniska natur borde ett preparat fritt från beroendeproblematik vara förstahandsmedel. Ett sådant är Buspiron. Dess relativa roll är dock fortfarande otillräckligt definierad. De långtidsstudier som finns talar för att de flesta patienter använder läkemedel, oftast bensodiazepiner, periodvis och ej kontinuerligt. Ett sådant behandlings sätt är ej möjligt för Buspiron. Även här blir således läkemedelsval en fråga som måste individualiseras, och besvaras i samråd med den aktuella patienten.

### Organiska ångestsyndrom:

I den mån specifik behandling av bakomliggande somatisk sjukdom ej är möjlig, eller tar tid, är bensodiazepiner med kort halveringstid och utan aktiva metaboliter, förstahandspreparat.

### Anpassningsstörningar:

I första hand psyko-sociala stödåtgärder. Kortvarig behandling med bensodiazepiner till natten kan ibland vara befogat.

### Insomnia:

Mycket vanligt, i en amerikansk populationsstudie(39) en incidens på ca 10%.

Ofta ett symptom på ångestsjukdom, affektiv störning eller missbruk. Kräver en noggrann anamnes, sömnhygienisk

rådgivning, och specifik behandling av aktuellt psykiatriskt syndrom.

Efter detta kvarstår en stor grupp, oftast äldre, oftast kvinnor, med flera kroppsliga sjukdomar. En mycket stor del av den totala bensodiazepinförskrivningen sker här. Samtidigt saknas data som pekar på fortsatt hypnotisk effekt vid långtidsbehandling. I denna grupp finns också de som direkt löper risk av bensodiazepiner. Data talar för att risken för frakturer är påtagligt mycket högre vid samtidig behandling med hypnotika. Några farmakologiskt bättre alternativ finns ej tillgängliga. Således bör nyinsättning av hypnotika i denna patientgrupp ske restriktivt.

#### ANGELÄGNA FÖRÄNDRINGSBEHOV

Ökade kunskaper om de stora psykiatriska syndromen och beroendetillståndens presentationsformer och allmänna förekomst måste bibringas läkarkåren. Detta kan ske på olika sätt, men ett borde vara att ämnet ingår inte bara i grundkurs utan också i specialistutbildning för alla kliniska specialiteter. Ökade satsningar på utbildning i beteendeterapi och kognitiv terapi måste ske - på bekostnad av den dynamiska terapin.

Varje psykiatrisektor måste kunna erbjuda kognitiv beteendeterapi på steg II nivå. Detta kan ske genom att vidareutbildning på detta fält prioriteras och/eller genom att nya tjänster inrikts på sådan kompetens.

Ytterligare studier där psykologiska och farmakologiska alternativ jämförs är angelägna så att indikationer och kontraindikationer för dessa kan fastställas.

#### REFERENSER

- Beardsley R.S. et al. Prescribing of psychotropic medication by primary care physicians and psychiatrists. *Archives of General Psychiatry*, 45;117-119(1988)
- Barret J.E. et al. The prevalence of psychiatric disorders in primary care practice. *Archives of General Psychiatry*: 45;1100-1106(1988)
- von Korff M. et al. Anxiety and depression in a primary care clinic: Comparison of DIS, GHQ and practitioner assessments. *Archives of General Psychiatry*: 44;152-56(1987)
- Ormel J. et al. Recognition, management and course of anxiety and depression in general practice. *Archives of General Psychiatry*: 48;700-706(1991)
- Goldberg D. & Huxley P. *Mental illness in the community*. 1980 Tavistock Public. London
- Liebowitz M.R. et al. Tricyclic therapy of the DSM-III anxiety disorders: a review with implications for further research. *Journal of Psychiatric Research*: 22 (suppl. 1);7-32 (1988)
- Laws D. et al. A multicentre, double-blind comparative trial of fluvoxamine versus lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 81;185-89 (1990)
- Björndal A. Hvordan kan vi tolke forbruksmønstret av bensodiazepiner i Norge og de øvrige nordiske land? *Bensodiazepinsymposium* sid 61-82, Roche Norge 1983
- Pharmacological Treatment of Anxiety. National Board of Health and Welfare Drug Information Committee 1988:1
- Treatment of Sleep Disorders. National Board of Health and Welfare Drug Information Committee 1988:4
- Tyrer P. Current status of beta-blocking drugs in the treatment of anxiety disorders. *Drugs*: 36;773-783(1990)
- Kahn R.J. et al. Imipramine and chlordiasepoxide in depressive and anxiety disorders. II. Efficacy in anxious outpatients. *Archives of General Psychiatry*: 43;79-85 (1986)
- Suranyi-Cadotte B. et al. Antidepressant-anxiolytic interactions: Involvement of the benzodiazepine-GABA and serotonin systems. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*: 14;633-654 (1990)
- Symposium. Azapirones: A novel class of broad-spectrum psychotropic agents. *Journal of Clinical Psychopharmacology*: 10:June supplement(1990) 15. Glitz D.A. & Pohl R. 15. Glitz D.A. & Pohl R. 5-HT<sub>1A</sub>, partial agonists, what is their future? *Drugs*: 41;11-18(1991)
- Healy D. The marketing of 5-hydroxytryptamine: Depression or Anxiety? *The British Journal of Psychiatry*: 158;737-42 (1991)
- Udelman H.D. & Udelman D.L. Concurrent use of buspirone in anxious patients during withdrawal from alprazolam therapy. *Journal of Clinical Psychiatry*: st; 9 suppl:46-50 (1990)
- Anonymous. Buspirone- An alternative drug for anxiety? *Drug and Therapeutic Bulletin*: 27-28 (1989)
- Ballinger B. Hypnotics and anxiolytics. *British Medical Journal*: 300;456-458 (1990)
- Alexander P.E. & Alexander D.D. Alprazolam treatment for panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*: 47;301-304 (1987)
- Ballenger J.C. et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: Results from a multicenter trial. *Archives of General Psychiatry*: 45; 413-422 (1988)



22. Pecknold J.C. et.al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: Results from a multicenter trial - Discontinuation effects. *Archives of General Psychiatry*: 45; 429-436 (1988)
23. Lambert M.J., Shapiro M., and Bergin A. The effectiveness of psychotherapy. In Garfield S. and Bergin A. *Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*. 157- 212. J Wiley London 1986.
24. Svedlund J. Psychotherapy in irritable bowel syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*: 67;suppl 306 (1983)
25. Sjödin I. Psychotherapy in peptic ulcer disease. *Acta Psychiatrica Scandinavica*: 67; suppl 307 (1983)
26. Andrews G. The evaluation of psychotherapy. *Current Opinion in Psychiatry*: 4;379—383 (1991)
27. Elkin I. et.al. The NIMH treatment of depression collaborative Research program. General effectiveness of treatments. *Archives of General Psychiatry*: 46;971—82 (1989)
28. Elkin I. et al. Conceptual and methodological issues in comparative studies of psychotherapy and pharmacotherapy I: Active ingredients and mechanisms of change. *American Journal of Psychiatry*: 145;909—917 (1988)
29. Elkin I. et.al. II: Nature and timing of treatment effects. *American Journal of Psychiatry*: 145;1070—1076(1988)
30. Beck A.T. *Cognitive Therapy of Depression*. New York, Guilford Press, 1979
31. Beck A.T. & Emery G. *Anxiety Disorders and Phobias. A Cognitive Perspective*. New York, Basic Books Inc. 1985
32. Clark D.M. Anxiety States: Panic and Generalised Anxiety. in Hawton K., Salkovskis P., Kirk J. and Clark D. *Cognitive Behavior Therapy for Psychiatric Patients*. Oxford Medical Publications, 1989.
33. Barlow D.H. et.al. Behavioral treatment of panic disorder. *Behavior Research and Therapy*: 20;261-282(1989)
34. Klosko J.S. et.al. A comparison of alprazolam and behavior therapy in treatment of panic disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*: 58;77-84 (1990)
35. Barlow D.H. Long term outcome for patients with panic disorder treated with cognitive behavior therapy. *Journal of Clinical Psychiatry*: 51;suppl A, 17-23 (1990)
36. Butler J.C. et.al. Anxiety management for persistent generalized anxiety. *The British Journal of Psychiatry*: 151;535-542 (1987)
37. Durham R.C. & Turvey A.A. Cognitive therapy versus Behavior therapy in the treatment of chronic generalized anxiety. *Behavior Research and Therapy*: 25;229-234 (1987)
38. Öst L.G. Applied relaxation: Description of a coping technique and a review of controlled studies. *Behavior Research and Therapy*: 25;397-410 (1987)
39. Ford D.E. & Kamerow D.B. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. *Journal of the American Medical Association*: 262;1479-484 (1989)

# BLANDMISSBRUK - ETT PROBLEM BÅDE FÖR PATIENT OCH FÖRSKRIVARE

JAN HALLDIN,

Med Doktor

Föredragande läkare i missbruksfrågor,  
Socialstyrelsens regionala tillsynsenhet i Stockholm  
Cheföverläkare,  
Toxikomanikliniken,  
Danderyds sjukhus

## Inledning.

Blandmissbruk definieras som missbruk av flera beroende-framkallande medel samtidigt. Det kan vara fråga om alkohol, lugnande medel/sömnmedel och smärtstillande medel.

I denna rapport har jag valt att huvudsakligen redovisa blandmissbruk av bensodiazepiner (som utgör 80 % av gruppen lugnande medel/sömnmedel) och alkohol. Alkohol kan förstärka bensodiazepinernas andningshämmande effekt, vilket bör beaktas ur intoxikationssynpunkt.

Vi vet att det föreligger en korstolerans mellan alkohol och bensodiazepiner. I alkoholvårdssammanhang används därför bensodiazepiner ofta som behandling vid avgiftning av alkoholister. Detta kan i och för sig innebära en risk för att blandmissbruket skulle kunna öka. Därför bör en sådan behandling ske under en mycket kort begränsad tid under kontrollerade former.

## Förekomst av bensodiazepiner hos patienter vårdade inom alkohol- och narkoman-sjukvården

I en artikel av Ciraulo et al (1) om bruk och missbruk av bensodiazepiner bland alkoholister varierar på basis av 8 studier frekvensen mellan 3% och 41% med en tendens till högre siffror i senare studier. I en undersökning i England av Thomas et al (2) av 50 alkoholberoende patienter som avgiftades på sjukhus under en 10-dagars period fann man att 26 patienter hade tagit enbart alkohol och 24 hade tagit en kombination av alkohol och droger, huvudsakligen bensodiazepiner före intagningen. Man fann ingen skillnad i abstinensbesvären mellan de två grupperna under en 10-dagars inläggande avgiftningsbehandling med ett bensodiazepinpreparat. Studien pekar på vikten av att diagnostisera bensodiazepinbruk hos alkoholister som avgiftningsbehandlas, då det vid den akuta abstinensbehandlingen av alkoholister kan vara svårt att särskilja dem som samtidigt missbrukar bensodiazepiner. En dansk studie (3) som undersökte Antabusbehandlade alkoholister vid en alkoholpoliklinik visade att av 95 patienter hade 31 positiv urinscreening på bensodiazepiner. Hos dessa 31 var bensodiazepinbruket okänt hos mer än hälften.

I Sverige har Sternebring och medarbetare (4) i en undersökning av 105 konsekutivt inlagda patienter med alkoholberoende på alkoholkliniken i Malmö funnit att 25 st eller 24% hade bensodiazepiner i blod och urin. 11 av de 25 förnekade bensodiazepinintag före provtagningen. I en undersökning (där det dock fanns ett relativt stort bortfall) från psykiatriska akutavdelningen vid Danderyds sjukhus under 1991 på 76 alkoholister som togs in för avgiftning, befanns att 26 st eller 34% hade positiva bensodiazepinfynd i urinen. 6 av dessa 26 förnekade bensodiazepinintag före provtagningen.

Vid narkomanvårdsavdelningen, Danderyds sjukhus hade 1990 32% av vårdtillfällena positiva bensodiazepinfynd i urinen vid intagningen.

Dr Sten Carlsson vid Beckomberga sjukhus tog 1987 vid intagningen av patienter till en alkoholavdelning vid sjukhuset blodprov på samtliga. Han fann att 50-60% hade bensodiazepiner i blodet (personligt meddelande 1991).

Av ovanstående genomgång finner man att 25%-50% av alkoholister som tas in för avgiftning har bensodiazepiner i urin och/eller blod. Att siffrorna varierar något skulle delvis kunna förklaras av hur de lokala forskrivningsvanorna vid närliggande läkarmottagningar och alkoholpolikliniker ser ut (Fig 1). Då en del alkoholister förnekar bensodiazepinintag kan det också vara viktigt att ta urinprov på eventuell förekomst av bensodiazepiner vid intagning av alkoholister för avgiftning.

Av ovanstående genomgång framkommer att bensodiazepinbruket bland alkoholister i Sverige idag är utbrett. Det är dock svårt att säga om det skett en ökning av detta missbruk under senare år eller om den höga andelen blandmissbrukare beror på att problemet alltmer kommit att uppmärksammas.

## I vilken värdform bör blandmissbrukare behandlas?

Beträffande behandling av blandmissbrukare av alkohol och bensodiazepiner finns i Sverige något olika erfarenheter.

Vid Alkoholkliniken Malmö allmänna sjukhus anger Sternebring och Kristensson (personligt meddelande 1991) att man har en avgiftningsperiod på 10 dagar initialt efter vilken tid patienterna är drogfria. I en del fall kan denna avgiftning även ske polikliniskt om patienten är välmotiverad och välkänd. Sternebring och Kristensson anger att man sedan har följt patienterna under något års tid och att patienterna hela tiden varit kontrollerat drogfria. Dr Sten Carlsson, ABA-projektet vid Beckomberga sjukhus, anger att blandmissbrukarna i detta projekt har en initial innetingande avgiftning på cirka 30 dagar och sedan får missbrukarna vara kvar ytterligare ett par veckor på sjukhuset (personligt meddelande 1991).

Med utgångspunkt från ovanstående erfarenheter och från min egen erfarenhet från toxikomanikliniken vid Danderyds sjukhus rekommenderar jag att patienter som har ett blandmissbruk initialt inlägges på sjukhus för en kartläggning av hur omfattande blandmissbruket är, dvs hur mycket patienten intar av olika medel. Den initiala avgiftningen kan sedan påbörjas under sjukhusvistelsen. I enstaka fall, då patienten är välkänd och välmotiverad, kan dock avgiftningen även inledas polikliniskt. Det viktigaste är emellertid att sedan följa patienten med mycket täta ibland dagliga kontakter under 1/2 - 1 års tid.

### Min rekommendation rörande diagnostik och behandling av blandmissbrukare av alkohol och bensodiazepiner.

- Innan en alkoholavgiftning påbörjas bör man ta reda på om patienten använder eller har använt bensodiazepiner. Det är därför av stort värde om patienten lämnar ett urinprov för kontroll av eventuell förekomst av bensodiazepiner.
- Lägg i allmänhet in patienten initialt för diagnostik av blandmissbrukets omfattning och för påbörjan av den initiala avgiftningsbehandlingen.
- Följ sedan patienten under mycket lång tid med täta polikliniska kontakter och urinkontroller.

### Kan bensodiazepiner ges vid behandling av alkoholabstinens?

- Bensodiazepinpreparat kan ibland ges vid svåra alkoholabstinens under kontrollerade former vid dagliga besök exempelvis på specialmottagning.

### Viktiga moment vid ställningstagande till bensodiazepinbehandling.

Det är viktigt att vid ställningstagande till om bensodiazepiner skall förskrivas eller inte ta reda på om patienten missbrukar eller har missbrukat alkohol eller narkotika, vilket i så fall i regel utgör en kontraindikation för förskrivning.

I en studie av Ciraulo et al (5) framkom en tendens att personer som själva inte är alkoholberoende ändå har en ökad risk att utveckla ett bensodiazepinmissbruk om någon av föräldrarna är alkoholist. Extra försiktighet bör alltså iakttas vid förskrivning av bensodiazepiner till personer som inte själva är alkoholberoende men har en nära anhörig som är alkoholist.

Dessutom bör om en långvarig förskrivning av bensodiazepiner inleds läkaren hela tiden vara uppmärksam på att alkoholöverkonsumtion och alkoholberoende kan uppstå hos en patient under förskrivningens gång.

Allgulander och medarbetare (6) visar i en efterundersökning av 50 st patienter som hospitaliserats för primärt sedativa hypnotikaberoende att 4-6 år efter utskrivningen från sjukhuset hade 11 st eller 22% utvecklat tecken på alkoholism.

### Blandmissbruket ur förskrivarens synvinkel.

Ur förskrivarens synvinkel, dvs läkarens, är blandmissbruket också ett problem. För att närmare belysa detta skall jag beskriva hur ärenden rörande läkare som anmälts till Socialstyrelsen för misstänkt överförskrivning av beroendeframkallande läkemedel handläggs.

Dessutom skall jag redogöra något för antalet anmälningar av denna ärendetyp genom åren och också mer i detalj analysera 1990 års anmälningar till Socialstyrelsen.

Denna utredning har gjorts av undertecknad och avdelningsdirektör Anita Hallström vid Socialstyrelsens regionala tillsynsenhet i Stockholm.

### Socialstyrelsens handläggning av dessa ärenden.

Till Socialstyrelsen inkommer varje år ett antal anmälningar från bland annat privatpersoner, sjukhus, socialtjänst, behandlingshem, läkemedelsverket apotek m fl på läkare som misstänks överförskriva beroendeframkallande läkemedel. När en sådan anmälan kommer in brukar vanligtvis Socialstyrelsen begära en receptiontroll under en tre-månaders period på de apotek, som ur olika synpunkter bedöms lämpliga. När Styrelsen fått in recepten brukar vi, om det verkar föreligga en överförskrivning från läkaren, begära in 10-20 av journalerna på de patienter som fått utskrivet mest beroendeframkallande läkemedel. På Socialstyrelsen går vi sedan igenom journalerna och ser om förskrivningarna är bokförda, om motiv till förskrivningarna finns angivna m m. Därefter brukar vi i ett brev tillskriva läkaren där han närmare får förklara vilken policy han har för förskrivningar av beroendeframkallande läkemedel till sina patienter och där han också i ett antal ärenden närmare får redogöra för sina motiv till de erskilda förskrivningarna. Ibland kan också Socialstyrelsen göra en inspektion av läkarens verksamhet för att se hur mottagningen är utrustad, hur journaler förvaras, vilka prototagningar läkaren har möjlighet att utföra på mottagningen m m. Efter brevväxlingen och den eventuella inspektionen gör Socialstyrelsen en bedömning om Styrelsen finner det motiverat att anmäla till HSN (Hälsa- och sjukvårdens insvarsnämnd) och yrka någon form av påföljd. Påföljden kan bestå i disciplinär åtgärd (varning eller erinran), indragning av förskrivningsrätten för beroendeframkallande läkemedel eller i mycket allvarliga fall (ofta fråga om psykisk sjukdom eller eget missbruk hos läkaren) deslegitimerng. Ibland avskrivs dock ärendena, eventuellt med en kritisk skrivning till läkaren där han anmodas att i text inte förskriva beroendeframkallande läkemedel till missbrukare.

Vissa ärenden överlämnas dock till HSN, där utredningstiden också ofta är lång med skriftväxling och med ibland bedömning av ett vetenskapligt råd. Därför kan tiden i enstaka fall innan ärendet är avgjort i HSN bli upp till 1-2 år från det att anmälan kommit in till Socialstyrelsen. Detta är ett problem då den anmälda läkaren under hela handläggningstiden, även om han senare blir av med sin förskrivningsrätt, kan fortsätta att skriva ut beroendeframkallande läkemedel till sina patienter. För att komma tillrätta

med detta har tillsynsutredningen i sitt betänkande "Tillsynen över hälso- och sjukvården" (SOU 1991:63) föreslagit att en ny paragraf bör införas i tillsynslagen, vilken ger Ansvarsnämnden rätt att interimistiskt dra in förskrivningsrätten högst 6 månader med förlängning i ytterligare högst 6 månader innan HSAN slutligt prövar ärendet.

Det bör i sammanhanget också påpekas att en inskränkning av förskrivningsrätten för en läkare eller ibland en deslegitimering av en läkare är mycket allvarliga åtgärder, som ställer mycket höga krav på rättssäkerheten. Det är därför helt nödvändigt att denna typ av ärenden utreds så långt det går från alla tänkbara synvinklar. Av statistiken över läkare som fått sin förskrivningsrätt indragen åren 1980 - 1989 framkommer en variation på mellan 1 - 11 per år utan någon speciell trend (tabell 1).

