



Rationel Farmakoterapi

December 2015

12

Nedtrapning af benzodiazepiner – håndtering i klinisk praksis

Af Lone Baandrup*

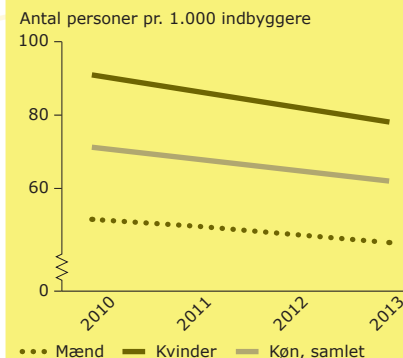
Benzodiazepiner er effektive til kortvarig behandling af angst, uro og insomni, mens længerevarende behandling bør undgås grundet udvikling af tolerans, fysisk og psykisk afhængighed, påvirkning af kognition og psykomotorik samt øget faldtendens, sidstnævnte især hos ældre. Toleransudviklingen er størst for den sederende effekt, mens der hersker usikkerhed om graden af toleransudvikling for den anxiolytiske effekt. Den fysiske afhængighed viser sig ved abstinenssymptomer i forbindelse med ophør af behandlingen og omfatter bl.a. irritabilitet, rastløshed, muskeltrækninger, influenzalignende symptomer, angst, uro og *rebound*-fænomen, dvs. tilbagekomst og forværring af de symptomer, der oprindeligt var årsagen til behandling med benzodiazepiner. Den psykiske afhængighed, som oftest volder de største problemer i forbindelse med ophør af behandlingen, skyldes benzodiazepiners påvirkning af hjernens belønningssystem, analogt med andre psykoaktive stoffer.

Tolerans og afhængighed udvikles typisk efter 4-6 ugers behandling, hvil-

ket er baggrunden for, at benzodiazepiner generelt kun anbefales til kortvarigt brug, dvs. maksimalt 2 ugers behandling af søvnløshed og maksimalt 4 ugers behandling af angsttilstande. Da patienterne som regel er tilfredse med behandlingen, kan den imidlertid være vanskelig at seponere, og det estimeres, at ca. 45.000 mennesker i Danmark er i daglig behandling med et benzodiazepin eller et benzodiazepinlignende sovemiddel. Forbruget af benzodiazepiner og benzodiazepinlignende lægemidler har udvist faldende tendens i Danmark over de seneste år, med fortsat højest forbrug hos kvinder (figur 1).

For at minimere de fysiske abstinenssymptomer og den psykiske craving i forbindelse med ophør af behandlingen anbefales generelt en gradvis dosisreduktion, hvis behandlingen har varet ud over 4-6 uger. Resultater fra flere oversigtsartikler underbygger, at nedtrapning generelt giver et bedre resultat end brat seponering. Sidstnævnte mål hos afhængige patienter endvidere betragtes som kontraindiceret, da der især efter længere tids behandling med høje doser er risiko for svært abstinenssyndrom med delirium og evt. kramper. De randomiserede undersøgelser, der ligger

Figur 1. Antal personer pr. 1.000 indbyggere, der har indløst recept på benzodiazepin eller benzodiazepinlignende lægemiddel*.



*) ATC-koder: N03AE, N05BA, N05CD, N05CF.
Kilde: Medstat.dk

til grund for anbefalingen om gradvis nedtrapning, anvender imidlertid et ret hurtigt nedtrapningsregime, og der er derfor ikke dokumentation for anbefalinger vedrørende en optimal nedtrapningshastighed. En nedtrapningshastighed på 10 % af totaldosis hver anden uge vil de fleste patienter kunne tolerere, men hen mod slutningen af forløbet vil der ofte være behov for længere perioder mellem dosisreduktionerne. Nogle patienter vil kunne

* Psykiatrisk Center København & Center for Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning, Psykiatrisk Center Glostrup

tolerere og ønske en hurtigere nedtrapning for ikke at trække abstinenssymptomerne i langdrag. Nedtrappingshastigheden må derfor fastlægges individuelt.

Ud fra et teoretisk rationale omkring stabil plasmakoncentration og dermed minimering af abstinenssymptomer har det tidligere været anbefalet at skifte til et præparat med lang halveringstid (typisk diazepam) før nedtrappingsfasen. Der er imidlertid ikke sikker dokumentation for, at dette giver et bedre forløb, og langt de fleste patienter vil kunne nedtrappe med det præparat, de er i behandling med. For præparater med meget kort halveringstid (herunder de benzodiazepinlignende lægemidler som zopiclon eller zolpidem) vil det i visse tilfælde være en fordel at skifte til et længerevarende benzodiazepin for at mindske risikoen for abstinenssymptomer mellem doseringerne. Ud fra sit mindre afhængighedspotentiale vil chlordiazepoxid teoretisk set være et bedre alternativ end diazepam og anbefales til personer med samtidigt opioidmisbrug. Ved udtalte vanskeligheder med at slippe den sidste tablet er der den fordel ved diazepam, at

Faktaboks. Nedtrapning af benzodiazepiner.