Tabell 1.

ANTAL LÄKARE SOM FÅTT SIN FÖRSKRIVNINGSRÄTT AV NARKOTISKA PREPARAT INDRAGEN 1980-1989.

1980	1
1981	4
1982	9
1983	11
1984	7
1985	2
1986	6
1987	11
1988	10
1989	7
Summa	68

(källa SOU 1991:63)

### Analys av anmälda ärenden 1990.

Tabell 2

ANTAL ANMÄLDA LÄKARE TILL SOCIALSTYRELSEN FÖR MISSTÄNKT ÖVERFÖRSKRIVNING AV BEROENDEFRAMKALLANDE LÄKEMEDEL UNDER ÅREN 1987-1990 (enligt diarium)

1987	49
1988	36
1989	36
1990	58

I tabell 2 är antalet anmälda läkare till Socialstyrelsen för misstänkt överförskrivning av beroendeframkallande läkemedel under åren 1987 - 1990 framtagna. Av tabellen framkommer att antalet ärenden varierar en del år från år men att ärendeanmälningarna under 1990 har stigit kraftigt från föregående år (från 36 till 58). Detta kan tyckas något motsärande då samtidigt försäljningen av bensodiazepiner i Sverige minskat med 16% under de senaste 4 åren (se tänkbara förklaringar sidan 58).

Tabell 3.

ANMÄLDA LÄKARE 1990 FÖRDELDE EFTER SOCIALSTYRELSENS YRKANDE I HSAN, EV POLISANMÄLAN, O ÅTGÄRD ELLER UNDER UTREDNING.

	Antal	Socialstyrelsens yrkande		
		Disciplin påföljd	Indr förskrivningsrätt	Indr leg (även in-teremist)
Gått till HSAN	15	6 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	7
Polisanmälan	1			
0 åtgärd	24			
Under utredning	18			
Summa	58			

Av tabell 3 framgår vilka ärenden som av Socialstyrelsen har anmälts till HSAN och dessutom vilka ärenden som avskrivits av Socialstyrelsen utan åtgärd. Dessutom framkommer hur många ärenden från 1990 som fortfarande är under utredning på Socialstyrelsen. 15 ärenden har gått till HSAN varvid det i 7 ärenden föreslagits deslegitimering (inkluderande ett par ärenden där det är frågan om interimistisk deslegitimering i avvaktan på läkarundersökning) och i 4 ärenden indragen förskrivningsrätt av beroendeframkallande läkemedel. Av de 18 ärenden som fortfarande är under utredning har jag gjort bedömningen att cirka 9 kommer att gå till HSAN med förslag om någon form av påföljd för läkaren.

Sammanlagt kommer då cirka 24 (i ett par av dessa 24 rör det sig om förskrivning av beroendeframkallande läkemedel till läkaren själv) av 58 anmälda fall eller cirka 40% att bli föremål för någon form av påföljd i HSAN. Av de hittills 24 ärenden som avskrivits har det i ett par fall sannolikt varit en ogrundad anmälan (i något fall rör det sig om receptförfalskning). Att av cirka 25.000 yrkesverksamma läkare i Sverige, 58 anmäls till Socialstyrelsen 1990 för misstänkt överförskrivning av beroendeframkallande läkemedel och 24 av dessa blir eller väntas bli fällda i Hälso- och sjukvårdens ansvarsnämnd, kan tyckas litet. För den läkare som blir av med sin legitimation eller förskrivningsrätt kan det dock ibland leda till stora sociala konsekvenser. Problemet är ur patienternas synvinkel dessutom att en enstaka läkare ibland kan överförskriva beroendeframkallande läkemedel till en stor skara missbrukare, vilket leder till mycket stora konsekvenser för en hel del patienter. Har en läkare en gång börjat förskriva exempelvis bensodiazepiner till missbrukare kan det vara mycket svårt för honom att sluta. Det händer att en narkoman har på sig en anteckningslapp i fickan när han/hon kommer in exempelvis för överdos till sjukhus. På denna anteckningslapp kan det stå namn och telefonnummer på läkare, som är kända för att överförskriva beroendeframkallande läkemedel till missbrukare.

<sup>a</sup> I ett par ärenden har både disciplin påföljd och indragen förskrivningsrätt yrkats.

Tabell 4.

ANTALET ANMÄLDA LÄKARE TILL SOCIALSTYRELSEN 1990 FÖR MISSTÄNKT ÖVERFÖRSKRIVNING AV BEROENDEFRAMKALLANDE LÄKEMEDEL FÖRDELADE PÅ ÅLDER OCH KÖN.

Ålder	Män	Kvinnor	Summa
35 <		1	1
35-44	12	1	13
45-54	19		19
55-64	10	1	11
65-74	9	-	9
> 74	5	-	5
Summa	55	3	58

Tabell 4 visar de 58 anmälda läkarnas fördelning på ålder och kön. Av tabellen framkommer att endast tre är kvinnor. Det finns bara en läkare, ännu ej legitimerad, som är under 35 år. De flesta läkarna faller inom åldersgruppen 45-54 år. Dock finnes en del äldre läkare som överförskriver beroendeframkallande läkemedel. 14 läkare är 65 år eller äldre, varav 5 är 75 år och äldre. De två äldsta anmälda läkarna är 87 år. Att läkare trots sin höga ålder får förskriva beroendeframkallande läkemedel kan ibland vara ett problem. Några av dessa äldre läkare kan i sitt tidigare yrkesverksamma liv ha varit mycket omdömesgilla och haft förtroendefulla chefsposter vid exempelvis sjukhus, men på sin ålders höst har de börjat skriva ut beroendeframkallande läkemedel till missbrukare. Självklart kan här en senilitet hos läkaren spela en stor roll. I några enstaka fall har det gått att få äldre läkare att själv inse att de på grund av ålderdom haft svårigheter att säga "nej" till att skriva ut exempelvis bensodiazepiner till missbrukare. Det har då ibland gått att förmå läkaren att själv begära en indragning av sin förskrivningsrätt av beroendeframkallande läkemedel.

Tabell 5

ANMÄLDA LÄKARE FÖRDELADE PÅ SPECIALITET OCH TJÄNSTGÖRING.

	Ingen tjänst	Offent	Priv Off	/priv	Företl	Summa
Ej leg	1	-	-	-	-	1
Ej spec	-	1	10	-	2	13
Allm psykt	-	3	4	-	-	7
Övr spec	-	10	24	3	-	37
Summa	1	14	38	3	2	58

I tabell 5 framkommer de anmälda läkarnas specialistkompetens och var de har sin tjänstgöring. Den största gruppen läkare utgörs av privatpraktiker (38 st). En speciell "riskgrupp" kan i det här avseendet vara de 10 läkare som saknar specialistkompetens och som tjänstgör som privatpraktiker. 7 av de anmälda läkarna är specialister inom psykiatri.

Tabell 6.

VAR HAR ANMÄLDA LÄKARE SIN TJÄNST/PRAKTIK?

Stockholm	33
Stockholm och Malmö	1
Göteborg	2
Övriga landet	22
Summa	58

I tabell 6 visas var den anmälda läkaren tjänstgör. Av tabellen framkommer att den största delen, 33 st, har sin tjänstgöringsort i Stockholm. Anmärkningsvärt är dock fyndet att endast 1 av de anmälda läkarna (som även har praktik i Stockholm) tjänstgör i Malmö och endast två i Göteborg. En förklaring till skillnaderna mellan Stockholm och Göteborg/Malmö kan vara avståndet till tillsynsmyndigheten. All tillsyn har fram till och med 1990 legat i Stockholm. När nu den regionala tillsynen förts ut på olika orter i landet kan man kanske förvänta sig att det kommer att ske ett ökat antal anmälningar rörande denna ärendetyp till respektive regional tillsynsenhet. I tabell 7 anges några orsaker till varför läkare överförskriver beroendeframkallande läkemedel.

Tabell 7.

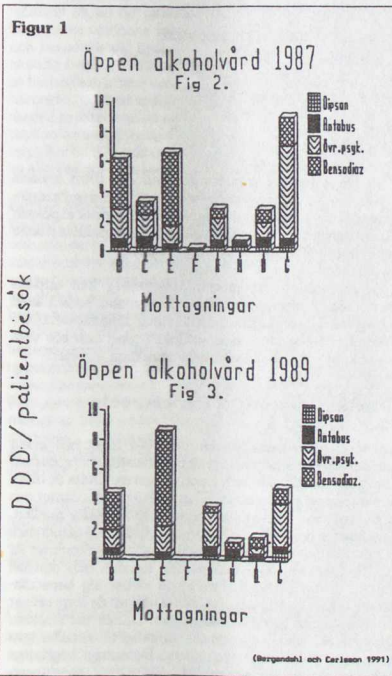
NÅGRA ORSAKER TILL ÖVERFÖRSKRIVNING.

	Antal
Egen psykisk sjukdom inklusive missbruk hos läkaren	10
Beteende med brottsliga förtecken hos läkaren	3

I 10 fall rör det sig om psykisk sjukdom eller missbruk hos läkaren själv, i 3 fall om beteende med brottsliga förtecken hos läkaren (tabell 7). I övriga ärenden kan det vara fråga om ålderdom hos läkaren, kunskapsbrister eller ibland så kallade "ideologiska" skäl. En del läkare anger i sina förklaringar till Socialstyrelsen att de skrivit ut bensodiazepiner till alkoholister eller narkomaner då de tyckt att det varit mycket bättre att patienterna tagit bensodiazepiner än alkohol eller tung narkotika. I de flesta av dessa anmälda ärenden, som jag har studerat, har det dock inte varit frågan om alkohol eller bensodiazepiner utan oftast både och. Ser man på de beroendeframkallande preparat som läkaren förskrivit har det, i alla utom 2 fall där det enbart rörde sig om tung narkotika (grupp 2 eller 3 i Läkemedelsverkets narkotikaförteckningar), varit frågan om förskrivning av bensodiazepiner. I 40-50 av de anmälda ärendena har läkarna förskrivit bensodiazepiner till patienter med missbruksproblem.

### Läkares förskrivningsvanor.

Att läkare och även mottagningar lätt fastnar i sina egna förskrivningsvanor som sedan kan vara svåra att förändra har visats av apotekare Gunnar Bergendahl och dr Sten Carlsson vid Beckomberga sjukhus (personligt meddelande 1991). Bergendahl och Carlsson har studerat leveranserna av läkemedel till ett antal alkoholmottagningar i Stockholmsregionen. Regelin vid alkoholmottagningarna har varit att läkemedel inte skrivs ut på recept utan lämnas till patienterna i påsar var/varannan dag vid mottagningarna.



Som framkommer av figur 1, där vid 8 mottagningar respektive mottagnings framräknade medeloch per patientbesök är angivna 1987 respektive 1989, finner man en nästan en tiofaldig skillnad mellan vissa mottagningar rörande bensodiazepinutdelningen. Det finns också en viss trend att mottagningar som ger ut mindre bensodiazepiner istället har en större Antabus/Dipsanutdelning. Undersökningen visar på ett tydligt sätt betydelsen av den lokala mottagningens (där läkaren har en avgörande betydelse) behandlingspolicy när det gäller exempelvis bensodiazepintilldelningen till enskilda patienter. Mönstret tycks också vara relativt konstant vid de flesta mottagningarna över tid som framgår av bilden. Mottagning C har dock mellan 1987 och 1989 fått en klar förändring av tablett-

utdelningsmönstret, vilket man teoretiskt skulle kunna tänka sig bero på att exempelvis mottagningen bytt läkare.

Av ovanstående genomgång framkommer att överförskrivning av beroendeframkallande läkemedel, i första hand bensodiazepiner, till missbrukare idag är ett stort problem både för patienter och förskrivare. Det faktum att anmälningarna av "överförskrivande" läkare till Socialstyrelsen har ökat 1990 trots att bensodiazepinförsäljningen i Sverige minskat under senare år är något motsägelsefullt. En viss förklaring är sannolikt att bensodiazepindebatten i massmedia kan ha ökat anmälningarna. En annan förklaring kan vara den att läkarkåren som helhet, speciellt den yngre delen, blivit mer uppmärksam på frågan och följer Socialstyrelsens allmänna råd 1990:7 om beroendeframkallande psykofarmaka. Missbrukarna får därför idag inte lika lätt som tidigare lugnande medel/sömnmedel utskrivna, speciellt inte i offentlig vård. Då vårdresurserna idag är otillräckliga för avgiftning av blandmissbrukare blir blandmissbrukarna i detta läge hänvisade till mer "oseriösa förskrivare". Därför är det nödvändigt att när en läkare blir av med sin förskrivningsrätt samtidigt hans ibland ganska stora patientskara av blandmissbrukare erbjuds vård och avgiftning. Tyvärr finns inte dessa vårdresurser idag utan missbrukarna får i detta läge ofta fortsätta sin "jakt" på dessa medel hos olika "oseriösa förskrivare".

Sammanfattningsvis måste det därför, när en läkare som överförskriver beroendeframkallande läkemedel och blir av med sin förskrivningsrätt eller legitimation i Hälso- och sjukvårdens ansvarsnämnd samtidigt finnas vård- och behandlingsresurser som tar hand om läkarens patienter för i första hand avgiftning.

### REFERENSER

1. Ciraulo D A, Sands B F, Shader R I. Critical review of liability for benzodiazepine abuse among alcoholics. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1501-1506
2. Thomas C S, Spurrell M, Hackett R D, Hore B D. Severity of withdrawal in subjects exposed to a combination of alcohol and minor tranquillizers. *British journal of Psychiatry* 1989; 154: 83-85.
3. Tønnesen H, Kaas-Claesson N. Alkoholmissbrugere og benzodiazepiner *Ugeskr Læger* 1984;146:430-431.
4. Sternebring B, Berglund M, Lidén A. Bensodiazepiner och cannabis hos patienter med alkoholberoende. Svenska Läkaresällskapets riksstämman 5-7 dec 1990, Program sammanfattningar sid 203-204.
5. Ciraulo D A, Barnhill J G, Ciraulo A M, Greenblatt D J, Shader R I. Parental alcoholism as a risk factor in benzodiazepine abuse: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1333-1335.
6. Allgulander C, Borg S, Vikander B. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1580-1582. A 4-6 year follow - up of 50 patients with primary dependence on sedative and hypnotic drugs.

# Samhällsmedicinska aspekter på bruk och missbruk av bensodiazepiner

Arne Melander

Professor/överläkare i klinisk farmakologi  
Institutionerna för klinisk farmakologi och klinisk samhällsmedicin,  
Lunds universitet samt Farmakologiska kliniken, Lunds Lasarett  
Adress: Medicinskt forskningscentrum, Allmänna sjukhuset, 214 01 Malmö

## Sammanfattning

Bensodiazepiner skiljer sig från andra anxiolytiskhypnotika och alkohol genom att utöva sin verkan via specifika receptorer. Detta medför en högre effektivitet och lägre toxicitet och suicidkapacitet än för övriga medel. Den slutgiltiga effekten är dock densamma som för anxiolytika-hypnotika och alkohol; samtliga öppnar kloridkanaler i exponerade neuron och dämpar därigenom dessas aktivitet. Därför torde bensodiazepiner i likhet med övriga medel besitta vanebildande, beroendeskapande och missbruksfrämjande potential. Omfattningen härav är emellertid mycket omdiskuterad, och dess relation till dos och plasmanivåer av medlen är inte utredd.

Bensodiazepinkonsumtionen i Sverige är internationellt sett låg, men det finns högkonsumtionsområden i väster och söder. Dubbelt så många kvinnor som män exponeras, och bensodiazepinkonsumtionen ökar kraftigt med åldern. Sömnmedels-bensodiazepiner användes i betydligt högre grad än anxiolytiska bensodiazepiner, men diskussionen om bensodiazepinberoende handlar mest om medelålders personers bruk av anxiolytiska bensodiazepiner.

Psykiater står för en mycket liten andel av bensodiazepinförskrivningen. Många bensodiazepinrecept utfärdas synbarligen utan adekvat diagnos och indikationsprövning. I högförskrivningsområden finns ofta ett litet antal läkare som står för en stor del av hela förskrivningsvolymen.

Det finns ett klart samband mellan förskrivningsvolymen och missbruket av bensodiazepiner, och ökad restriktivitet i förskrivningen synes leda till minskat missbruk. Däremot saknas tillfredsställande underlag avseende sambandet mellan förskrivning och beroende vid ordinär dosering.

Interkommunala jämförelser i ett högkonsumtionslän visar signifikanta korrelationer mellan å ena sidan bensodiazepinkonsumtionen och å den andra suicidfrequensen, konsumtionen av antidepressiva läkemedel, reduktionen i medellivslängd, alkoholrelaterad sjukdom, antibiotikakonsumtionen och graden av självskattad ohälsa. Detta talar för att bensodiazepinkonsumtionens omfattning i en befolkning är en indikator dels på graden av psykisk ohälsa men också på graden av allmän ohälsa och social problematik. Huruvida bensodiazepiner bidrar till att minska betydelsen av dessa problem eller om de tvärtom kan accentuera problemen är emellertid oklart.

Studier erfordras som klargör om det finns kausala samband mellan bensodiazepinkonsumtion, bensodiazepinberoende, ohälsa och andra samhällsmedicinska aspekter. Härtill erfordras antingen kontrollerade, prospektiva studier eller retrospektiva "record-linkage" studier.

En minskad bensodiazepinförskrivning kan uppnås genom riktad information till högförskrivare kombinerad med generell information till hela läkarkollektivet. Informationen bör drivas på ett lokalt plan och bör vara långvarig och upprepad för att ge varaktiga effekter.

## Farmakoterapeutiska fördelar och begränsningar

Bensodiazepiner har i Sverige praktiskt taget helt ersatt äldre anxiolytika-hypnotika såsom barbiturater, meprobamat, glutetimid, metakvalon och hexapropymat. Detta är motiverat av att bensodiazepinerna har en högre effektivitet och en mycket större säkerhetsmarginal än de äldre medlen. Visserligen är den slutliga effekten på cellulär nivå gemensam för samtliga dessa medel och alkohol; alla åstadkommer att kloridkanaler öppnas i exponerade neuron och därmed dämpas dessas aktivitet. Emellertid skiljer sig bensodiazepinerna från samtliga övriga medel i det att de förra utövar sina effekter via specifika receptorer. Därför blir effekten riktad och selektiv och begränsas samtidigt till de celler som är rustade med sådana receptorer. Dessutom begränsas effektens omfattning av antalet aktiverbara receptorer. Detta är den sannolikaste förklaringen till att bensodiazepinerna har en mycket låg toxicitet.

Det faktum att bensodiazepinerna i grunden har samma neuronala effekt som de erkänt vanebildande medlen alkohol och barbiturater gör å andra sidan att även bensodiazepinerna måste besitta vanebildande och beroendeframkallande egenskaper. Att de verkar via receptorer för endogena ligander såsom det ännu hypotetiska endozepam och den existerande antibensodiazepin-peptiden DBI (diazepam-binding inhibitor) utesluter på intet sätt beroenderisker. Analogin med endorfin-morfin ligger nära till hands och bör också vara vägledande i vår hantering av bensodiazepinerna. Morfin är ett omistligt medel vid svår kroppslig smärta. Därför måste indikation och bruk strikt definieras, och

morfins korrekta användning har under senare år blivit väl beskriven. På samma sätt bör vi acceptera bensodiazepiner som värdefulla preparat vid svår själslig smärta, men vi bör också ha deras vanebildande potential i ständig åtanke och noggrant definiera och begränsa indikationsområdet (1).

### Missbruk och beroende

Missbruk av bensodiazepiner förekommer (1) och omfattningen av missbruket minskar när förskrivningen blir mera restriktiv (2, 3). Renodlat bensodiazepinmissbruk är dock sällsynt, om man i enlighet med DSM-III definierar missbruk så, att det innefattar tolerans och dosökning. Den kvantitativt viktigare frågan gäller risken för vanebildning och beroende vid ordinär dosering. Bensodiazepiner kan tveklöst leda till båda, men bristen på adekvata studier av bensodiazepinberoendets omfattning gör att oenigheten härom fortfarande är stor. Olyckligtvis skiljer bedömningarna särskilt mycket mellan patientföreträdare och stora delar av psykiatriprofessionen. Det saknas också tillfredsställande uppgifter beträffande omfattningen av kombinationsmissbruk av alkohol och bensodiazepiner.

### Bensodiazepiner och suicid

Barbituraterna indrogs i Sverige 1985 inte minst p g a den dokumenterat höga kapaciteten hos dessa medel som suicidmedel (2). En av de påtagliga fördelarna med bensodiazepinerna är som nämnts ovan den betydligt lägre toxiciteten, som bl a innebär att suicid betingade av enbart bensodiazepiner har varit mycket sällsynta. Det har t o m hävdats att det är omöjligt att ta sitt liv med enbart bensodiazepiner. Emellertid får man kanske revidera denna uppfattning, åtminstone vad gäller de nyare, högpotenta bensodiazepinerna; ett ökande antal suicid med flunitrazepam (Rohypnol) som enda medel har iakttagits (4), och det är möjligt att även andra högpotenta medel såsom triazolam, alprazolam och lorazepam har en högre suicidpotential än de äldre medlen oxazepam, diazepam, klorazepat och klopidol.

Att omfattningen av bensodiazepinkonsumtionen i en population kan ha ett indirekt samband med suicidfrequensen i samma population är en annan problemställning som diskuteras nedan.

### Omfattning och fördelning av bensodiazepinkonsumtionen

Apoteksbolagets försäljningsstatistik avseende bensodiazepiner visar att omkring 50 definierade dygnsdoser (DDD) per 1000 invånare och dag såldes i Sverige under 1990 (5). Med andra ord intog statistiskt sett en tjugo genomsnittsborgare varje dag en dygnsdos bensodiazepin. Ur ett internationellt perspektiv är denna konsumtion låg (6), och den har dessutom sjunkit mer än 20% från 1986 till 1990 (5). Det finns emellertid stora nationella skillnader i bensodiazepinkonsumtionen, med högre förbrukning i väster och söder och lägre siffror i öster och norr (2, 5, 7). Det finns också stora interkommunala skillnader inom vissa län (8; se vidare nedan).

Bensodiazepinkonsumtionen är dubbelt så hög hos kvinnor som hos män och beror sannolikt på att fler kvinnor exponeras snarare än att kvinnor får högre doser (5). För båda könen ökar bensodiazepinkonsumtionen kraftigt med åldern, och äldre kvinnor är de överlägset största

bensodiazepinkonsumtionerna; statistiskt står var femte kvinna över 65 år på bensodiazepin-medikation men endast var tjugonde man under 45 år (5). På riksplaneln dominerar bensodiazepinanvändningen, särskilt hos de äldre, av preparat avsedda som sömnmedel, främst flunitrazepam och nitrazepam (5). Detta synes även vara förhållandet på kommunplanet, dock med intressanta undantag; Göteborg har förutom en generell hög bensodiazepinkonsumtion en ovanligt hög andel av anxiolytiska bensodiazepiner (5).

Medan huvuddelen av bensodiazepinkonsumtionen sålunda hänföres till äldre personer och sömnmedel, så handlar debatten om vanebildning och beroende nästan uteslutande om medelålders personer som tar bensodiazepiner avsedda för anxiolytiskt, dagtida bruk. Det är oklart om detta innebär att äldre individer är mindre benägna att bli bensodiazepinberoende (föga sannolikt) och/eller att bensodiazepiner använda som sömnmedel är mindre beroendeskapande än dem som används i anxiolytiskt syfte (också föga sannolikt), eller om yngre och medelålders personer (eller deras läkare) är mera benägna att försöka avsluta bensodiazepinmedicinering varigenom abstinensreaktioner kan bli följden (mera sannolikt). Under alla omständigheter står det klart att försäljningssiffrorna i sig inte ger någon information om eventuella bruk/missbruksförhållanden; försäljningsskillnader måste följas upp med förskrivningsanalyser som kopplas till epidemiologiska och samhällsmedicinska uppgifter.

### Bensodiazepinförskrivare och psykiatrisk diagnos

Endast 15-20% av bensodiazepinrecepten i Sverige kommer från psykiater. Dess andel är ännu lägre vad gäller bensodiazepiner som sömnmedel, 10%, men något högre vad gäller anxiolytiska bensodiazepiner, 30% (5). Detta kan tala för att många bensodiazepinförskrivningar ej föregås av psykiatrisk diagnos. Undersökningar från Uppsala tyder därtill på att bensodiazepinförskrivningar ofta inte föregås av någon diagnos alls; endast 20% av bensodiazepinrecepten vid en undersökt öppenvårdsenhet motsvarades av en i journalen införd diagnos (9). Mot detta skulle kunna anföras att flertalet "diagnoslösa" bensodiazepinrecept endast innebär "påfyllning" åt patienter som vid ett tidigare tillfälle fått en psykiatriskt adekvat diagnos. Detta är dock mindre troligt, och "påfyllning" på detta sätt vore för övrigt en tveksam praxis dels med tanke på risken för beroende, dels eftersom det saknas belägg för att långtidsbehandling är effektiv.

Av de 80% bensodiazepinförskrivningar som emanerar från icke-psykiater kommer 50% från allmänläkare och 30% från sjukhusläkares mottagningar (5). Detta tolkas ofta så att distriktsläkare skulle ha en speciellt hög bensodiazepinförskrivning. Siffrorna måste emellertid ställas i relation till besöksfrekvensen, diagnospanoramet och patientmaterialets sammansättning. Distriktsläkare har en mycket hög andel äldre patienter, inklusive sjukhemspatienter och hemsjukvårdspatienter, och eftersom de äldre dominerar bland bensodiazepinkonsumtionerna är sannolikt inte distriktsläkarnas genomsnittliga förskrivningsvolym speciellt avvikande. Detta betyder givetvis inte att den är adekvat.

En annan läkarkategori som speciellt uppmärksammas är de privatpraktiserande; i vissa större städer står dessa läkare för en påtagligt stor andel bensodiazepinrecept. I Malmö kommer mer än 50% av bensodiazepinrecepten från privatpraktiker, och i både Malmö och Helsingborg



finns en liten grupp (omkring 2.5% av samtliga läkare) som svarar för en stor andel av bensodiazepinrecepten (25-30%) (2, 10). Samtidigt ska konstateras att flertalet privatpraktiserande läkare i både Malmö och Helsingborg har helt ordinära förskrivningsvanor (2, 10).

### Geografiska och demografiska variationer

Det faktum att bensodiazepinkonsumtionen kraftigt varierar mellan olika län och mellan olika kommuner inom län har möjliggjort jämförelser av bensodiazepinkonsumtionen i relation till olika demografiska och samhällsmedicinska förhållanden. Som framgår av Ulf Bergmans epidemiologiska översikt har län i södra och västra Sverige, främst Göteborgs och Bohus län samt Malmöhus län, under en lång följd av år haft en högre bensodiazepinkonsumtion än andra län i Sverige, och kontrasten är kraftigast gentemot glesbygdslänen i norr (5). Kontrasten är dock slående även gentemot Stockholms län (2, 5, 7).

De relativt höga talen för Malmöhus län betingas framför allt av hög konsumtion i de två största städerna i länet, Malmö och Helsingborg (Fig. 1). Den senare staden har haft den högsta bensodiazepinkonsumtionen per capita under hela 1980-talet (10).

Upprepade förskrivningsanalyser har visat att de höga försäljningstalen för Helsingborg betingas av en ovanligt hög förskrivning i Helsingborg. Den höga förskrivningen gäller ej endast äldre personer, vilka är överrepresenterade i Helsingborg, utan alla åldrar. Drygt 40% av alla bensodiazepinrecept återföres, vilket tyder på att en ansevärd del av bensodiazepinmottagarna i Helsingborg är långtidsbrukare (10). Detta är notabelt med hänsyn till att långtidsbruk synes vara den viktigaste riskfaktorn avseende beroendutveckling (1).

Preparatvalet och doseringen av bensodiazepiner i Helsingborg avviker ej påtagligt från riksgenomsnittets utan den höga konsumtionen i staden beror på att andelen bensodiazepinexponerade individer i Helsingborg är högre än på annat håll i landet (10). De flesta förskrivare i Helsingborg har modesta förskrivningsvanor, men en liten grupp av privatpraktiserande läkare står för en mycket hög andel, drygt 30%, av hela bensodiazepinvolymen (10).

### Bensodiazepiner, suicid, medellivslängd och ohälsa

Helsingborg har, liksom Malmö, en överrepresentation av sociala, socialmedicinska och socioekonomiska problem. Exempel härpå är en hög suicidfrekvens, hög skilsmässotal, en stor andel människor med ett svagt socialt nätverk, en hög andel alkoholrelaterad sjukdom och hög arbetslöshet (2, 10). De omfattande samhällsmedicinska problemen skulle kunna vara en bidragande orsak till den omfattande bensodiazepinkonsumtionen, och detta har undersökts genom att jämföra bensodiazepin användningen i kommunerna inom Malmöhus läns landstingsområde med dessa kommuners suicidtal, medellivslängd, alkoholrelaterad sjukdom, antibiotikaanvändning och grad av ohälsa skattad i enkäter. En annan bidragande orsak kan naturligtvis vara en hög grad av psykisk ohälsa, och jämförelserna innefattar därför även användningen av antidepressiva läkemedel.

Dessa jämförelser visar en klar korrelation mellan å ena sidan bensodiazepinkonsumtionen per kommun och å andra

sidan kommunens suicidfrekvens (Fig. 2), dess konsumtion av antidepressiva läkemedel (Fig. 3), dess minskning av medellivslängden (hos män men ej hos kvinnor) (Fig. 4), omfattningen av alkoholrelaterad sjukdom (Fig. 5), konsumtionen av antibiotika (Fig. 6), självsattad grad av ohälsa (Fig. 7) samt graden av socioekonomiska problem (Fig. 8). Dessa iakttagelser stöder antagandet att omfattningen av bensodiazepinkonsumtion i en kommun är en av flera indikatorer på graden av psykisk ohälsa i kommunen men också på graden av allmän ohälsa och social problematik. Vidare kan resultaten tyda på att bensodiazepiner användes som åtgärd mot sociala, socialmedicinska och socioekonomiska problem.

Preliminära studier av bensodiazepinkonsumtionens fördelning i Malmöns olika delar tyder också på att konsumtionen är högst i de områden som har den tyngsta sociala belastningen, den svagaste ekonomin och den högsta arbetslösheten. Tidigare studier i Malmö har visat ett klart samband mellan å ena sidan förskrivningen och tillgången av anxiolytika-hypnotika, inklusive bensodiazepiner och å den andra suicid och missbruk (2). Framför allt har visats att en kombination av riktad (till högförskrivare) och generell (till hela läkarkollektivet) information om indikatorer för, samt för- och nackdelar med, olika anxiolytika-hypnotika leder till en minskad förskrivning, ett minskat missbruk och en minskad suicidfrekvens (2). Dessa studier gällde emellertid i främst barbituratema.

### Ska läkemedel användas mot sociomedicinska och socioekonomiska problem?

Ovan nämnda resultat bevisar inte att merparten av bensodiazepinmedikationen är en konsekvens av de samhällsmedicinska problemen, eftersom undersökningarna bygger på korrelation mellan aggregerade data. Det är dock sannolikt att problematik av beskrivet slag ofta bidrar till bensodiazepinmedikation, och detta måste i så fall anses vara en inadekvat åtgärd. Det kan ej uteslutas att bensodiazepinmedikation hos människor med sociala problem tom kan förvärra situationen; dels kan bensodiazepinexpositionen göra individen mindre benägen att försöka lösa sin sociala situation, och dels kan ej uteslutas att bensodiazepinmedikationen sekundärt förvärrar problematiken genom beroendutveckling och abstinensbesvär. Det finns inga kontrollerade, prospektiva studier som kan verifiera eller förkasta dessa möjligheter.

En tidigare studie i Malmö visade emellertid att en ökad restriktivitet i bensodiazepinförskrivningen var förenad med ett minskat bensodiazepinmissbruk (2). Liknande resultat har framkommit i New York State (3). Motsvarande studier avseende relationen mellan bensodiazepinförskrivning och bensodiazepinberoende finns dock ej.

Slutligen bör understrykas att långtidsbruk av bensodiazepiner synes vara den främsta riskfaktorn avseende beroendutveckling (1), och i områden med hög konsumtion såsom Helsingborg och Malmö tycks också ha en hög andel individer med långtidsbruk (10). Därför, och eftersom det saknas belägg för terapeutisk nytta av långtidsbehandling med bensodiazepiner (1, 11-13) bör sannolikt en ökad förskrivningsrestriktivitet rekommenderas, särskilt i samhällen med hög bensodiazepinförskrivning. Generellt bör sådan förskrivning ske endast på strikt verifierad indikation och under kortare tid, utan iteration.

## Konklusioner och rekommendationer

- Till skillnad från alkohol och andra anxiolytika hypnotika verkar bensodiazepiner via specifika receptorer i vissa delar av nervsystemet. Detta medför en högre effektivitet och en mycket högre säkerhet än övriga medel. Toxiciteten är mycket låg, och suicidkapaciteten ytterst ringa. Emellertid är den slutgiltiga effekten för bensodiazepiner densamma som för alkohol och övriga anxiolytika-hypnotika; alla öppnar kloridkanaler i exponerade neuron och dämpar därigenom dessas aktivitet. Den gemensamma sluteffekten torde innebära att bensodiazepiner, i likhet med alkohol och övriga anxiolytika-hypnotika, har vanebildande, beroendeskapande och missbruksfrämjande potential. Omfattningen härav råder det emellertid stor oenighet om.
- Internationellt sett är Sveriges genomsnittliga konsumtion av bensodiazepiner låg, men det finns högförskrivande områden i väster och söder. Förskrivningen domineras av bensodiazepiner avsedda som sömnmedel, och huvuddelen av förskrivningen går till äldre individer, samt dubbelt så ofta till kvinnor som till män. Diskussionen om bensodiazepinberoende handlar dock nästan uteslutande om medellågers personer och om bensodiazepiner för anxiolytisk, dagtid bruk.
- Mindre än 20% av hela bensodiazepinförskrivningen emanerar från psykiatriker, och de står för knappt 10% av bensodiazepiner avsedda som sömnmedel. Det är sannolikt att många bensodiazepinpreparat inte föregåtts av adekvat diagnos och indikationsprövning. I högförskrivande områden finns ofta ett litet antal läkare som står för en ansenlig del av hela förskrivningsvolymen.
- Det finns tydliga samband mellan förskrivningsvolymen för bensodiazepiner och nivån av bensodiazepinmissbruk i en population, och ökad restriktivitet i förskrivningen är förenad med reducerat missbruk (innefattande dosökning och tolerans i enlighet med DSM-III).
- Det saknas tillfredsställande underlag för bedömning av sambandet mellan omfattningen av bensodiazepinförskrivningen och omfattningen av bensodiazepinberoende vid ordinär dosering.
- I ett högkonsumtionslän (Malmöhus) visar interkommunala jämförelser av aggregerade data för bensodiazepinkonsumtion och olika demografiska och socialmedicinska parametrar signifikanta korrelationer mellan å ena sidan bensodiazepinkonsumtionen och å den andra suicidfrequensen, konsumtionen av antidepressiva läkemedel, reduktionen i medellivslängd, omfattningen av alkoholrelaterad sjukdom, antibiotikakonsumtionen och graden av självschattad ohälsa. Detta talar för att bensodiazepinkonsumtionen i en population är en indikator på graden av både psykisk och allmän ohälsa och på social problematik. Det är emellertid oldat om bensodiazepiner bidrar till att minska betydelsen av dessa problem eller om de tvärtom kan accentuera problemen.
- Det erfordras studier som klargör om det finns kausala samband mellan bensodiazepinkonsumtion, bensodiazepinberoende, ohälsa och andra socialmedicinska och socioekonomiska aspekter. Detta torde erfordra kon-

trollerade, prospektiva analyser, alternativt retrospektiva studier med "record linkage", dvs att bensodiazepinförskrivningen på individnivå kan krytas till individuella uppgifter från vården.

- Om en minskad bensodiazepinförskrivning är eftersträvsvärd visar erfarenheten från Malmö att en sådan kan uppnås genom riktad information till högförskrivare kombinerad med generell information till hela läkarkollektivet. Denna information bör drivas på det lokala planet (kommun/sjukvårdsdistrikt/län) och bör innefatta en kombination av förskrivnings- och förskrivarstatistik med uppgifter om vad som är adekvat indikation, dosering och behandlingstid för bensodiazepiner. Erfarenheten visar dock även att informationsverksamheten måste vara upprepad och långvarig för att ge varaktiga effekter.

## REFERENSER

1. Ottosson J-O (1991) Visa respekt och urskilning inför bensodiazepiner! Läkartidningen 88: 2438-2440.
2. Melander A, Henricson K, Stenberg P, Löwenhielm P, Malmvik J, Sternebring B, Kaj L, Bergdahl U: Anxiolytic-hypnotic drugs: Relations between prescribing, abuse and suicide. Eur J Clin Pharmacol 41:525-530.
3. Brahm D. Benzodiazepine overprescribing: successful initiative in New York State. Lancet ii: 1372-1373 (1990).
4. Löwenhielm P & Malmvik J: Rapport från medicinska riksstämman 1990.
5. Svensk läkemedelsstatistik. Apoteksbolaget 1980-1990.
6. Nordisk läkemedelsstatistik. Nordiska läkemedelsnämnden 1981-1989.
7. Wessling A, Bergman U, Westerholm B: On the difference in psychotropic drug use between the three major urban areas in Sweden. Eur J Clin Pharmacol 40:495-500.
8. Ekedahl A, Lidbeck J, Lithman T, Noréen D, Melander A (1992). Intercommunity variations in benzodiazepine consumption: correlations with suicide rate, reduced life expectancy and other parameters of impaired health. (Manuscript in prep).
9. Isacson D, Smedby B: Patterns of psychotropic use in a Swedish Community. Scand J Prim Health Care 6 (1):51-58 (1988).
10. Ekedahl A, Lidbeck J, T Lithman, D Noreen, Melander A (1992). Benzodiazepine prescription patterns and causes in a high-prescribing Scandinavian community. (Eur J Clin Pharmacol, submitted).

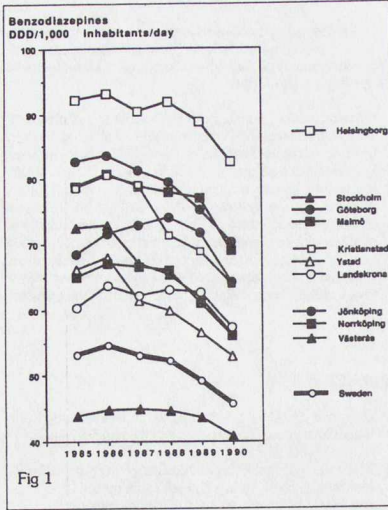


Fig 1

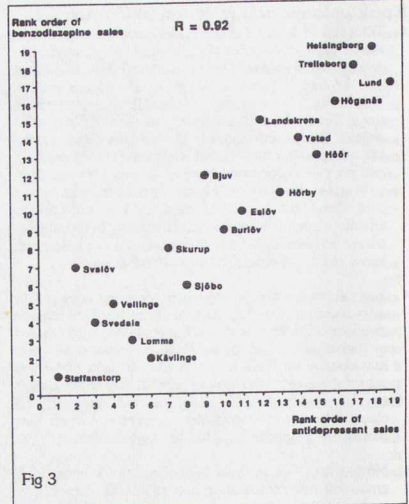


Fig 3

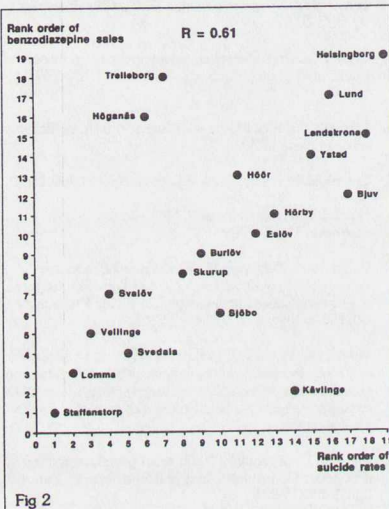


Fig 2

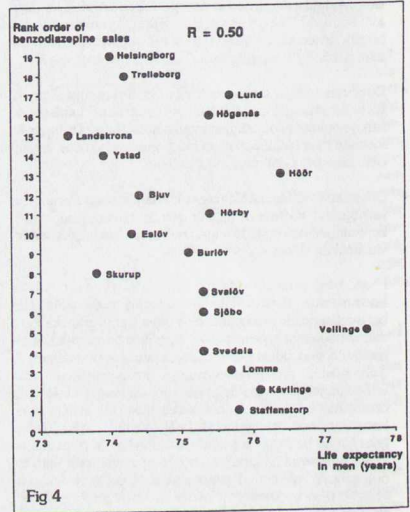


Fig 4

**Figurtext**

Fig. 1: Försäljningen av bensodiazepiner (i definierade dygnsdoser per 1,000 invånare per dag) 1985-1990 i ett antal svenska stadskommuner. Noteras kan den påtagliga

variationen mellan de olika samhällena samt att västkuststäderna Göteborg, Helsingborg och Malmö har betydligt högre konsumtion än exempelvis Stockholm och Västerås.