- Gradvis dosisreduktion ved behandlingsvarighed > 4-6 uger
- Start med 10% dosisreduktion hver anden uge
- Sidst i forløbet evt. længere varighed mellem dosisreduktionerne
- Nedtrapning bør fortrinsvis foregå med det præparat, patienten er i behandling med
- For præparater med meget kort halveringstid vil det i nogle tilfælde være indiceret først at skifte til længerevarende præparat (chlordiazepoxid eller diazepam)
- Individuel tilrettelæggelse af nedtrappingsforløbet

den findes ned til tabletstyrke 2 mg, mens den mindste tabletstyrke for chlordiazepoxid er 10 mg (modsvarende 5 mg diazepam). Et ækvipotentsskema må konsulteres før evt. skift fra ét benzodiazepin til et andet.

Der er ikke sikker dokumentation for, at tillæg af et andet lægemiddel under nedtrappingsfasen kan facilitere nedtrapningen. En lang række lægemidler er undersøgt (bl.a. antidepressiva, antiepileptika, melatonin); der er påvist en vis effekt af tillæg af carbamazepin, men evidensen er ikke stærk nok til at danne baggrund for en generel anbefaling.

Der foreligger nogen dokumentation for, at kognitiv adfærdsterapi i

kombination med gradvis nedtrapning øger sandsynligheden for helt at op-høre med benzodiazepinbehandling sammenlignet med gradvis nedtrapning alene. Det er dog endnu uvist, om effekten af den psykoterapeutiske behandling vedvarer ud over 3 måneder, dvs. om behandlingen har effekt i forhold til at forebygge genoptagelse af behandling med benzodiazepiner efter endt nedtrapning.

Korrespondance

Lone Baandrup, lone.baandrup@regionh.dk

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæring på www.irf.dk.

Nye anbefalinger for de motilitetsstimulerende, antiemetiske lægemidler

Af Thomas Øhlenschlæger* og Marlene Øhrberg Krag, IRF

Over de seneste år er der sket ændringer indenfor den anbefalede farmakologiske behandling af kvalme. Grundet usikkerhed omkring de kvalmestillende lægemidlers effekt og bekymring over alvorlige bivirkninger, har det europæiske lægemiddelagentur (EMA) evalueret metoclopramid og domperidon. Dette har resulteret i ændringer af både indikationsområ-

der, doseringer og anbefalet behandlingsvarighed af lægemidlerne. I denne artikel giver vi et kort overblik over gældende behandlingsvejledning samt evidensen for effekt og bivirkninger af disse lægemidler.

Metoclopramid og domperidon udgør de to eneste markedsførte motilitetsstimulerende, antiemetiske lægemidler i Danmark. Den antiemetiske effekt er dels betinget af en central mekanisme, hvor der sker en blokade af dopaminreceptorerne i brækcen-

træts triggerzone, og dels af en perifer mekanisme med fremskyndelse af ventrikeltømningen. Den centrale dopaminreceptorblokade er baggrunden for de frygtede ekstrapyramidale symptomer (EPS), herunder tardiv dyskinesi, der specielt ses ved anvendelse af metoclopramid. Domperidon passerer kun i mindre grad blodhjerne-barrieren, hvorfor den centrale påvirkning og den heraf følgende antiemetiske effekt (og bivirkninger) er mindre udtalt.

* Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

Metoclopramid

I 2011 igangsatte det europæiske lægemiddelagentur (EMA) en undersøgelse af metoclopramid, grundet betænkeligheder ved bivirkninger i forhold til den terapeutiske effekt og et ønske om at ensarte indikationsområderne i EU. Undersøgelsens resultat førte til ændring af indikationsområderne, dosering samt behandlingsvarighed (se boks 1). På grund af de ændrede anbefalinger for dosering blev de rektale formuleringer af metoclopramid trukket tilbage fra markedet.

De tidligere godkendte indikationer for metoclopramid var relativt brede og omfattede kemoterapi- og stråleterapiinduceret kvalme og opkastning (CINV og RINV), postoperativ kvalme og opkastning (PONV), kvalme og opkastning ved migræne samt kvalme og opkastning af andre årsager. Metoclopramid var herudover godkendt til tilstande som refluks sygdom, dyspepsi og motilitetsforstyrrelser, herunder gastroparese, samt som adjuvans i forbindelse med kirurgiske og radiologiske procedurer.