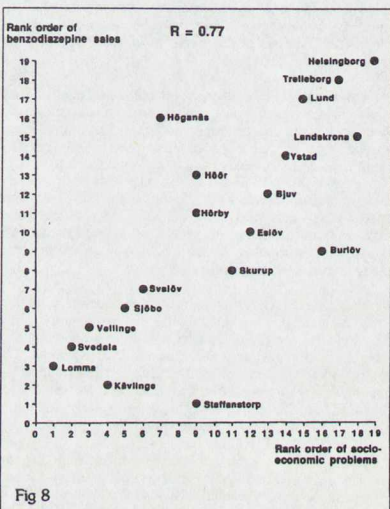
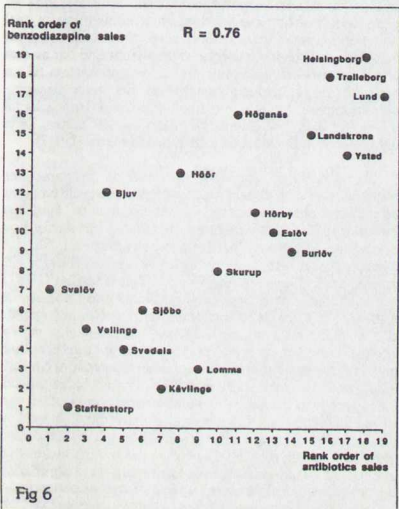
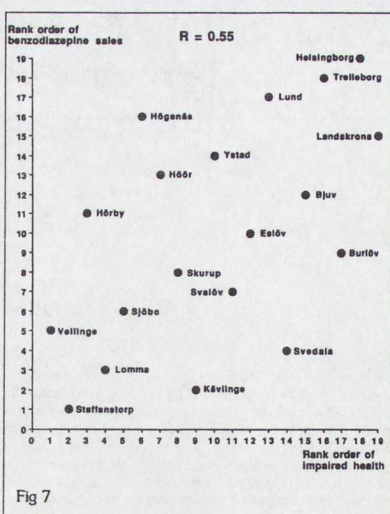
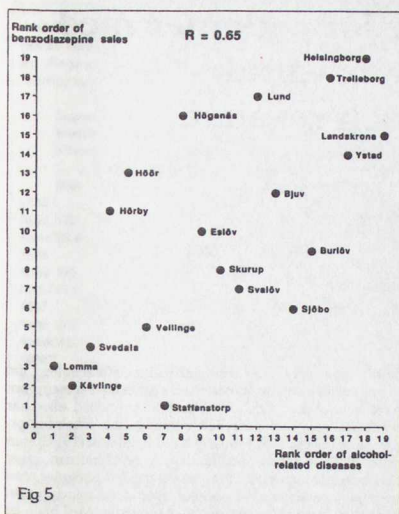


Fig 2 - 7: Korrelationer mellan å ena sidan bensodiazepin-försäljningen i de 19 kommuner som ingår i Malmöhus läns landsting och å andra sidan dessa kommuners suicidfrekvenser (Fig. 2), försäljning av antidepressiva läkemedel (Fig. 3), minskning av medellivslängd hos män

(Fig. 4), omfattning av alkoholrelaterad sjukdom (Fig 5), försäljning av antibiotika (Fig. 6), självskattad grad av ohälsa via postenkät (Fig. 7) samt graden av socioekonomiska problem i de 19 kommunerna (Fig 8).

# Behandlingsmodeller för patienter med beroende och missbruk - tillgänglighet och resultat.

Stefan Borg

Docent

S:t Görans sjukhus

Beroendesektionen

112 81 Stockholm

Under den senaste tioårsperioden har en rad studier publicerats vad gäller behandling vid beroende av lugnande medel och sömnmedel främst bensodiazepiner. (Busto et al 1986, Greenblatt et al 1987, Sweizer et al 1990, Schöpfl 1983, Tyrer et al 1981). Bakgrunden är dessa medels förmåga att framkalla rebound, abstinens, beroende resp missbruk. Författarna har redovisat effekter av utsättnings-teknik främst långsam nedtrappning vs abrupt utsättning, betydelsen av preparatens halveringstid liksom prognostiska faktorer vid behandling exempelvis personlighetsförhållanden. Några studier har också försökt belysa abstinensidens längd och klinisk problematik efter nedtrappning av läkemedel.

Tyrer et al (1981) noterade att patienter som hade ett snabbt fall i sina plasmadesmetyl-diazepamnivåer uppvisade kraftigare abstinensreaktioner under nedtrappning. Flera studier därefter har visat att man genom en långsam nedtrappning får bättre resultat än vid snabb nedtrappning. Tyrer genomförde 1983 ett försök med gradvis nedtrappning på upp till tre månaders tid. Vid jämförelse med en grupp med snabb nedtrappning (Tyrer et al 1981) fann man andelen som fullföljt experimenten var större hos de med långsam nedtrappning. Trots detta redovisas utsättnings-symtom hos 44% av samtliga patienter.

Rickels och medarbetare (1990) studerade patienter med beroende utan dosökning. En grupp med kort halveringstid jämfördes med en med längre halveringstid. Man hade en nedtrappningstakt av ca 25% per vecka. Ca en tredjedel av patienterna med lång halveringstid respektive drygt 40% med kort halveringstid klarade inte av att bli läkemedelsfria. De största svårigheterna rapporterades under den sista halvan av nedtrappningsperioden.

En fråga av betydelse för behandlingen är också längden av tid för utsättnings-symtom resp abstinens eller reboundfenomen. I kontrollerade studier har upp till 8 veckors abstinensperiod noterats. (Pocknold et al 1982) Det är naturligtvis svårt att registrera denna typ av fenomen i en kontrollerad design under mycket lång tid t ex halvår till år. Heather Ashton (1984) noterade abstinensbesvär under 13-27 veckor hos 5 av 12 fall där utsättning skett. Mot bakgrund av att patienter börjat sin medicinering pga symptom som har samma karaktär och stora likheter med

dem som rapporteras som abstinensrelaterade kan det finnas avsevärda metodproblem att avgöra om restsymptom efter nedtrappning tillhör patientens grundbild eller har beroende som helt eller delvis bidragande orsaksfaktor. Denna problematik har studerats av Higgit et al (1990) som drog slutsatsen att det finns ett restsyndrom efter bensodiazepinberoende. Man studerade nio patienter med kontinuerliga klagomål av bensodiazepinabstinenssymtom som hade varit medicinfria mellan 5-42 månader. Med hjälp av EEG, AER och hudkonduktansmätning konstaterades att patienterna inte uppvisade likheter med konventionshysteri resp generaliserad ångest något som stöder tanken på ett restillstånd. Andelen patienter med restillstånd har av den brittiske farmakologen Malcolm Lader uppskattats till ca 30% (1989). I Ashtons material av 50 benzodiazepin-beroende patienter fann hon att efter mellan 10 månader till 3,5 år var 48% helt återställda, 22% mycket bättre, 16% bättre och 6% försämrade eller inte alls bättre (1987).

När det gäller betydelsen av enskilda preparat har framhållits att ett preparat med snabb halveringstid tycks ge intensivare abstinensbesvär än preparat med långsam halveringstid och att behandlingsresultaten blir sämre hos patienter med preparat med snabb halverings-tid. När det gäller preparat med snabb halveringstid är det framför allt lorazepam som uppmärksammas. I Tyrers studier (1981) kunde endast 1 av 8 patienter med lorazepam trappas ut medan 21 av 32 på diazepam kunde trappas ut framgångsrikt. Rickels och med-arbetare redovisar i ett par studier större andelar med dropouts och återfall hos patienter med preparat med kort halveringstid (lorazepam resp alprazolam) jämfört med patienter med preparat med längre halveringstid (diazepam resp clorazepate). I den förstnämnda studien var siffran för återfall hos de med kort halveringstid 42% medan de med lång halveringstid återföll i 32% av fallen (Schweizer et al 1990 Rickels et al 1990). Studien med abrupt utsättning visar också att patienterna med lorazepam hade signifikant fler och svårare abstinenssymtom än clorazepate behandlade patienter. I studien med gradvis utsättning existerade inte sådana skillnader. Författarna menar att långsam nedtrappning hjälper till att minska betydelsen av medicinens effekter.

Andel (%) och antalet vårdade med narkomandagnos som huvud- eller biddiagnos som samma år även vårdats med någon av diagnoserna\* alkoholism, alkoholintoxikation eller alkoholspsykos inom Stockholms läns landsting

	Lugnande medel/ sömnmedel		Cannabis		Psyko- stimulantia		Opiater	
	Män	Kv	Män	Kv	Män	Kv	Män	Kv
1985								
Antal	170	141	154	32	289	118	156	79
Andel	52.4	33.3	18.8	9.4	18.3	5.9	3.0	2.5
1986								
Antal	185	155	166	34	286	118	199	89
Andel	61.6	22.6	16.9	14.7	10.8	10.2	3.5	-
1987								
Antal	276	155	135	22	274	111	262	112
Andel	20.3	13.2	22.2	4.5	12.4	6.3	1.9	-
1988**								
Antal	277	159	204	57	351	151	297	126
Andel	36.8	28.9	28.4	22.8	26.8	18.5	12.8	7.1
1989								
Antal	336	186	218	67	295	142	314	124
Andel	36.9	27.6	13.1	25.4	30.8	19.7	13.1	9.7
1990								
Antal	343	225	299	54	320	121	262	121
Andel	37.9	27.6	36.1	31.5	29.4	15.7	13.3	4.9

\* Från och med 1987, då även en ny version av sjukdomsklassifikation infördes, ingår även den nya diagnosen alkoholmissbruk.

Från 1988 ingår även uppgifter från Maria Ungdoms-mottagning.

En annan fråga gäller hur länge konsumtionen har varit för att behov av nedtrappning skall föreligga.

I ett par välkontrollerade studier med placebo-/dubbelblind-förfaranden har reboundsymptom noterats vid abrupt utsättning redan efter någon eller några veckors behandling med normal dosering. Walsh och medarbetare noterade ökande och så småningom övergående sömnbesvär vid utsättning efter endast en veckas medicinering med lorazepam 3 mg till natten. Liknande data har visats för triazolam (Kales et al 1991). Murphy och medarbetare rapporterade abstinenssymtom efter sex veckors behandling med 5-20 mg diazepam. Liknande resultat erhöles av Fontaine och medarbetare efter diazepam 15 mg under fyra veckor. Det finns sålunda skäl att använda sig av nedtrappning för att undvika reboundfenomen även efter en kort tids medicinering.

Tyrer och medarbetare (1983) noterade att patienter med passiv - dependenta personlighetsdrag hade högre prevalens av abstinensreaktioner vid utsättning. Rickels studier kunde också visa att Baseline personality, high Eysenk neuroticism var negativa prediktorer (1990).

### Erfarenheter från Stockholms läns landsting

En inventering av patienter med beroende av lugnande medel och sömnmedel som genomfördes vid Psykiatriska kliniken St Görans visade att 2-4% av fallen uppvisade ett primärt läkemedelsberoende men då även blandberoende inkluderades ca 11-13% av klientelet uppvisade denna typ av problematik. (Allgulander et al 1978) En nyligen

genomförd inventering av slutenvårds statistiken inom Stockholms läns landsting visar att under åren 1985 - 1990 ökade patienter som vårdas i slutenvård med diagnos läkemedelsmissbruk (lugnande medel och sömnmedel) från 311 till 568 fall årligen. Antalet vårdagar för 1990 är fler än exempelvis opiatberoende och kostnaden för dessa slutenvårdsdagar kan grovt skattas till 25 miljoner.

Antalet vårdagar under huvuddiagnos i olika diagnosgrupper inom Stockholms läns landsting

	Lugnande medel/ sömnmedel	Cannabis	Psyko- stimulantia	Opiater	Alkohol
1985	3,533	1,395	5,077	2,647	102,283
1986	5,358	2,016	3,836	3,091	101,739
1987	4,237	1,650	4,245	4,277	130,183
1988	5,023	3,232	5,512	5,170	132,455
1990	8,241	3,096	3,833	5,789	97,387
Andel av vårdagar					
1985 (%)	3.1	1.2	4.4	2.3	89.0
1990(%)	7.0	2.6	3.2	4.9	82.2
Ändring 1985-90(%)	+133.3	+121.9	-24.5	+118.7	-4.8

Från och med 1987, då en ny version av sjukdomsklassifikation infördes, ingår även den nya diagnosen alkoholmissbruk.

En inventering av patienter med primärt lugnande sömnmedelsberoende visar att beroende-utvecklingen skett via besök och förskrivningar inom hälso och sjukvården och att andelen med illegal karriär är liten. Patienterna har som regel utbildning, arbete. Det förelåg sällan kriminalitet och asocialitet. Det kan också noteras att materialet inkluderade ca 10% som ej uppgav dosökning dvs låg dosberoende (Allgulander 1978).

Av intresse var också att prognos för flertalet fall var dålig. En 5 årsuppföljning visade att drygt 80% hade återgått i sitt beroende, hälften i missbruk och en relativt hög andel hade utvecklat alkoholproblem (Allgulander 1984).

### Utveckling av en behandlingsmodell vid psykiatriska kliniken St Görans Sjukhus (Tub-projektet)

Pga den dystra prognosen utvecklades ett behandlingsprogram för patienter med primärt beroende av lugnande medel och sömnmedel främst besodiazepiner.

Parallellt med klinisk verksamhet genomfördes en utvärdering som utformades så att patienterna randomiserades till behandling resp kontrollgrupp. Patienter i behandling genomgick gradvis nedtrappning i genomsnitt 6 veckor på sjukhus och därefter uppföljning under 1 år en till två gånger per vecka med personligt stöd. En efterundersökning

gjordes efter ca ett år. De patienter som randomiserades till kontrollgruppen efterundersöktes efter ett år. De hänvisades till reguljär behandling inom psykiatri resp primärvård.

Illustration över TUB-verksamhetens behandlingsprogram och projektoppläggning

Vid inskrivning	Sjukhusvård	Öppenvård	Uppföljning
	I genomsnitt ca 6 veckor	Under ett år	Efter ca 2 år
	Gradvist nedtrappning	Supportiv psykoterapy	
Klinisk utvärdering	Klinisk skattning	Klinisk skattning	Klinisk
utvärdering	2-3 gånger/vecka	1-2 gånger/vecka	
	Psykometrisk test		Psykometrisk test
	Toxicologisk bestämning	1-2 gånger/vecka	

Av 64, konsekutiva fall använde 92% bensodiazepiner. Alla uppfyllde bensodiazepin-beroende eller missbruk enligt kriterier för DSM III. Alla fall med annat missbruk i form av alkohol eller illegala droger, demens eller andra signifikanta sjukdomar exkluderades. Ungefär 2/3 av patienterna sökte direkt till projektet medan övriga blev remitterade av antingen läkare eller annan personal inom vårdssektorn.

Ca 40% angav att de huvudsakligen använt oxazepam, 30% diazepam och 14% lorazepam. När det gällde tidigare rapporterade abstinenssymtom förelåg hyperalukis och paresiter samt fotofobi i 55-60% av fallen, muskelryckningar skakighet, damningar och svettningar i 60-75% av fallen. Huvudsaklig förskrivningskälla var i drygt 20% psykiatrisk verksamhet och lika stor andel privatläkare medan 4-6% angav somatiska mottagningar, distriktläkare resp företagsläkare.

Utfall efter behandling framgår i tabell nedan. I behandlingsgruppen blev 31 av 37 helt medicinfräa vid uppföljningen medan 1 inte hade slutat och 5 hade slutat men återgått under behandlings- och observationstiden. Motsvarande i kontrollgruppen är att endast 5 patienter kunnat sluta och ej fått återfall medan 17 ej slutat.

Gruppernas fördelning på utfallsvariabeln slutat/ej återfall - ej slutat/återfall (N=64)

Svarsalternativ	Grupp BP	Grupp K	Prob
Slutat eller ej fått återfall	31	5	
Slutat med fått återfall	5	5	0,0001
Ej slutat	1	17	
TOTALT	37	27	

Mot bakgrund av att en rad data insamlades för varje patient har försök gjorts att studera faktorer av betydelse för utfallet med hjälp av logistisk regressionsanalys. I samtliga dessa analyser framkommer att behandlingsfaktor är

dominerande - alla övriga faktorer är av underordnad betydelse. Vid jämförelse med olika farmaka visade det sig dock att patienter med lorazepam har större andel som inte lyckades sluta eller fått återfall. Dessutom har patienterna som brukade oxazepam sämre prognos än de med diazepam. Skillnaden mellan preparaten framkom också i betingningarna vad gäller psykosocial funktionsnivå där minsta förbättring förelåg i lorazepamgruppen. Resultaten visar sålunda att en långsam nedtrappning i kombination med långsiktigt regelbundet stöd kan förbättra behandlingsresultatet signifikant. Det stöder också intrycket när det gäller betydelsen av kortverkande gentemot långverkande benzodiazepiner.

Den behandlingsmodell som byggdes upp under projekt tiden -84-88 har nu ytterligare utvecklats och anpassats till en öppenvårds situation vilket innebär att flertalet patienter trappas ner i öppenvårds och att slutenvårdsteamet har reducerats avsevärt. Avsikten har varit att anpassa behandlingsmodellen till de förutsättningar som gäller inom psykiatri och primärvård. Vårt intryck är att behandlingsresultaten inte avviker från det initiala.

Bland de mer än 500 patienter som behandlats har mycket få medicinska tillbud rapporterats, t ex har vi endast haft en patient med Ep anfall. Detta innebär att rehabilitering med hjälp av långsam nedtrappning hos fall utan andra medicinska tillstånd kan ske utanför specialiserad psykiatri eller missbruksvård t ex inom primärvård och vidare att slutenvård som regel inte är nödvändig av medicinska skäl.

Detta möjliggör att patienter ned beroende kan genomgå relativa långa nedtrappnings- perioder i öppenvård. Detta fordrar i sin tur patienter med god samarbetsförmåga, intakt normsystem och god impulskontroll. Det finns anledning att anta att patienter med andra typer av beroende, t ex missbruk av alkohol och illegala narkotika är mindre lämpade för denna typ av behandling och att i dessa fall riktning mot öppenvårdsnedtrappning kan vara svåra att genomföra.

### Sammanfattning

Sammanfattningsvis bör behandling ske genom gradvis nedtrappning hos patienter ned utvecklade beroendesyndrom liksom isolerade reboundsymtom. Man bör våga fördelar med nedtrappning ut för nackdelar som kan föreligga t ex i form av bakomliggande psykiska sjukdomstillstånd som fodrar ångestdämpande behandling liksom förhållandet att vissa symptom kan kvarstå under lång tid. Man bör också ta hänsyn till patientens personlighet.

Kortverkande preparat syns svårare än långverkande speciellt gäller detta lorazepam. Upptrappning bör ske såväl hos patienter med hög dynstolerans som de med lågdosberoende. Behandling kan ske i öppen respektive slutenvård där slutenvårdsbehandling bör reserveras för mera komplicerade fall. Gruppen med andra typer av beroende resp missbruk bör erbjuda särskilt stöd pga dessa problem. Behandlingstiden bör vara utdragen i tiden pga bensodiazepinbesvärens långvariga förlopp och även innefatta hjälp för andra psykiatriska symptom. Det är troligt att en lång stödperiod efter utsättning är förklarigen till att prognosen hos TUB-projektets patienter är bättre än i andra behandlingsmodeller. Uppmärksamhet bör ske på att restsymptom kan föreligga under månader till år efter utsättningen hos en mindre grupp patienter.

## REFERENSLISTA

- Allgulander C, Borg S, Vilander B, et al: A 4-6 year follow-up of 50 patients with primary dependency on sedative and hypnotic drugs. *Am J Psychiatry* 141:1580 - 1582, 1984.
- Allgulander C, Borg S: Sedative-hypnotic and alcohol dependence among psychiatric inpatients. *Br J Addict* 73:123-128, 1978.
- Allgulander C: Dependence on Sedative and Hypnotic Drugs - A Comparative Clinical and Social Study. *Acta Psychiatr Scand (Suppl)* 270, 1978.
- Ashton H: Benzodiazepine Withdrawal: Outcome in 50 patients. *Brit J of Addict* 82: 665-671, 1987.
- Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, et al: Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med* 315:854-859, 1986.
- Greeblatt DJ, Harmatz BA, Zinny MA et al: Effect of gradual withdrawal on the rebound sleep disorder after discontinuation of triazolam. *N Engl J Med* 317:722-728, 1987.
- Higgin A, Golombok S, Fonagy P and Lader M.: Group treatment of bzd dependence. *Brit J of Addict* 82: 517-532, 1987.
- Lader M, Benzodiazepines *Int Rev Psychiatri*, 1: 149-156, 1989.
- Nathan RG, Robinsom D, Cherek DR, et al: Alternative treatments for withdrawing the long term bzd user in a pilot study. *Int J of Addict* 2: 195-211, 1986.
- Richels K, Fox I L, Greenblatt D J, Sandler K R, Schless A: Clorazepate and Lorazepam: Clinical Improvement and rebound Anxiety. *Am J Psychiatry* 145:312-317, 1991.
- Sanchez-Craig M, Capell H, Bush U, Kay G: Cognitive-Behavioural Treatment for BD Dependence: A comparison of gradual versus abrupt cessation of drug intake. *Brit J of Addict* 82:1317-1327, 1987.
- Schweizer E, Rickels K, Case G, Greenblatt D: Long-term Therapeutic Use of Benzodiazepines. II. Effects of Gradual taper. *Arch Gen Psychiatry-Vol* 47, 1990.
- Schöpf J: Withdrawal Phenomena after Long-term Administration of Benzodiazepines. A Review of recent Investigations. *Pharmacoopsychiat* 16:1-8, 1983.
- Tyrer P, Owen R and Dawling S: Gradual withdrawal of diazepam after long-term therapy. *Lancet* 1402-1406, 1983.
- Tyrer P, Murphy S, Oates G: Psychological treatment for bzd dependence. *Lancet* 1042-1043, 1985.
- Tyrer P, Rutherford D Higgin A: Benzodiazepine withdrawal symptoms and propranolol. *The Lancet* 520-522 1981.
- Ashton: Benzodiazepine withdrawal: an unfinished story, *Brit Med F* 1984:288: 1135-1140.
- sss-Higgin A, et al: The prolonged benzodiazepine withdrawal syndrome: anxiety or hysteria?, *Acta Psychiatric Scand* 1990:82:165-168.
- Kales et al: Rebound insomnia after only brief and intermittent use of rapidly eliminated benzodiazepines. *Clin Pharmacol Ther* 1991: 49:468-476.
- Murphy SM, Owen Rt, Tyrer PI: Withdrawal symptoms after six weeks treatment with diazepam. *Lancet* 1984 Dec 15:1389.
- Pecknold JC, Mc Clurer DJ, Fleuri D, Chang H: Benzodiazepine withdrawal effects. *Prog. Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 1982:6: 517-522.
- Rickels K, Case G, Downing RW, Winokur A: Long-term diazepam Therapy and Clinical Outcome. *JAMA* 1983: 250: no 6: 767-771.
- Rickels K, Schweizer E, Case G, Greenblatt D: Long-term Therapeutic Use of Benzodiazepines. I. Effects of Abrupt Discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 47:899-907, 1990.
- Vikander B, Borg S, Leifman H, Tönne U: Treatment effects and psychosocial background ing patients with hypnotic or sedative dependency.



# Hearing om bensodiazepiner – en kommenterad sammanfattning

Marie Åsberg

Professor

Inst. för psykiatri och psykologi

Karolinska Sjukhuset

104 01 Stockholm

I den debatt om risken för ett icke ändamålsenligt bruk av bensodiazepiner som legat bakom denna hearing har många motstridiga åsikter förts fram. Att åsikterna varit så skiftande har säkert berott på att debattens huvudaktörer haft helt olika utgångspunkter, och därför också sett olika fasetter av en mångformig verklighet. För att bättre förstå debatten, kan det vara av intresse att identifiera dess olika aktörer.

## “AKTÖRERNA” I BENSODIAZEPIN- DEBATTEN

I den debatt om risken för ett icke ändamålsenligt bruk av bensodiazepiner som legat bakom hearingen har många motstridiga åsikter förts fram. Att åsikterna varit så skiftande har säkert berott på att debattens huvudaktörer haft helt olika utgångspunkter, och därför också sett olika fasetter av en mångformig verklighet. För att bättre förstå debatten, kan det vara av intresse att identifiera dess olika aktörer.

Vilka är då "aktörerna" i bensodiazepinfrågan?

### Brukarna

Låt oss börja med brukarna. Här finns flera kategorier, och debatten har dessvärre inte givit någon klarhet om hur många människor som hör till de olika kategorierna.

Den största gruppen är de "legitima brukarna", de som tar bensodiazepiner på grund av ett medicinskt behov och på läkarordination. Deras intresse är rimligen att ha tillgång till en medicinskt ändamålsenlig behandling, utan att behöva känna skam för sitt behov av ångestlindring.

Det finns också en grupp "presumptiva brukare", d v s patienter som har ett medicinskt behov, men som inte får medlen, antingen på grund av överdriven restriktivitet från läkaren eller på grund av sin egen rädsla för beroende. Dessa båda grupperns intressen har skadats av debatten, och det var detta som föranledde de femtio psykiatremas skrivelse.

Dessa båda brukargrupper är oftast tystlåtna om sitt behov och sin medicinanvändning, vilket dels har sin rot i kvarstående fördomar om psykisk sjukdom, dels sammanhänger med att de inte vill utsättas för moraliserande attityder. Deras intressen har dock på senare tid fått ett visst utrymme i massmedia och de har företrätts av bl a Lis Asklund.

Det finns också en mycket mindre grupp av missbrukare, som tar medlen i benusningssyfte. Av lätt insedda skäl har denna grupp mycket få egna företrädare i debatten, åtminstone bland de aktiva missbrukarna. Deras intressen företräds av missbruksläkarna. Eftersom missbruksläkarnas uppgift är att förhindra missbruk, tenderar de att ha en restriktiv hållning till potentiella missbruksmedel. Missbrukarna företräds också av Riksföreningen för hjälp åt läkemedelsmissbrukare (RFHL), som har en mycket restriktiv hållning till läkemedel som påverkar psyket. Vi har hört flera representanter för dessa kategorier i dagens diskussion.

Det finns slutligen en grupp människor med läkemedelsberoende, som tidigare haft ett medicinskt behov som inte längre är aktuellt, men som har svårt att sluta ta medicinen. Till skillnad från de primära missbrukarna har denna grupp egna företrädare, och de har också intresseorganisationer, främst RFHL, som för deras talan. Dessa grupper har ett självklart intresse av att föra debatten för att vinna förståelse och kanske också kompensation för det predikament de ofrivilligt hamnat i. Det är om arten av denna grupp läkemedelsberoende, och om gruppens storlek, som de största meningsskiljaktigheterna tycks finnas.

### Behandlarna

Nästa stora kategori är läkarna. De uppfattar sig nästan alltid som patienternas företrädare, och hur de tar ställning i bensodiazepindebatten beror bl a på vilken kategori patienter de är mest förtrogna med. Det kan också finnas läkare som låter sig egen livsuppfattning (t ex om hur mycket ångest eller smärta en människa får lov att tåla) och sina privata erfarenheter (t ex om man själv eller ens anhöriga använt bensodiazepiner) influera sitt ställningstagande.

Det kan också tänkas att läkare eller andra behandlare som behärskar andra behandlingsmetoder för ångest (t ex psykoterapeuter, men även behandlare inom den alternativa medicinen) kan komma att företräda dessa intressen i debatten.

Det finns slutligen en sannolikt liten grupp läkare som missbrukar sin forskrivningsrätt, antingen av ekonomiska skäl eller av trötthet, omödmeslöshet eller oförstånd. Liksom de aktiva missbrukarna saknar de av naturliga skäl egna företrädare i diskussionen.

### Myndigheterna

De två tillsynsmyndigheterna, Läkemedelsverket och Socialstyrelsen, som har till uppgift att vaka över en medicinskt ändamålsenlig användning av läkemedel kan också ses som aktörer i debatten. De båda myndigheterna har stora gemensamma uppgiftsområden, men som bensodiazepindebatten utvecklat sig, kan man urskilja vissa skillnader i var respektive myndighet lagt tyngdpunkten i sitt engagemang, att åt främja ett korrekt bruk respektive att förhindra missbruk.

### Massmedia

Massmedia har uppenbarligen haft en mycket viktig roll i bensodiazepindiskussionen. Det ligger i sakens natur att massmedia fokuserar på de tillfällen när något går fel, och inte de tillfällen när allt går som det skall. Dessvärre medför detta svårigheter för de andra aktörerna, kanske framför allt de legitima brukarna men också forskarna, att göra en adekvat riskbedömning.

### Tillverkarna

En kategori som har ett uppenbart intresse av bensodiazepinfrågan, men som nästan inte alls syns eller hörts är läkemedelsfabrikerna. Att dessa har intressen i saken är dock uppenbart, antingen de framställer bensodiazepiner eller arbetar på att ta fram andra ångstdämpande preparat.

Att uppfattningarna kan skilja sig åt mellan dessa olika aktörer är knappast ägna att förvåna. Egentligen är det kanske anmärkningsvärt att så relativt stor enighet faktiskt råder på många områden. I min fortsatta genomgång kommer jag att sammanfatta kunskapsläget, så som det kommit till uttryck under hearingen.

## DEFINITIONSFRÅGOR

Det tycks råda stor enighet om att det lämpligaste är att använda de kriterier på diagnoserna "missbruk" och "beroende" som definierats i det amerikanska diagnoschemat DSM-III-R. Det innebär naturligtvis inte att detta skulle vara perfekt, bara att det är det bästa tillgängliga och därutöver internationellt accepterat. Kriterierna följer nedan.

### Beroende

A. Minst tre av följande:

- (1) ofta använt drogen i större mängder eller under en längre tidsperiod än individen tänkt sig;
- (2) ständigt drogbegär eller ett eller flera misslyckade försök att begränsa eller kontrollera drogbudet;
- (3) avsevärd tid går åt till nödvändiga aktiviteter för att kunna skaffa drogen (t ex stödler), till att inta drogen (t ex kedjerökning) eller till att återhämta sig från drogpåverkan;
- (4) ofta påverkad eller abstinent när det förväntas att individen skall sköta sina plikter på arbetet, i skolan eller i hemmet (t ex går inte till arbetet på grund av abstinensbesvär, går till skolan eller arbetet påverkad, tar hand om barn i påverkad tillstånd) eller under omständigheter där detta medför risk att någon kan komma till fysisk skada (t ex kör bil drogpåverkad);
- (5) givit upp eller begränsat viktiga sociala eller yrkesmässiga aktiviteter eller fritidsintressen på grund av drogbudet;
- (6) fortsatt drogbruk trots vetskap om bestående eller återkommande sociala, psykiska eller fysiska problem som orsakas eller utlöses av drogbudet (t ex fortsätter använda heroin trots att det leder till svåra

- familjekonflikter, använder kokain trots en kokainorsakad depression, dricker alkohol trots förvärrande av ett magår);
- (7) påtaglig toleransutveckling: behöver påtagligt ökade mängder av drogen (dvs minst en 50%-ig ökning) för att uppnå rus eller annan avsedd effekt, eller påtagligt minskad effekt vid oförändrad konsumtion;
  - (8) karakteristiska abstinenssymtom;
  - (9) använder ofta drogen för att lindra eller undvika abstinenssymtom.

B. Vissa symtom på störningen har varit bestående i minst en månads tid eller har förelegat upprepade gånger under loppet av en längre tidsperiod.

A och B skall vara uppfyllda.

### Missbruk

A. Ett maladaptivt konsumtionsmönster av psykoaktiv drog vilket visar sig i minst ett av följande:

- (1) fortsatt drogbruk trots vetskap om bestående eller återkommande sociala, yrkesmässiga, psykiska eller fysiska problem som orsakas eller utlöses av drogbudet;
- (2) återkommande bruk under omständigheter där detta medför risk att någon kan komma till fysisk skada (t ex kör bil påverkad).

B. Vissa symtom på störningen har varit bestående i minst en månads tid, eller har förelegat upprepade gånger under loppet av en längre tidsperiod.

C. Har aldrig uppfyllt kriterierna för *beroende av psykoaktiv drog* med avseende på den aktuella drogen.

A-C skall vara uppfyllda.

Som framgår av kriterierna är skillnaden mellan missbruk och beroende närmast en fråga om svårighetsgrad. Vid missbruk har inte toleransökning eller ett tvångsmässigt drogsökande beteende uppträtt.

DSM-III-R kriterierna är fn under omprövning. I jämförelse med den tidigare upplagan av DSM-III-kriterierna har den reviderade R-versionen vidgat beroendebegreppet. F n pågår en serie fältstudier som beräknas ligga till grund för DSM-IV. Man överväger att gå tillbaka till ett snävare beroendebegrepp som kräver ett fysiologiskt beroende. Begreppet "tolerans" kommer sannolikt att få en ny definition, enligt följande:

... tolerans, definierat av endera av följande:

- (1) behov av avsevärt ökande mängder av substansen för att uppnå berusning eller önskad effekt;
- (2) avsevärt minskad effekt vid fortsatt bruk av samma mängd substans;
- (3) har fungerat adekvat på doser eller blodkoncentrationer av substansen som skulle medföra avsevärd funktionsnedsättning hos en tillfällig användare.

Begreppet "lägdosberoende" förekommer varken i den aktuella DSM-versionen eller i den planerade DSM-IV.

## LÄKEMEDLEN

### Verkningsmekanismer

Det råder stor enighet om bensodiazepinernas verkningsmekanismer. De inverkar på genomsläppligheten i de kanaler i nervcellerna som transporterar kloridjoner, och kommer på så sätt att ha betydelse för retbarheten i vissa nervceller.

Kloridkanalerna regleras av en komplicerad kedja av mekanismer. Komponenterna i denna kedja är genetiskt kontrollerade och de kan sannolikt skilja sig något åt i sin kemiska sammansättning mellan olika individer, också detta på genetisk bas. Huruvida sådana skillnader är av betydelse för känsligheten och beroenderisk, liksom för risken för paradoxala reaktioner, är ännu inte känt. Detta är en intressant forskningsfråga där vi har anledning att vänta oss svar, kanske redan under innevarande decennium.

### Experimentell beroendutveckling

Som vi fått veta under hearingen är det mycket svårt att få försöksdjur att självadministrera bensodiazepiner, i jämförelse med sådana välkända missbruksmedel som alkohol, kokain, amfetamin, heroin och barbiturater. Detta antyder att medlens missbrukspotential också på människa är jämförelsevis liten. Friska människor som i blindförsök får välja mellan inaktiva placebo-tabletter och bensodiazepiner visar inte heller någon preferens för det aktiva preparatet.

Intressant nog tycks detta inte gälla dem som har årtlig belastning för alkoholism. De som har anhöriga med alkoholproblem tycks i högre grad än andra uppskatta effekten av bensodiazepiner. Kanske är detta en kunskap som kan ha betydelse vid kliniskt bruk av medlen.

### Kliniska effekter

Beträffande de kliniska effekterna av bensodiazepinerna råder inga större motsättningar. De är mycket effektiva ångstdämpande läkemedel med en mycket låg toxicitet vid akuta överdoseringar. Framför allt är effekten tydlig och god vid behandling av akut ångest. Uppgifterna varierar med avseende på om effekterna kvarstår under längre tids behandling eller ej. I psykiatrisk behandling är doshöjning inget vanligt problem med bensodiazepiner.

### Skillnader mellan olika bensodiazepiner

Verkningsmekanismen tycks vara densamma för alla bensodiazepiner. Dock har vissa medel, t ex alprazolam, också andra biokemiska effekter som kan utnyttjas i terapeutiskt syfte. Det anses ofta, och har hävdats också idag, att mycket kortverkande preparat skulle ge större risk för såväl intoxikationer som missbruk och beroende. Detta är i så fall i analogi med vad som är känt för andra ångstdämpande läkemedel, t ex barbiturater.

### Farmakokinetik

Medan de olika bensodiazepinerna tycks ha relativt likartade effekter, är doseringen av större betydelse. Detta är inget unikt för bensodiazepinerna — se till exempel det vanliga aspirinet, som i mycket små doser förhindrar slaganfall och infarkter, i något större doser lindrar smärtor och värk, och i mycket stora doser är dödande.

Situationen kompliceras av att olika individer bryter ned bensodiazepiner med mycket olika effektivitet, beroende på genetiska skillnader i de enzymer som bryter ned läkemedlen. Detta innebär att två olika individer som får exakt samma dos kommer att kunna utveckla mycket olika koncentrationer av läkemedlen i kroppen. Huruvida detta har någon betydelse för utvecklingen av beroende är inte känt, men det är uppenbart att läkemedelsmetaboliska avvikelser skulle kunna ligga till grund för det s k lågdosberoendet.

”Låga” doser skulle teoretiskt kunna ge lika höga koncentrationer av medlet hos individer med långsam metabolism som de ”höga” doserna ger vid normal metabolism. Om kapaciteten för att metabolisera bensodiazepiner kunde bestämmas på ett enkelt sätt innan behandlingen sätts in, skulle i så fall beroendutveckling möjligen kunna undvikas.

### EPIDEMIOLOGI

Det läkemedelsepidemiologiska läget är mycket intressant, i flera avseenden. Dels visar forskningsdata att merparten av de patienter som behandlas med bensodiazepiner är gamla människor. Den typiska bensodiazepinpatienten är ingalunda en yngre människa som drabbas av en existentiell kris, så som man kanske föreställer sig när man tar del av debatten. Den typiska patienten är en äldre människa. Många av dessa patienter har också svåra kroppsliga sjukdomar.

Vad forskningsdata också visar med stor tydlighet är att mönstret är påverkligt. Efter Läkeemedelsverkets workshop om ångestbehandling minskade såväl forskningen som dosnivåerna, så att Sverige har en internationellt sett låg förbrukning. Det kan naturligtvis diskuteras om denna låga förbrukning är önskvärd, eller om den antyder underbehandling av vissa grupper. Data visar dock att forskningsmönstret är möjligt att påverka med välmotiverade rekommendationer.

### BRUKARNA

Det framstår mycket tydligt efter dagens diskussioner att många av meningsmotsättningarna i bensodiazepinfrågan beror på att man talar om olika brukargrupper. Som ovan påpekats, har dessa mycket olikartade behov, och det kan vara anledning att kortfattat summera vilka kategorier av människor det är fråga om.

### Patienter med ångestsyndrom

Det rör sig här om patienter med en klart sjuklig ångest, som i svårighetsgrad vida överstiger vad som i ett föredrag kallades ”livsångest”. Skillnaden mellan den normala ”livsångesten” och den sjukliga ångesten kan kanske jämföras med skillnaden mellan en majbrasa och en skogsbrand — det är eld i båda fallen, men i det ena en vacker och värmande brasa, i det andra en förhärjande och ödeläggande naturkatastrof. Den sjukliga ångesten leder inte sällan till total oförmåga att arbeta och fungera tillsammans med andra, och ibland är den av en sådan grad att den driver den drabbade i döden.

Det finns ett flertal olika ångestsyndrom, som alla har en sjuklig ångest som ett centralt symptom. De kan klassificeras och diagnostiseras på olika sätt, men den diagnostik som är mest accepterad bland dagens psykiatrer är det s k DSM-III-

systemet. Systemet har konstruerats i Förenta staterna, men snabbt accepterats i ett flertal länder inklusive Sverige, och kan utnyttjas tillsammans med den officiella sjukdomsklassifikationen, ICD-9. DSM-III-R ger kriterier för syndromens avgränsning och delar in dem i grupper (paniksyndrom, social fobi, enkla fobier, tvångssyndrom, posttraumatiska stressyndrom och generaliserade ångestsyndrom).