Effekt af metoclopramid

Ved EMA-gennemgangen fandt man meget begrænset evidens for effekten af metoclopramid, og klinisk kontrollerede studier omhandlende dosisfastsættelser, administrationsveje samt behandlingsvarigheder mangler. I forbindelse med forebyggelse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning er der vist en effekt, som er sammenlignelig med virkningen af andre aktive stoffer, godkendt til denne indikation.

For patienter, der fik moderat emetogen kemoterapi, har kliniske studier vist, at metoclopramid har en virkning på forsinket kemoterapi-induceret kvalme og opkastning (kvalme, som indtræffer mere end 24 timer efter behandlingen), svarende til serotonin-receptor-antagonisterne (f.eks. ondansetron) ved orale doser på 10-20 mg 3-4 gange dagligt.

Der er meget begrænsede data vedrørende behandling af RINV. Man

Boks 1. Nye anbefalinger for behandling med metoclopramid.

Formuleringer

- Tabletter 10 mg
- Depotkapsler 30 mg
- Injektionsvæske 2,5 mg/ml og 5 mg/ml

Terapeutiske indikationer

Børn og voksne

- Forebyggelse af forsinket kemoterapiinduceret kvalme og opkastning
- Forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning

Kun voksne

- Forebyggelse af stråleterapiinduceret kvalme og opkastning
- Symptomatisk behandling af kvalme og opkastning forårsaget af migræne

Dosering

- Den anbefalede enkeltdosis for tabletter er 10 mg, administreret op til 3 gange dagligt. Depottabletter doseres 1 gang dagligt.
- Injektionsvæsken kan administreres i.v. eller i.m.
- Intravenøse doser skal indgives som langsom bolus over mindst 3 min
- Den maksimale anbefalede daglige dosis er 30 mg eller 0,5 mg/kg legemsvægt
- Behandlingsvarighed: Maksimalt 5 dage
- Børn: Kontraindiceret til børn < 1 år. Dosis: 0,1-0,15 mg/kg legemsvægt, der kan gentages op til 3 gange dagligt.

Bivirkninger

- Meget almindelige (>10 %): Døsighed
- Almindelige (1-10 %): Diaré, hypotension (især efter dvs. i.v.-indgift), depression
- Sjældne alvorlige: Ekstrapyramidale gener, tardiv dyskinesi, malignt neuroleptikasyndrom, kredsløbskollaps, svær bradykardi, hjertestop, QT-forlængelse (dog hyppigere forekommende hos børn og ældre)
- Børn: Samme som hos voksne, men dog ses øget hyppighed grundet nedsat udvikling af de metaboliske funktioner og af blod-hjernebarrieren (OBS især de sjældne alvorlige CNS-bivirkninger)

har derfor ekstrapoleret data fra forsinket CINV, da der ikke vurderes at være unikke forskelle i den biologiske mekanisme bag RINV sammenlignet med CINV.

Ved behandling af kvalme og opkastning med metoclopramid ved akut migræne er der vist gunstig effekt i forhold til placebo. Der er også set gunstig effekt på andre effektmål såsom lindring af hovedpine, lys- og lydoverfølsomhed samt højere remissionsrate i forhold til placebo.

Bivirkninger

Neurologiske bivirkninger udgør langt størstedelen af de indrapporterede bi-

virksomheder, som kan sættes i forbindelse med behandling med metoclopramid. Størstedelen af alvorlige neurologiske bivirkninger udgøres af EPS (tremor, rigiditet, bradykinesi og ataksi samt akutte og tardive former af dystoni og dyskinesi). I epidemiologiske studier, opgjort i en uselekeret patientpopulation, er EPS fortsat overordentlig sjældent forekommende (fra 1 pr. 35.000 til 1 pr. 17.800 ordinationer). Den højeste forekomst af især tardiv dyskinesi er set ved anvendelse blandt ældre og var relateret til behandling med høje doser og lang behandlingsvarighed.