Många ångestpatienter går under psykiatrisk behandling, men inte så få, speciellt inom den svårbehandlade gruppen generaliserade ångestsyndrom, behandlas av allmänläkare. För många av dessa patienter ger bensodiazepinerna en god och ibland livräddande symptomlindring. För andra finns bättre behandlingsmodeller, t ex serotoninupptags-hämmande antidepressiva vid paniksyndrom och beteendeterapi vid enkla fobier.

### Patienter med oro och ångest i anslutning till kroppsliga sjukdomar

Detta är en grupp människor som vanligen behandlas av allmänläkare, eller av specialläkare som behandlar deras kroppsliga grundsjukdomar. Många av dem är gamla och ensamma och har kanske också ett begynnande cerebralt åldrande eller början till en demens. I vissa fall kan frågan ställas om bensodiazepinerna är en ersättning för något annat, t ex medmänsklig hjälp.

Det finns dock ingen anledning att skapa en konstgjord polarisering. Farmakologisk ångestlindring utesluter inte ett behov av mänsklig kontakt, lika litet som mänsklig kontakt kan lindra all ångest.

Det finns sannolikt ett behov av en bättre diagnostik hos patienter med oro och ångest. Framför allt hos de gamla och sjukliga kan dölja sig behandlingsbara depressioner, smärttillstånd vilkas orsaker bör utredas, eller begynnande demenser där bensodiazepiner sannolikt inte är en lämplig medicinering.

### Människor i akuta kristillstånd

Här finner vi människor i akuta själsliga nödlägen, antingen det är livskriser beroende på personliga katastrofer eller yttre, sociala förhållanden. DSM-III-R använder beteckningen "anpassningsstörningar". Krisreaktioner är en vanlig svensk term.

Även kristillstånden kan te sig mycket olika hos olika människor. För vissa människor kan en sömnstörning eller en stark ångest medföra en total oförmåga att klara situationen utan tillfällig ångestlindring. För andra kan det psykiska lidandet vara en sporre att försöka lösa en svår situation. För somliga behövs hjälp att få sova och få bukt med den värsta ångesten, för andra är ett eller flera samtal med en förstående medmänniska den bästa hjälpen.

Alla kliniskt verksamma läkare torde då och då stöta på dessa problem, även om allmänläkarna säkert är de som oftast tar hand om krispatienter. Det är inom denna grupp man ofta anger att de människor som sedermera utvecklar beroendetilstånd har rekryterats, vilket nog är tveksamt. De flesta som fastnar i bruk av dessa medel har sannolikt tidigare psykiska störningar.

### De läkemedelsberoende

Alla ångestdämpande läkemedel med undantag av neuroleptika och serotoninpåverkande medel kan ge upphov till toleransutveckling och därav följande läkemedelsökade beteende, således ett beroende. Det råder stor enighet om att risken för beroendeutveckling är mindre för bensodiazepinerna än för föregångarna, t ex barbiturater och meprobamat. Risken finns emellertid, och de läkemedelsberoende är en mycket utsatt grupp vars prognos inte sällan är dålig och där risken för självmord inte bör underskattas.

Det råder också relativt stor enighet om att denna typ av beroende är speciellt vanlig hos psykiskt sårbara individer, som inte sällan också har personlighetsstörningar. Här finns dock en viss risk för överdiagnostik. Beroende av denna typ innebär en doshöjning över den medicinskt rekommenderade, vilket kan tvinga den beroende att vidta olika mått och steg för att få tillgång till de behövliga mängderna läkemedel. Detta beteende kan av läkaren uppfattas som ett tecken till en personlighetsstörning, när det i stället från en viss synpunkt kan ses som ändamålsenligt. Upphör medicineringsenheten plötsligt, uppstår ju obehagliga abstinenssymtom, i svåra fall epileptiska anfall och psykotiska tillstånd, och detta är något som den beroende givetvis försöker undvika med alla medel.

Vad det definitivt inte råder enighet om är huruvida ett beroende också kan uppstå på "normala" doser, dvs ett s k lågdosberoende. Detta är en av de centrala konflikterna i bensodiazepinfrågan.

### Lågdosberoende — finns det?

Om vi med lågdosberoende menar människor som tar (jämförelsevis) låga doser av bensodiazepiner och som upplever att de är beroende av detta och inte klarar av att sluta, då finns definitivt lågdosberoendet. Vi har hört att man inom RFHL dagligen och stundligen stöter på sådana människor. Hur skulle vi kunna förneka deras existens?

Det finns också många patienter som för att kunna fungera socialt är beroende av bensodiazepinmedicinering, på samma sätt som andra patienter kan vara beroende av andra läkemedel som gör ett sjukdomstillstånd mer uthärdligt utan att bota det (t ex salicylika för en reumatiker, diuretika för en hjärtsjuk).

Frågan är dock om lågdosberoende är ett bra ord för dessa fenomen. Det är definitivt inte det sätt på vilket termen beroende definieras i psykiatrisk språkbruk eller enligt DSM-III-R (se ovan!), vilket antyder att en del av konflikten kan ha semantiska orsaker.

### Symtom vid avbruten medicinering - abstinenssymtom, rekylfenomen eller återfall i ångest?

När en medicinering med bensodiazepiner plötsligt avbrytes, uppstår i ungefär en tredjedel av fallen obehag som påminner mycket om ett ångestsyndrom. Detta kan ses som ett "rekylfenomen", vilket är en vanlig reaktion vid utsättning av många läkemedel. Om man till exempel snabbt slutar med viss antihypertensiv medicinering kan man drabbas av en kraftig blodtrycksförhöjning. Snabb utsättning av antidepressiv medicinering kan leda till obehagskänslor och diverse symtom, bl a rinnsvava. I båda dessa fall försvinner symtomen om medlet ifråga tillföres. Dessa obehag brukar

dock aldrig leda till ett "drogsökande beteende" av den art man ser vid t ex morfinberoende eller ett barbituratberoende.

Det är möjligt att det ställer sig annorlunda med mediciner som tas sporadiskt och vid behov, vilket ju ofta är fallet med bensodiazepinerna. Vid utsättning av bensodiazepiner tillkommer också att den ångest som behandlas med medicinen inte sällan är ett kroniskt tillstånd. I sådana fall är det naturligt att ångesten kommer tillbaka när medicineringen upphör.

#### *Kan "långdosberoende" sammanhänga med långsam läkemedelsmetabolism?*

Som tidigare sagts, finns individuella olikheter i nedbrytningen av läkemedel. Detta innebär att vissa individer på låga doser utvecklar höga plasmakoncentrationer. Om detta kan förklara varför vissa patienter och inte andra utvecklar beroende, är inte känt men bör snarast utforskas.

#### **Missbrukarna**

Här återfinns de människor som använder bensodiazepiner av annat än legitima medicinska skäl. Detta tycks vara en numerärt liten grupp, men den är mycket provocerande för det medicinska etablissemang, bl a eftersom medlen ofta ursprungligen kommit i missbrukarens hand genom en läkarkontakt. Detta kan ha inneburit att läkaren blivit "lurad", eller att han av något skäl varit oförsiktig i sin förskrivning. Det kan också ha inneburit receptörfalskning.

Vi har hört att enbart bensodiazepiner inte är något bra berusningsmedel ur missbrukarens synpunkt. Däremot kan bensodiazepiner användas av dem som tar andra medel i berusningssyfte, t ex för att öka berusningen, för att "tända av" eller för att klara abstinensen. Även missbrukare kan naturligtvis ha ångestsymtom, som ofta kan vara utomordentligt plågsamma och svåra att få hjälp med.

I den medicinska alkoholvården behandlas abstinenssymtom ofta med bensodiazepiner. Det förefaller ingalunda orimligt att vissa alkoholberoende människor försöker åstadkomma samma abstinensprofylax på egen hand, vilket kan förklara att relativt många alkoholmissbrukare också har bensodiazepiner i kroppen när de söker akut hjälp. Kanske man först försöker så långt det går med "egenvård", innan man inser att man måste söka hjälp.

#### **RISKFAKTORER**

Ingen läkare önskar väl att göra sin patient i onödan beroende av läkemedel. Men samtidigt vill de flesta inte förmena en ångestplågad patienter den lindring som faktiskt finns att få med bensodiazepiner. Finns det då något sätt att i ett enskilt fall avgöra hur stor risken för beroendutveckling är?

Vissa besked finns att ge, men också detta är ett område som behöver utforskas mycket bättre. Att tidigare missbruk är en riskfaktor tycks alla vara överens om. Den intressanta uppgiften om att icke missbrukande personer med ärtlig belastning för metabolism skulle uppleva bensodiazepiner som mer positiva talar för att det kan finns en genetisk komponent i detta skeende.

Det sägs ofta att personligheten spelar en roll, men vilka personlighetsdrag som skulle vara predisponerande är otillräckligt känt. En större kunskap om detta skulle förvisso vara till stor hjälp. Inte heller vet vi om vissa personlighetsdrag

disponerar för beroende av vissa typer av läkemedel, och andra personlighetstyper för andra substanser.

Det finns numera enkla tekniker för att med hjälp av frågeformulär beskriva en personlighetsprofil, och inget hindrar att sådana metoder skulle kunna användas t ex av en allmänpraktiker. Resultaten skulle säkert vara intressanta och meningsfulla även för patienterna.

En fråga som är angelägen att utreda är ålderns betydelse. Trots att minst 2/3 av alla bensodiazepiner skrivs ut till människor över 65 års ålder, hör man mycket sällan talas om beroendutveckling i den åldersgruppen. Varför? Är de äldre resistenta, och i så fall av vilket skäl?

#### **ALTERNATIVA BEHANDLINGAR AV ÅNGEST**

Vilka är då alternativen till bensodiazepiner i ångestbehandlingen? Det är ganska väl belagt att de flesta patienter som har ångestsyndrom faktiskt aldrig söker hjälp. Sannolikt försöker de med någon form av "egenvård", t ex olika avledande aktiviteter (hårt arbete, motion) hålla sin ångest i schack. Somliga använder sig av ett av de mest effektiva ångestdämpande medel vi har, nämligen alkohol. Många söker stöd hos sina anhöriga och i den närmaste omgivningen och har säkert god hjälp av det.

#### **Psykoterapierna**

För dem som söker hjälp i vården kan ett medmänskligt bemötande och ett klokt samtal vara av mycket stort värde. I svårare fall kan psykoterapi bli aktuell. Man skulle önska sig såväl mer fokuserade psykoterapier som bättre utvärderingar vid ångestsyndromen. De utvärderingar av dynamisk respektive kognitiv terapi vid depression som börjar komma från USA visar att det är möjligt såväl att skraddarsy en terapi som passar tillståndet som att utvärdera den på ett övertygande sätt.

Det är egentligen ganska förvånansvärt hur vi i Sverige accepterar och propagerar för psykoterapier som inte har utvärderats, medan vi kräver en utomordentligt hållfast dokumentation för ett nytt läkemedel. Det är också anmärkningsvärt att den enda psykoterapiform som har en väl-dokumenterad effekt vid vissa ångesttillstånd (särskilt fobier och tvångssyndrom), nämligen beteendeterapi, är så svårtillgänglig i Sverige.

#### **Andra farmaka**

De andra farmaka som kan jämföras med bensodiazepinerna vad gäller omedelbar ångestlindring, t ex meprobamat och kortverkande barbiturater, är dels mycket mer toxiska, dels mer beroendeframkallande, och är därför inga bra alternativ.

Det pågår f n ett stort arbete med att ta fram andra ångestdämpande läkemedel. Det är framför allt medel som påverkar serotoninreceptorerna, som buspiron, som är aktuella. Detta medel har en fördröjd effekt och måste tas i flera veckor innan man uppnår full ångestlindring. Därför lämpar det sig varken som sömmedel eller som medel för tillfällig hjälp i krisituationer. Vid generaliserade ångesttillstånd och långvarig ångest i samband med kroppsliga sjukdomar kan det däremot visa sig vara ett tänkbart alternativ.

Vid vissa ångestsyndrom, framför allt paniksyndrom, är behandling med serotoninupptagshämmande antidepressiva

medel sannolikt att föredra ur beroendesynpunkt, även om de långt mindre uttalade subjektiva biverkningarna av ett medel som bensodiazepinen alprazolam måste vägas in vid behandlingsvalet.

### BEHANDLING AV BEROENDE

Vilket sätt som bör väljas för att komma ur ett beroende av bensodiazepiner torde i hög grad bero på beroendets svårighetsgrad, och i än högre grad på den eventuella psykiska sjukdom som föranlett bruket i första hand.

#### Sluta på egen hand

Erfarenheterna bland de kliniskt arbetande psykiaterna talar för att det absoluta flertalet patienter som behandlas med bensodiazepiner slutar med medicinen utan några problem när de blir bättre i sin grundsjukdom. Vid hearingen beskrevs goda exempel på detta. Den historia som man brukar få höra som psykiater, om man frågar, är att patienten helt enkelt glömmer att ta sin medicin när han är bättre, utan några särskilda bekymmer.

Det kan dessvärre inte uteslutas att detta oproblematiska förhållningssätt blir alltmer sällsynt, ju fler målände beskrivningar av svårigheten att sluta som patienterna får ta del av i massmedia. Förväntar man sig obehag och svårigheter, då stöter man ofta på dem, det lär oss såväl livserfarenheten som den kognitiva psykoterapi. "Noceobreaktioner", dvs obehag eller sjukdomssymtom av i sig verkningslösa substanser, är väl kända, vetenskapligt belagda och kanske nästan lika vanliga som placeboreaktioner.

#### Sluta med hjälp av förskrivande doktor

För dem som har en underliggande psykisk sjukdom, t ex ett ångestsyndrom, som behandlas med bensodiazepiner är det vanligaste sättet att sluta sannolikt med hjälp av behandlande läkare, som kanske också förskriver något annat lugnande medel vid behov. Detta är det sätt som rekommenderas av de flesta sakkunniga.

#### Sluta med psykiatris hjalp

I psykiatri behandlas ett visst antal patienter med allvarligt läkemedelsberoende. Dessa patienter har i regel underliggande personlighetsstörningar, inte sällan blandmissbruk, och ibland ångestsyndrom. De har också ofta både relationsproblem och sociala problem.

Ett bekymmer är att utvecklingen av effektiva psykiatriska behandlingsformer mot en eventuell underliggande personlighetsstörning bara är i sin början. Psykodynamiskt inriktade långtidsterapier rekommenderas ofta, men effekten är inte dokumenterad. Forsök till utvärdering pågår dock, även i Sverige, och det finns anledning att avvakta resultaten med intresse. Det pågår också lovande experiment med kognitivt orienterade samtalsterapier i England och USA, som man kan hoppas med det snaraste importeras till vårt land.

#### TUB-projektet

Det s k TUB-projektet som riktar sig till gravt bensodiazepinberoende patienter har fått stor publicitet i massmedia. Behandlingsmodellen innebär långsam nedtrappning under många veckors slutet vård och vi har idag fått höra att behandlingsresultaten bedöms vara goda. Det finns anledning att med intresse se fram mot långtidsuppföljningen av

patienterna, liksom mot den modifikation av behandlingen för öppen vård som skall komma. Koncentrationen av ett litet antal patienter med ett gemensamt problem till en enhet med hög visibilitet och långa väntetider innebär naturligtvis både positiva och negativa psykologiska effekter, och det är därför viktigt att undersöka olika effekterna av olika komponenter i behandlingen i slutet resp. öppen vård.

#### Sluta med hjälp av kamrattstöd

Det finns all anledning för sjukvårdens representanter att se mycket positivt på den hjälp som RFHL ger många bensodiazepinberoende. Vad RFHL kan ge, och som sjukvården har mycket svårt att erbjuda, är förståelse från dem som själva varit igenom samma sak och därför vet in på skindet vad det är fråga om. Det ter sig också rimligt att tro att detta att kunna sluta utan sjukvårdens hjälp, men med kamrattstöd, kan ha en positiv effekt på självförloendet som ju ofta är mycket lågt hos människor med beroendeproblem.

#### VÄGNING AV NYTTA MOT RISK

All medicinsk behandling innebär en vägning av tänkt nytta mot uppskattad risk. En sådan riskbedömning görs på olika nivåer, dels på en mycket allmän nivå av våra myndigheter som har att godkänna och övervaka olika behandlingar, dels av den enskilde läkaren, som har att förskriva en behandling till en specifik patient.

Som redan påpekats, kommer denna vägning i hög grad att influeras av vilka problem man har närmast inpå sig, och vi kan därför vänta oss olika risk-nyttabedömningar av de olika aktörerna i frågan. En hearing som denna kan förhoppningsvis göra det lättare för oss att ta ett steg tillbaka och därmed få en bättre överblick över helheten, oavsett från vilket läger vi kommer. Våra diskussioner kommer förhoppningsvis också att tydliggöra vilka åtgärder som bör vidtas för att öka nyttan och minska risken.

#### Åtgärder för att öka nyttan av bensodiazepinbehandling

##### Diagnostik, indikationsställning

En av de absolut viktigaste förutsättningarna för en ökad nytta av behandlingen är att den ges till de patienter som verkligen behöver den. Här har psykiatri idag ganska klart för sig vilka de korrekta indikationerna är. De har bl a formulerats i den Workshop om ångestbehandling som Läkemedelsverket arrangerade för några år sedan.

Psykiatri har också tillgång till en kriteriebaserad, reliabel diagnostik, som kan läggas till grund för behandlingsvalet.

##### Kommunikation mellan psykiatri och allmänläkarna

Ett problem är att den nya psykiatriska diagnostiken inte är känd för de läkare som är de stora förskrivarna av bensodiazepiner, nämligen allmänläkarna. Diagnostiken har utvecklets starkt under det senaste decenniet, och även om de läkare som idag utexamineras i allmänhet har lärt sig DSM-III diagnostiken, använder sig de äldre naturligt nog oftast av den diagnostik de en gång lärde sig under studieåren.

De ansträngningar som gjorts från psykiatris sida för att föra ut DSM-III-diagnostik bland allmänläkarna har dock bemötts mycket positivt, och om former för ett ännu

intimare samarbete kan skapas torde både psykiatrer och allmänläkare ha mycket att vinna. En möjlighet vore ett samarbete kring fortbildningsfrågor.

### **Åtgärder för att minska risken av bensodiazepinbehandling**

#### *Farmakokinetisk kunskap*

En av de mest hoppfulla infallsvinklarna på problemet att identifiera potentiellt bensodiazepinberoende patienter är den farmakokinetiska. Man får hoppas att det inom rimlig tid skall bli möjligt att på ett enkelt sätt identifiera patienter som har en avvikande läkemedelsmetabolism och därmed kanske löper ökad risk.

#### *Psykologiska riskfaktorer*

Det är klart otillfredsställande att vi vet så litet om vilka dessa riskfaktorer är. De flesta som arbetar i fältet tycks vara ense om att de finns, men inte om deras art eller hur de skall undersökas före en eventuell bensodiazepinbehandling. Här behövs såväl forskning som enkla tekniker för att undersöka och beskriva relevanta faktorer, t ex personlighetsdrag.

#### *Kontinuitet i vården*

Det är väl en truism att säga att människor med ångest och människor som är missbruksbenägna mer än andra är beroende av att få ha kontinuitet i vården och slippa bollas mellan olika läkare med olika inställning till exempelvis bensodiazepiner. Som Lis Askund så vältaligt beskrivit kan mänskliga tragedier uppstå när läkare med olika inställning byter om i vården. Det kommer an på dem som organiserar framtidens sjukvård att se till att läkarkontinuitet blir möjlig.

#### *Att komma till rätta med avarterna*

Givetvis måste man komma tillrätta med de uppenbart kriminella aspekterna av bensodiazepinmissbruket. Att minska möjligheterna till receptförfalskning är en rimlig och angelägen åtgärd. Att snabbare än idag uppmärksamma de läkare som missbrukar sin förskrivningsrätt är en annan möjlig väg. Det är också viktigt att minnas att när en överförskrivande läkare stoppas, kan ett ganska stort antal bensodiazepinmissbrukare snabbt stängas av från tillförsel av ett medel de är beroende av. Vi måste försöka finna kloka strategier för att nå och hjälpa dessa människor.

### **Kunskap behövs på följande områden**

Det vore lätt att säga att vi behöver ytterligare kunskap på vartenda ett av de områden som berörts under hearingen. Skall man nämna några få där det finns skäl att i extra hög grad koncentrera ansträngningarna, så kan det inte hjälpas att det blir ett ganska personligt urval.

Forskning som kan hjälpa oss att finna riskfaktorer för beroendutveckling kan innebära omedelbara och direkta vinster i den kliniska verksamheten och bör prioriteras högt. Hit kan räknas inte bara den psykiatriska och psykologiska beskrivningen av riskfaktorer, utan även den farmakokinetiska och den molekylärbioologiska forskningen.

Den epidemiologiska forskningen ger mycket intressanta upplysningar om förskrivningsmönstret och dess fluktuationer. Bl a identifierar den viktiga brukargrupper. Det stora antalet gamla människor som behandlas med bensodia-

zepiner har tydligt kommit fram genom läkemedels-epidemiologisk forskning, och det är viktigt att den gruppen kartläggs ytterligare. Vi har också ett stort behov av kvantitativa data om populationen av missbrukare och beroende. Vitt skilda siffror har angivits om deras antal, och det är ytterst angeläget att få bättre och säkrare kunskap genom epidemiologiska studier.

Utvecklingen av farmakologiska alternativ till bensodiazepinerna är högt prioriterad inom läkemedelsindustrin. Det måste komma an på oss inom psykiatrin att utveckla nya psykoterapiformer som fokuserar på missbruksproblem, beroendutveckling, personlighetsstörningar och behandling av de olika ångestsyndromen. Dessa psykoterapier kan med fördel beskrivas i manualform, vilket gör dem möjliga att utvärdera. Att de skall utvärderas är en självklarhet som väl inte ens borde behöva diskuteras.

I inledningen till denna sammanfattning diskuteras de olika aktörer som deltar i debatten och som på olika sätt berörs av problemen kring bensodiazepiner. Om man finge önska sig något konkret resultat av denna hearing skulle det vara att den ledde till en fortsatt kommunikation mellan dessa aktörer, t ex mellan RFHIL och psykiatrin, och mellan psykiatrin och allmänläkarna. Avsikten är inte att vi därigenom skulle suddat ut våra identiteter eller vår roll som företrädare för olika patientkategorier, men nog skulle våra patienter ha mycket att vinna på att vi tar del av varandras erfarenheter, så att vi kan respektera och lära av varandra.

## Hur går vi vidare ?

**Claes Örtendahl**

Gen. Dir.

Socialstyrelsen

Jag beundrar Marie för hennes utomordentliga förmåga att komprimera ner allt klokt som har sagts på denna korta stund. Det var inte lätt och det gjorde hon oerhört bra. Jag känner naturligtvis en viss oro för hur jag skall lyckas med att inte bara komprimera vad ni har sagt utan också dra slutsatserna av det åtgärdsbehov som vi då står inför.

Låt mig då först säga någonting om att de bilder som har getts idag, de som skildrar från utgångspunkten psykiatri, hur man kan systematiskt hantera ett ångesttillstånd och den bild som har getts ifrån missbrukarsituationen, där RFHL har beskrivit hur man kan hantera deras situation. Och det är alltså en fråga till vården om varför de inte har fått hjälp. Och de bilder som finns från andra håll, från polisen t ex som beskriver mångfalden av recept och tabletter hos den döde heroinisten på Centralens toalett. Den bild som beskrivs på många andra håll; de här bilderna måste på ett eller annat sätt bringas att falla ihop eftersom de alla speglar samma verklighet. Ingen av dem är falsk, men alla beskriver de olika infallsvinklar på verkligheten. Jag tycker att vi har kommit en bit på vägen till att förstå att alla de här bilderna med all sannolikhet är samma och att vi nu måste arbeta intensivt på att få dem att falla ihop till att spegla den samlade verkligheten. En viktig bild av detta är naturligtvis frågan är bensodiazepiner av godo eller av ondo? I den yttersta diskussionen har ju då den tanken väckts att bensodiazepinerna verkligen skulle vara av ondo, och det är väl uppenbart att dagens möte liksom så många andra möten har visat att bensodiazepiner i läkemedel som har ett betydande terapeutiskt värde där är många viktiga patientgrupper som har stort behov av dem. Och att vi antagligen också har patientgrupper som har ett väsentligt mindre behov av dem men som ändå får bensodiazepiner sannolikt i viss utsträckning i för stor utsträckning. Vi har sannolikt både ett över- och ett under-förskrivningsproblem att hantera inom hälso- och sjukvården samtidigt. Återigen två bilder, båda samma och båda problematiska och båda måste bringas att falla ihop.

Vi har uppenbart en diskussion om riskvärdering. Den diskussionen kan sannolikt fortsätta ännu en tid. Vi vet inte tillräckligt mycket om riskvärderingen för att kunna dra slutliga slutsatser men vi har kommit en bit på vägen och kommer att kunna fortsätta. Det vore mig fjärran att falla Marie i talet på vad det är för någonting som vi skall fortsätta

att studera på forskningsområdet. Men att det finns ett brett forskningsområde som både omfattar riskvärdering, äldres behov av läkemedel av det här slaget, riskfaktorerna för missbruk och mycket annat som vi behöver jobba med. Och på den punkten känner Kjell Strandberg och jag en stor enighet om att vi skall från Socialstyrelsen respektive från Läkemedelsverket göra på vad oss ankommer för att stödja att sådant kunskapsbehov blir täckt i det framtida arbetet.

Så kommer vi då till frågan om hur vi kan förbättra situationen med både en kombinerad över- och under-förskrivning. Jag tror att Marie har antytt någonting som jag starkt vill ansluta mig till och som Kjell och jag har talat lite grand om innan. Nämligen att det kan vara dags att försöka, lite mera systematiskt bringa allmänläkarkompetensen och psykiaterkompetensen till dialog med varandra. Så sker på många håll och vi har hört positiva exempel på detta från Skåne, men Läkemedelsverket och Socialstyrelsen tänker göra ett försök att tillsammans med sjukvårdsövermännen, om de är intresserade, Allmänläkärföreningen och Psykiatri att se om vi kan lägga upp ett program för sådana dialoger och samtal och kompetensöverföringar som behövs för att över- och underförskrivning båda skall reduceras till den riktiga nivån där patientens intresse är väl beaktad av förskrivande läkare.

Vi konstaterar också att det är ett sätt att hantera den fortsatta situationen i att få en verklig bild av i vilken utsträckning som förskrivningen sker överensstämmer med en rimlig behandlingstradition. Läkemedelsverket och Socialstyrelsen överväger nu att skapa en arbetsgrupp som skall jobba tillsammans för att finna väga att återföra till sjukvården en tydlig bild av hur förskrivningstillståndet ser ut, vilka behandlingstraditioner man använder sig av och vilka mekanismer som kan behövas för att man skall få en tydligare bild av förskrivningsmönstren. Vi är väl inte riktigt beredda idag, vare sig Kjell eller jag, att säga vad det är för mekanismer som vi nu skall försöka åstadkomma men det finns i många exempel utkast och idéer som kan verka tydliga och klara men som vi samtidigt vet kan ha betydande problem t ex ur lagstifningssynpunkt när det gäller registreringsfrågorna och många etiska synpunkter när det gäller frågan om att hantera patienter och informationer om patienter så att vi inte skapar en stigmatisering av vårt behov av att registrera läkemedels användning.



Det finns en tillsynsproblematik omkring det här som också är tydlig. Vi ser att det finns en betydande grupp läkare som klokt och välvägt använder den här behandlingsmöjligheten, vi ser att det sannolikt finns läkare som också överanvänder denna möjlighet och eftersom vi samtidigt arbetar med en betydande tillväxningsrisk om behandlingen är så att säga överdriven eller om flera läkare ägnar sig åt samma patienter. Ja, så måste naturligtvis också tillsynsfrågorna existera som ett av de problem vi hanterar. Jag tror att det stora problemet är inte att arbeta med tillsyn gentemot över- och underförskrivande läkare, där är det kompetensutveckling, kunskapsöverföringar som är det grundläggande instrumentet. Men vi har en mycket liten grupp av förskrivande läkare som sannolikt är på ett mera dolskt sätt utnyttjar sin förskrivningsrätt och där tror jag att Socialstyrelsens arbete måste intensifieras. Det faktum att det förekommer recept som vi tror, på goda grunder, inte egentligen grundades i omsorg om en patient utan om någonting helt annat, skapar en identitet för de som på alldeles rimliga grunder använder dessa läkemedel och som skadar dessa patienter och skadar så att säga själva tekniken att ge goda läkemedel till behövande patienter. Och därför så tror jag att vi måste skärpa vår tillsyn gentemot de allvarligt felskrivande läkarna. De är mycket få och kanske kunde vi komma därhän att de blev så väsentligt färre att vi inte behövde känna samma oro för att läkemedlen används på ett helt felaktigt sätt t ex i samband med missbruk och risken för patientens död till följd av kombinationen av alkohol, bensodiazepiner och kopiatet blir alldeles omrimligt stor. Vi kommer att försöka klara detta också inom ramen för de skärpta beviskrav som nu Kammarrätten redovisar och där vi alltså måste gå in och vara mera precisa i vårt sökande efter grunden och problemen bakom den felaktiga förskrivningen och på det viset hoppas vi kunna komma långt närmare en punkt där vi inte behöver känna oro längre.

# BENZODIAZEPINES AND DEPENDENCE

## INTRODUCTION AND ISSUES

**Ralph Eduards**  
Professor  
Läkemedelsverket  
Box 26, 751 03 Uppsala

Benzodiazepines (bz's) are the subject of media interest and legal actions in the UK (Brit Med J., editorial, 1991), the USA., France, Australasia and S. America. The relationship of media coverage and the various actions are related in the sense that activity in one arena increases activity in the other. In most of the 4 countries the concerns are in the areas of abuse by drug dependent individuals, therapeutic dependency, deliberate criminal misuse and abnormal behaviour resulting in criminal activity in patients. These concerns are also inter-related. The WHO. Collaborating Programme on International Drug Monitoring has repeatedly discussed the general issue of psychiatric adverse reactions at its annual meetings since the early 1980's.

Whilst the bz's differ in their kinetic and dynamic properties in degree, most experts, including the WHO Expert Committee on Substance Abuse, do not view the differences as completely exempting any single compound from general consideration in relationship to the above effects. On the other hand bz's with the widest use, those with rapid onset of action and those with short half-lives have been most frequently involved with problems (Kales et al 1991).

One major problem in the discussion of dependence is that of definition. Since the 1960's the WHO and others have tackled this issue, so that currently the following are usually considered as the clinical features of dependence:

Tolerance-evidenced by a tendency for dose escalation

Craving-evidenced by drug seeking behaviour

Withdrawal syndrome-psychological/physical symptoms precipitated by discontinuation of the drug

Evidence of individual or social harm caused by the abuse

Since the subject under review is therapeutic dependence on bz's, it is necessary to point out immediately that many experts, in applying the above criteria strictly, do not accept that bz's cause dependence at therapeutic doses ('low dose dependence'). This issue will be dealt with below, but the major obvious clinical problem is that of difficulties in

withdrawal of bz's used therapeutically either for night sedation or as tranquillizers. This in turn is compounded by the constellation of symptoms seen after drug withdrawal, which syndrome contains many features of anxiety and can therefore be interpreted as a re-emergence of the initial anxiety state. If the latter is assumed, an obvious reasonable therapeutic decision is to continue therapy using the drugs for longer. If on the other hand dependence is a problem, drug use should be for a short time, be a minor part of some other therapeutic strategy, and well supervised. This decision is the essential risk-benefit issue and in turn raises the issues of incidence and severity of dependence (problems of withdrawal), and the availability of other effective therapy for anxiety/insomnia.

The significance of a withdrawal syndrome has been modified by our knowledge of receptor pharmacology. Now it is clear that bz's work, at least in part, through occupation of GABA receptors and re-regulation is likely to occur to a degree dependent on duration and dose. Rebound activity on withdrawal is thus predictable and similar pharmacological processes are shared by many other drugs such as the beta-receptor antagonists and opiates. One question is therefore; is there any need to differentiate between these different kinds of receptor occupying drugs in precautions for their use?

Bearing in mind the above, it seems reasonable not only to enter into an academic debate over whether dependency occurs or not, but to try to analyse whether and how often patients have adverse reactions to the bz's that affect their behaviour during and immediately after therapy and then compare this information with the clinical usefulness of the drugs for the different indications. Only then will it be possible to see whether existing treatment strategies and warnings are appropriate or should be revised. A similar argument applies to historical considerations as to whether the warnings issued on bz. use in the past were appropriate for the state of knowledge of their pharmacology and the information regarding adverse responses?

This paper will not cite all the publicized issues, but rather concentrate on the background clinical and scientific literature from around the world that describes the evolution of the difficulties with these drugs.

**EVIDENCE****BENZODIAZEPINES AND BARBITURATES**

It is necessary to start with this issue since the earliest warnings drew parallels between the 2 drug classes.

Barbiturates are both long and short acting, and the latter have been frequently regarded as having the greatest dependency potential (Martindale, 1978). The concern over dependency and death from overdose was debated from the early 1930's onwards (Glatt, 1962). As late as the late 1970's favourable risk-benefit opinions were given to the barbiturates in comparison to the bz's (Institute of Medicine, 1979). The main advantage cited of the bz's over the barbiturates was safety in overdose.

Bearing in mind that the 2 classes of compound are structurally quite different and accepting that animal psychopharmacology was not as sophisticated then, Randall et al (1960) and also Stembach et al (1964) found similarities between pentobarbital and diazepam, and animal evidence indicating dependency potential of bz's was available in the 1970's (Kalant et al, 1971., Hollister (Ed.), 1977). These similarities may however be because the models used for both substances were similar, and so may reflect an artifact of the experimental methods used (Hollister, 1978)

The reason for this very brief review of animal pharmacology is to indicate that internationally available information from this source shewed concern with the problem of dependence and that in animals at least there were some early positive comparisons with the barbiturates. What is more interesting is that the first clinical cases of possible dependence occurred in 1961 (Hollister, 1961), therefore preceding much of the reported animal experimentation. The length of the debate over barbiturate addiction is also interesting and seems to have parallels with that on the bz's.

**EARLY CLINICAL REPORTS OF BZ.****DEPENDENCE**

Comparison with the barbiturates was a natural choice initially, but as far as dependency is concerned, bz's seemed to have a lesser potential which was then overshadowed by their relative safety in overdose. Notwithstanding, some level of clinical concern over dependence was expressed with the earliest use of chlordiazepoxide (English, 1960., Boves 1960) but it was regarded as rare (Svenson et al., 1966., Zbinden et al., 1967).

It is here that the problem of definition occurs. It is still considered by many that tolerance to the bz's does not occur in respect to dose escalation, but it was clear that reduction of therapeutic effect and the need to increase dose prescribed was an early recognised problem (Tobin et al., 1960). Hollister using 36 patients on chlordiazepoxide was able to demonstrate that gradual dose escalation from 75 to 400-600mg daily resulted in few adverse effects (Hollister, 1963). In fact in barbiturate-type dependence (Johnson and Clift, 1968.) and in therapeutic dependence in general (in Rogers et al, 1981), increasing dosage is much less common than a reduced responsiveness though it has been reported to occur in about 5-8% of patients (Boves, 1965., Idstrom, 1972)

Drug seeking behaviour and the notion of a public health problem was first reported in the USA. by Swansen et al. (1973) and Regent and Wahl (1976). Since then abuse of 3 types seems to have developed. In one the bz's are the preferred drugs of personal use, and those with rapid onset of effect such as diazepam, lorazepam, triazolam, flunitrazepam all have street value in at least one of the countries mentioned in the introduction.

A second abuse is the use by addicts as a way of ameliorating the effects of withdrawal from a variety of other drugs. A third abuse is use, often with alcohol, to cause automatism in a second person to achieve an illegal purpose such as rape or alteration of a document. Amnesia for the event in the victim is a valuable effect of the drugs when used in this way!

In relationship to therapeutic abuse it should be mentioned that drugs with a short half-life are considered by some to have a special risk in causing drug seeking behaviour because the rapid clearance of the drug causes a repeated and pronounced withdrawal syndrome, which patients try to avoid (Kales et al, 1991).

That the different properties of the bz's might be important was recognised by the WHO. Expert Committee on Drug Dependence in 1984, but even in their 27th. Report (WHO., 1991) the Committee was only able to suggest some criteria that might help in differentiating between the bz's

A withdrawal syndrome is the most striking and damaging adverse effect stemming from bz. use. It was described for chlordiazepoxide first, by Hollister et al (1961), then for diazepam (Hollister et al, 1963), for oxazepam (Selig 1966., Hanna, 1972), and for lorazepam (DeBuck, 1973). Hollister in his first paper mentions fits, which clearly are outwith the other symptoms which could be ascribed to recurrence of anxiety such as insomnia, anorexia, agitation, twitching, nausea and sweating. Time to onset of symptoms was up to 8 days. Interestingly, in his paper on diazepam he notes that withdrawal symptoms occurred after only 6 weeks of treatment on a very high dose.

Covi et al (1973) and Kales et al. (1974) shewed that minor possible withdrawal symptoms could occur after ordinary therapeutic doses of the bz's, including trembling, poor appetite, faintness, dizziness and insomnia.

This brief revue clearly indicates that by the early 1970's in both the USA and the European literature, there was ample warning that dependence was a problem with these drugs and that the withdrawal of patients from therapeutic doses might be a particular problem. That up to 8% of patients in some studies required dose escalation during therapy gives some indication of the size of the problem.

Rogers et al (1981) give a picture in their standard textbook of the therapeutic addict. The main features are as follows:-

- stable drug dose
- age not a factor, but often >30 yrs.
- equal sex incidence
- not delinquent but may have underlying psychiatric disease
- socially drug use - guilt about the drug

usually single drug - narcotic analgesics, amphetamines and barbiturates examples.

This description tallies with the patients in the early experience outlined above. It is impossible to draw any conclusion other than that therapeutic dependency has been described, at least as early warnings, for 20 years with this group of drugs.

It is interesting to reflect also that the first attempts to place bz's under the US.FDA's drug abuse control law was in January 1966, at about the same time as WHO's expert committee on substance abuse first considered them. Neither agency was successful at introducing official controls until much later, 1975 in the case of the USA.

#### CURRENT CLINICAL EXPERIENCE AND ADVICE

Since the early 1970's there has been a general idea promoted that bz's should be used more carefully. For example Kellett (1974) suggests that 'a small supply of diazepam to take at times of anxiety, but not as a regular prescription'. It is, however, about a decade later that specific advice was being given. For example the UK Joint Formulary Committee (British National Formulary, 1981) says 'Hypnotics, sedatives and anxiolytics should therefore not be prescribed indiscriminately and are generally reserved for short courses to alleviate acute conditions after the cause has been established' and 'ideally, hypnotics should be reserved for short courses of treatment in the acutely distressed. In any case tolerance to their effects develops within 3-14 days of continuous use...' also 'Anxiolytic treatment should be limited to short periods because tolerance to its effect develops within 4 months of continuous use and because of the danger of the insidious development of dependence and subsequent difficulty of withdrawing the drug.'

In the UK therefore there was considered to be enough evidence accumulated by the late 1970's to give very specific advice about limiting the use of bz's. References which support the Formulary Committee's view are Covi (1973), Maletzky and Klotter (1976) from the USA and Lader (1978, 1981) and Tyrer (1980) published in the UK and Australian/New Zealand literature. A later edition of the British National Formulary (1989) adds further limitations in its advice section on anxiety: 'Benzodiazepines are indicated for the short-term relief (2-4 weeks only) of anxiety that is severe...' and 'The use of bz's to treat short-term mild anxiety is inappropriate and unsuitable'.

In contrast the American Physicians Desk Reference (1991) is much less stringent in its section on drug abuse and dependence for the bz's. It draws attention to the similarity of withdrawal symptoms from the barbiturates, then: 'The more severe withdrawal symptoms have usually been limited to those patients who have received excessive doses for a prolonged period of time. Generally milder withdrawal symptoms (eg. dysphoria and insomnia) has been reported following the abrupt discontinuance of bz's taken continuously at therapeutic levels for several months'. In addition they warn about addiction prone individuals.

Australian authorities, in the Prescription Products Guide (1990) use the same warning as in the US. P.D.R.

New Zealand does not have an official national formulary, but generally refers to the British National Formulary.

In the French Dictionnaire Vidal (1990), the warnings

are slightly different for each product but draw general attention to major and minor withdrawal phenomena and the need to minimise both dose and duration of treatment.

German authorities in the Rote Liste (1990) are much more akin to the English approach. They point out that evidence for long term effectiveness in anxiety, ie. over 2 months, is lacking and that for severe insomnia 4-6 weeks is a reasonable treatment period. They ask prescribers to be meticulous over the indication for use. The dose should be reduced to a minimum in the first week of therapy and dependence may occur on therapeutic doses. They advise careful dose reduction after long term use to avoid withdrawal symptoms which are described. In particular they warn that mild withdrawal symptoms may result in the patient restarting medication.

Since data from international scientific and professional literature is available which seems to support the more stringent guidelines given above, a reason for the differences in various countries may lie in 3 different areas:

different medical traditions in regulatory advice

differing perceptions of the size of the problem with dependence

other scientific data contradicting the type of evidence cited above.

Of these the first is not easily analysed, and the second is only analysable objectively from professional writings, media information etc. The latter may or may not be a reliable guide to a problem at an objective level. It is noteworthy that the main scientific, and much of the anecdotal, evidence for bz. dependence comes from the UK, the country with the most stringent safety recommendation. After Hollister's early description of withdrawal from bz's, Oswald and Priest (1965) did the first well controlled study demonstrating that sleep disturbance followed short term use of barbiturate hypnotics. The tradition of work in this area seems to have been continued until the present by those workers and others, notably Ashton, Clift, Lader, and Tyrer. Professional literature may underestimate the problems of dependency and withdrawal, unless specifically designed to address that problem. The reasons for this are firstly that the patient who has become dependent is often guilty and seeks to conceal the fact and, secondly, the minor symptoms of withdrawal can be confused with re-emergent anxiety or insomnia (see above). Since withdrawal problems are the major marker of bz. dependency as described in all the literature, it is not surprising that this issue is the key to the whole controversy. Bretnier (1960) reported that chlordiazepoxide withdrawal resulted in recurrent symptoms and then Hollister suggested that such symptoms were in fact withdrawal induced rather than recurrence. Aivazian (1964) reported difficulties in weaning off patients from diazepam because of the tendency to relapse, even though one patient on 30mg./day had withdrawal fits!

By the early 1970's there was an effort made to distinguish withdrawal and rebound (Kalant, 1971). In 1976 Haskell (1976) in the US. suggested that it is possible if difficult to distinguish between withdrawal and rebound, and the following year Rementeria et al.(1977) made the important observation of withdrawal symptoms in infants born of mothers who took bz's long term (Rementeria, 1977).

Smith and Rawlins (1977) indicate that in normal volunteers 2 weeks treatment may result in withdrawal anxiety. Roy-Byrne and Hommer (1988) reviewed 20 studies on bz. withdrawal and concluded only one controlled for 'pseudowithdrawal'. On the other hand Lader (1988) points out that non-anxious people may suffer withdrawal symptoms.

The difficulties in separating true drug withdrawal from rebound have naturally led to a situation where the proposed incidence of the former varies greatly. Lader's group suggests an incidence of 100% (Petursson and Lader, 1981), but Tyrer et al. give a figure of 'true' withdrawal at 30-40% (Tyrer et al. 1981, 1983). The issues are well reviewed by Schopf (1983). Whilst it is clear that attributing recurrent anxiety to withdrawal will overestimate the risk, Ashton (1988) gives reasons for the converse, such as declining to undertake withdrawal or dropping out, amongst chronic users. On the other hand it may well be that chronic users are dependence prone (Ashton, 1988., Ashton and Golding, 1989) and are a self-selecting high risk group though, as mentioned above, normal volunteers may experience withdrawal syndrome (Lader, 1988).

Finally, over the years an increasing estimate of the duration of the withdrawal phenomena has been proposed. Five to twenty days were the early figures (Owen and Tyrer, 1983., Schopf, 1983), but recently figures of over a year have been proposed in some patients (Shader and Greenblatt, 1981., Schopf, 1983). This also has implications for the diagnosis of withdrawal since the duration is much longer than the half-life of the drugs concerned. It is however well recognised that withdrawal syndromes from barbiturates, narcotics and other psychoactive drugs may also be surprisingly and similarly prolonged.

The above examples from the literature on bz. withdrawal clearly indicates a major methodological problem of great importance, however, there can be little argument that drug withdrawal is responsible when fits occur in a person who has never had them before; when neonates exhibit withdrawal symptoms; if symptoms appear after the use of the drugs in normal volunteers; or if new symptoms appear in patients which can be clinically and temporally related to the elimination kinetics of the drug and disappear after a reasonable period of drug withdrawal rather than continue. Also, if symptoms appear when the active drug is substituted by a placebo then causality seems very likely (Owen and Tyrer, 1983).

Possible approaches to measuring the extent of drug abuse in Sweden are very well reviewed by Bergman and Lee (1989), but they will depend upon accurate diagnosis of 'low dose dependence', including those who have solely difficulty in withdrawing from the drugs, as well as ascertainment of drug use and misuse. Long term bz. use, however, may be useful as an indicator of a group with a potential problem, but equally would indicate only the group at maximum risk.

## CONCLUSION

There is abundant evidence from the early 1960's onwards implicating various of the bz's in dependence, the main problem, though not the only feature, being a withdrawal syndrome. From the late 1970's there was much anecdotal evidence supporting dependence from chronic therapeutic doses.

The issue of true withdrawal versus rebound has led to questions over the incidence of the problem, and the length of the withdrawal syndrome has seemed to many surprisingly protracted.

Internationally concern has been translated into warnings about careful usage, but the current legal actions in the UK, particularly, indicate that in a country which has the most stringent warnings, there is a perceived current problem of dependence arising from the therapeutic use of these drugs.

This perception may be both an under- or over-estimate of the real risk from the bz's. because of the unknown balance between under-reporting and over estimates related to disease recurrence rather than withdrawal per se.

Whatever the nature of the dependence on these drugs there may be considerable individual suffering when attempts are made at bz. withdrawal, unless it done very carefully and caution dictates that these drugs should be used with great discrimination.

## REFERENCES

- Aivazian GH 'Clinical evaluation of diazepam' (1964) *Dis Nerv Syst.* August, 491-496.
- Ashton H and Golding JF. 'Tranquillizers: prevalence, predictors and possible consequences. Data from a large United Kingdom survey' (1989) *Brit J Addict.* 84(5),541-546.
- Ashton H 'Risks of dependence on benzodiazepine drugs: a major problem of long term treatment' (1988) *Brit Med J.* 14 January, 298(6666),103-104.
- Bergman U and Lee D. 'Current approaches to measurement of drug use and abuse in Sweden' (1989) *NIDA Res Monogr.* 92,267-286.
- Bowes HA 'The role of diazepam (Valium) in emotional illness' (1965) *Psychosomatics* 6,336-340.
- Bowes HA 'The role of Librium in an outpatient psychiatric setting' (1960) *Dis Nerv Syst.* March, 20-22.
- Breitner C 'Drug therapy in obsessional states and other psychiatric problems' (1960) *Dis Nerv Sys.* March, 31-35
- Brit Med J.* Editorial 26 January 1991,302,2000.
- Covi L 'Length of treatment with anxiolytic sedatives and response to their sudden withdrawal' (1973) *Acta Psychiatr Scand* 49,51-64.
- De Buck R 'Clinical experience with lorazepam in the treatment of neurotic patients' (1973) *Curr Med Res Opin.* 1(5)291-295.
- English DC. 'Librium, a new non-sedative neuroleptic drug: a clinical evaluation' (1960) *Curr Ther Res.* 2(3)88-91.
- Glatt MM 'The abuse of barbiturates in the United Kingdom' (1962) *Bull Narcot* 14(20)19-38.
- Hanna SM 'A case of oxazepam (Serenid D) dependence' (1972) *Brit. J. Psychiatr.* 120,443-445.
- Haskell D 'Letter: Withdrawal of diazepam' (1976) *JAMA.* 14 July 233(2),135.
- Hollister LE, Bennett JL, Kimbell I, et al 'Diazepam in newly admitted schizophrenics' (1963) *Dis Nerv Sys.* Dec 1963, 746-750.
- Hollister LE. 'Valium: adiscussion of current issues' (1977) *Psychosomatics* 18(1)44-58.
- Hollister LE, Motzenbecker FP, and Degan RO. 'Withdrawal reactions from chlordiazepoxide ('Librium')' (1961) *Psychopharmacology* 2,63-68
- Hollister LE in 'Clinical Pharmacology' (1978) eds. Melmon KI and Morrelli HF publ. Macmillan Publishing Co., Inc. New York. p. 874.
- Idestrom CM 'Sedative-hypnotic drug abuse among adults' (1972) in 'Drug abuse: proceedings of an international conference' Zaratonetis CJD (ed.). Lea and Febinger, Philadelphia. p. 217-222.
- Institute of Medicine. 'Sleeping pills, insomnia and medical practice' (1979) Washington DC, National Academy of Sciences.
- Johnson J and Clift AD 'Dependence on hypnotic drugs in general practice' (1968) *Brit Med J.* 7 Dec,4,613-617.
- Kalant H, LeBlanc AE and Gibbons RJ 'Tolerance to, and dependence on, some non-opiate psychotropic drugs' (1971) *Pharmacological Reviews* 23,135-191.
- Kales R, Bixler EO, Tjiauw-Ling Tan, Scharf MB, Kales JD. 'Chronic hypnotic drug use-ineffectiveness, drug-withdrawal insomnia and dependence' (1974) *JAMA.* 227(5),13-517.
- Kales A, Manfredi RL, et al. 'Rebound insomnia following only brief and intermittent use of rapidly eliminated benzodiazepines' (1991) *Clin Pharm Ther.* 49,468-476.
- Kellett JM 'The benzodiazepine bonanza (letter)' (1974) *Lancet*, 19 October, 964.
- Lader M 'The psychopharmacology of addiction-benzodiazepine tolerance and dependence' in 'The Psychopharmacology of Addiction' ed. Lader M. Oxford University Press, p. 1-14
- Lader M 'Benzodiazepine dependence' (1981) in Murray R, Ghodse H, Harris R et al (Eds.). 'The Misuse of Psychotropic Drugs' Gaskell, the Royal College of Psychiatrists, London
- Lader M 'Benzodiazepines-the opium of the masses?' (1978) *Neuroscience* 3,159-165.
- Maletzky BM, and Klotter J 'Addiction to diazepam' (1976) *The International Journal of the Addictions* 11(1),95-115.
- Wade A. Ed. 'Martindale: The Extra Pharmacopoeia, 27th Edition' (1978) publ. The Pharmaceutical Press, London. p.748
- Oswald I and Priest RG 'Five weeks to escape the sleeping-pill habit' (1965) *Brit Med J.* 6 November, 1093-1095.
- Owen RT and Tyrer P 'Benzodiazepine dependence: a review of the evidence' (1983) *Drugs* 25,385-398.
- Petursson H and Lader MH 'Withdrawal from long term benzodiazepine treatment' (1981) *Brit med J.* 283,643-645.
- Randall LO, Shallek W, Heise GA, Keith EF and Bagdon RE. 'The psychosedative properties of methaminodiazepoxide' (1960) *J Pharmacol Exp Ther.* 129,163-171.
- Regent TA, Wahl KC. 'Diazepam abuse: incidence, rapid screening, and confirming methods' (1976) *Clinical Chemistry* 22(6),889-891.

Rementeria JL and Bhatt K 'Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam' (1977) *J Paediatrics*, 90(1),123-126

Rogers HJ, Spector RG, Trounce JR 'A textbook of clinical pharmacology' (1981) publ. Hodder and Stoughton, London, p.799.

Roy-Byrne PP and Hommer 'Benzodiazepine withdrawal: overview and implication for the treatment of anxiety' (1988) *Am J Med*. 84(6), 1041-1052.

Schopf J. 'Withdrawal phenomena after long term administration of benzodiazepines: a review of recent investigations' (1983) *Pharmacopsychiat*. 16, 1-8.

Selig JW 'A possible oxazepam abstinence syndrome' (1966) *JAMA*. 198(8),279-280.

Shader RI and Greenblatt DJ. 'The use of benzodiazepines in clinical practice' (1981) *Br J Pharmac*. 11,55-59.

Smith A and Rawlins MD. 'Benzodiazepines' (1977) *Brit. Med. J*. 2,447.

Stembach LH, Randall LO and Gustafson SR. '1,4-benzodiazepines (chlordiazepoxide and related compounds)' in *Psychopharmacological Agents Vol. 1*, ed. Gordon M, Academic Press, London, p.137-224.

Svenson SE, Hamilton RG. 'A critique on overemphasis on side-effects with the psychotropic drugs: an analysis of 18,000 chlordiazepoxide treated cases' (1966) *Curr Ther Res*. 8(10),455-464.

Swanson DW, Weddige RL and Morse RM 'Abuse of prescription drugs' (1973) *Mayo Clin Proc*. 48,359-367.

Tobin JM, Bird IF, Boyle DE. 'Preliminary evaluation of Librium (RO-0690) in the treatment of anxiety reactions' (1960) *Dis Nerv Syst*. March, 11-19.

Tyrer P 'Dependence on Benzodiazepines' (1980) *Brit J Psychiat*, 137,576-577.

Tyrer P and Owen R. 'Gradual withdrawal of diazepam after long-term therapy' (1983) *Lancet*, 25 June, 1402-1406.

Tyrer P, Rutherford D, Huggett T. 'Benzodiazepine withdrawal symptoms and propranolol' (1981) *Lancet*, 7 March, 520-522.

WHO Expert Committee on Drug Dependence 27th. Report (1991) WHO Technical Report Series 808, Geneva.

Zbinden G, Randall LO. 'Pharmacology of benzodiazepines: laboratory and clinical considerations' (1967) in Garattini S and Shore PA (eds.) 'Advances in pharmacology. Vol 5'. London and New York, Academic Press.

## Bilaga 5

**Uppgifter från den kontinuerliga receptregistreringen i Jämtlands län**

Sedan drygt 20 år pågår en receptundersökning i Jämtlands län. Undersökningen omfattar 1/7 av länets befolkning, dvs. 17 600 individers läkemedelsutköp på recept registreras kontinuerligt. Urvalet består av personer födda på fyra bestämda dagar. Patienten har givits full identitet genom personnummer medan förskrivaren har kodats som funktion/kategori, ej som person. Expedierat preparat har angivits med styrka, mängd, dosering och förskrivningssätt. Uppgift om indikation för förskrivarna har inte inhämtats.

Lagring och bearbetning sker på Apoteksbolagets dataavdelning. Kostnaderna för registreringen bestrids av Apoteksbolaget.

Följande uppgifter rörande utköpen av bensodiazepiner har på förfrågan tillställts utredningen av chefsöverläkaren Göran Boethius, Östersund.

**1 Redovisning av 1980 års förstagångsutköpare av bensodiazepinpreparat av något slag**

154 individer utgörande 45 % av debutanterna år 1980 köpte bensodiazepinpreparat för dagbruk.

Ålder	1980		1985		1990	
	M	K	M	K	M	K
70 -	10	18	1	5	0	1
50 - 69	22	33	3	3	1	2
30 - 49	14	37	1	4	0	4
- 29	4	16	1	1	0	1
<b>Totalt</b>	<b>50</b>	<b>104</b>	<b>6</b>	<b>13</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
	<b>100 %</b>		<b>12 %</b>		<b>6 %</b>	

140 individer utgörande 41 % av debutanterna år 1980 köpte bensodiazepinpreparat för nattbruk.



Ålder	1980		1985		1990	
	M	K	M	K	M	K
70 –	24	25	7	7	4	4
50 – 69	24	38	8	11	5	12
30 – 49	8	13	1	3	2	2
– 29	3	5	0	1	1	1
<b>Totalt</b>	<b>59</b>	<b>81</b>	<b>16</b>	<b>22</b>	<b>12</b>	<b>19</b>
	<b>100 %</b>		<b>27 %</b>		<b>22 %</b>	

49 individer utgörande 14 % av debutanterna år 1980 köpte bensodiazepinpreparat för både dag- och nattbruk.

Ålder	1980		1985		1990	
	M	K	M	K	M	K
70 –	8	10	2	5	0	3
50 – 69	5	12	0	3	2	5
30 – 49	3	10	0	3	0	2
– 29	0	1	0	1	0	0
<b>Totalt</b>	<b>16</b>	<b>33</b>	<b>2</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	<b>10</b>
	<b>100 %</b>		<b>29 %</b>		<b>24 %</b>	

Totalt 343 individer utgörande 1,9 % av befolkningen köpte för första gången år 1980 bensodiazepinpreparat för dagbruk, nattbruk och både dag- och nattbruk.

<b>Totalt</b>	<b>125</b>	<b>218</b>	<b>24</b>	<b>47</b>	<b>15</b>	<b>37</b>
	<b>100 %</b>		<b>21 %</b>		<b>15 %</b>	

Efter 10 år är 6 % av "dagbrukarna", 22 % av "nattbrukarna" och 24 % av "blandbrukarna" kvar som utköpare. Totalt är 15 % – 12 % av männen och 17 % av kvinnorna – kvar som utköpare tio år senare. Hos drygt hälften är den utköpta volymen minskad jämfört med 1980.

## **2 Redovisning av 1985 års förstagångsutköpare av bensodiazepinpreparat av något slag**

- 96 individer utgörande 36 % av debutanterna år 1985 köpte bensodiazepinpreparat för dagbruk.
- 16 % av dessa var kvar som utköpare år 1991.
  
- 142 individer utgörande 52 % av debutanterna år 1985 köpte bensodiazepinpreparat för nattbruk.
- 22 % av dessa kvar kvar som utköpare år 1991.
  
- 32 individer utgörande 12 % av debutanterna år 1985 köpte bensodiazepinpreparat för både dag- och nattbruk.
- 19 % av dessa var kvar som utköpare år 1991.
  
- Totalt 270 individer utgörande ca 1,5 % av befolkningen köpte år 1985 för första gången bensodiazepinpreparat för dagbruk, nattbruk och både dag- och nattbruk.
- 19 % av dessa var kvar som utköpare år 1991.  
Endast 12 % har registrerade utköp under alla år mellan 1985 och 1991.

*Betänkanden utgivna av Psykiatriutredningen*

*På väg – exempel på förändringsarbeten inom verksamheter för psykiskt störda*  
(SOU 1991:47)

*Krav på förändring – synpunkter från psykiskt störda och anhöriga*  
(SOU 1991:78)

*Stöd och samordning kring psykiskt störda – ett kunskapsunderlag*  
(SOU 1991:88)

*Rätt till bostad – om psykiskt stördas boende*  
(SOU 1991:92)

*Psykiskt stördas situation i kommunerna – en probleminventering ur socialtjänstens perspektiv*  
(SOU 1992:3)

*Psykiatrin i Norden – ett jämförande perspektiv*  
(SOU 1992:4)

*Psykiatrin och dess patienter – levnadsförhållanden, vårdens innehåll och utveckling*  
(SOU 1992:37)

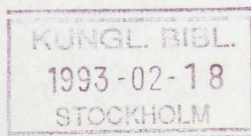
*Livskvalitet för psykiskt långtidssjuka – forskning kring service, stöd och vård*  
(SOU 1992:46)

*Psykiskt störda i socialförsäkringen – ett kunskapsunderlag*  
(SOU 1992:77)

Slutbetänkande: *Välfärd och valfrihet – service, stöd och vård för psykiskt sjuka*  
(SOU 1992:73)

*Statligt stöd till rehabilitering av tortyrskadade flyktingar m.m.*  
(SOU 1993:4)

*Bensodiazepiner – beroendeframkallande psykofarmaka*  
(SOU 1993:5)



# Statens offentliga utredningar 1993

## Kronologisk förteckning

---

1. Styrnings- och samarbetsformer i biståndet. UD
  2. Kursplaner för grundskolan. U.
  3. Ersättning för kvalitet och effektivitet.  
– Utformning av ett nytt resurstilldelningssystem för grundläggande högskoleutbildning. U.
  4. Statligt stöd till rehabilitering av tortyrskadade flyktingar m. fl. S.
  5. Bensodiazepiner – beroendeframkallande psykofarmaka. S.
-

# Statens offentliga utredningar 1993

## Systematisk förteckning

---

### **Utrikesdepartementet**

Styrnings- och samarbetsformer i biståndet. [1]

### **Socialdepartementet**

Statligt stöd till rehabilitering av tortyrskadade flyktingar m. fl. [4]

Bensodiazepiner – beroendeframkallande psykofarmaka.  
[5]

### **Utbildningsdepartementet**

Kursplaner för grundskolan. [2]

Ersättning för kvalitet och effektivitet.

– Utformning av ett nytt resurstilldelningssystem för grundläggande högskoleutbildning. [3]