Boks 2. Nye anbefalinger for behandling med domperidon.*Formulering*

- Tabletter 10 mg

Terapeutiske indikation

- Lindring af symptomatisk kvalme og opkastning

Dosering

- Den anbefalede enkeltdosis for tabletter er 10 mg administreret op til 3 gange dagligt (vægt \geq 35 kg)
- Bør ikke anvendes til børn og unge, der vejer under 35 kg

Behandlingsvarighed

- Maksimalt 7 dage

Bivirkninger

- Almindelige (1-10 %): Mundtørhed
- Sjældne alvorlige: QTc-forlængelse med ventrikulære arytmier til følge (primært hos ældre, der får høje doser)
- *Børn*: Generelt er bivirkninger hos børn usædvanlige og skyldes overdosering. CNS-bivirkninger kan meget sjældent ses hos nyfødte og spædbørn grundet nedsat udvikling af metaboliske funktioner og af blod-hjernebarrieren

Domperidon

EMA-undersøgelsen af fordele og risici ved anvendelse af lægemidler indeholdende domperidon blev iværksat grundet bekymring om u hensigtsmæssige kardielle påvirkninger. På baggrund af undersøgelsen er indikationer, anbefalet dosering samt behandlingsvarighed (se boks 2) for domperidon ændret. Den rektale formulering, domperidon 30 mg, udgik i Danmark maj 2015.

De tidligere godkendte indikationer og dosis anbefalinger var forskellige mellem EU-landene imellem og omfattede behandling af kvalme og opkastninger af funktionel, organisk, infektiøs eller ernæringsmæssig oprindelse samt kvalme og opkastning forårsaget af stråleterapi eller medikamentel behandling herunder behandling med dopaminagonister (f.eks. ved Parkinsons sygdom). Desuden var domperidon godkendt til behandling af det såkaldte dyspeptiske symptomkompleks (f.eks. oppressionsfølelse, oppustethed, flatulens, ubehag i epigastriet, tilbagestrømning af maveindhold).

Effekt af domperidon

Ved gennemgang af evidensen for

CINV, RINV, dyspepsi og PONV fandt man gunstig effekt på lindring af symptomerne kvalme og opkastning ved behandling med domperidon 10 mg op til 3 gange dagligt i forhold til placebo. Derimod fandt man meget begrænset evidens for virkningen af domperidon for de øvrige godkendte indikationer.

Bivirkninger

Allerede tilbage i midten af 1980'erne blev der konstateret en mulig sammenhæng mellem domperidon og QT-forlængelse og kardielle bivirkninger.

Et RCT-studie undersøgte domperidons effekt på QTc-intervallet hos raske voksne (gennemsnitsalder 43,5 år, SD 7,99 år) forsøgspersoner ved enkeltdoser på 10 mg eller 20 mg op til 4 gange dagligt. Her sås der ingen klinisk relevant effekt på QTc-intervallet. Af etiske grunde blev effekten af supratherapeutiske doser ikke undersøgt, hvilket ellers er relevant grundet velkendt interaktionsproblematik. F.eks. er ketoconazol, erythromycin og omeprazol potente inhibitorer af CYP3A4-enzymet, der også er ansvarlig for nedbrydningen af domperidon. Farmakoepidemiologiske data samt data fra kliniske sikkerhedsdatabaser viser dog samstem-

mende en øget risiko for alvorlige og potentielt livstruende kardielle bivirkninger ved behandling med domperidon for patienter over 60 år, som anvender doser >30 mg dagligt, og som har kardielle dispositioner og/eller anvender lægemidler, som kan forlænge QT-intervallet (eller er CYP3A4 inhibitorer).

Behandling af kvalme og opkastning hos børn

Behandling af kvalme og opkastning hos børn er en specialstopgave.

Metoclopramid

Hos børn (1-18 år) er metoclopramid kun godkendt som 2. valg til forebyggelse af forsinket CINV samt behandling af manifest PONV. Det er kontraindiceret til børn under 1 år. Se boks 1 for behandlingsvejledning.

Domperidon

I forbindelse med gennemgangen af domperidon fandt man kun begrænsede data til støtte for anvendelse hos børn ved samme indikation som hos voksne, hvorfor der er anmodet om undersøgelser for at tilvejebringe yderligere data til støtte for virkningen hos den pædiatriske population. Ved godkendt indikation kan unge \geq 35 kg behandles med samme dosering som voksne.

Behandling af graviditetsbetinget kvalme og opkastning

Metoclopramid kan anvendes under graviditet, hvis det er klinisk nødvendigt. En stor mængde data viser ingen misdannelser eller føtotoksicitet. På grund af de farmakologiske egenskaber kan EPS hos nyfødte ikke udelukkes, hvorfor metoclopramid bør undgås i slutningen af graviditeten. Domperidon indgår ikke i anbefalingerne til farmakologisk behandling af graviditetsbetinget kvalme.

Korrespondance

Thomas Øhlenschläger,
tohlenschlaeger@health.sdu.dk

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt Thomas Øhlenschlægers habilitetserklæring på www.irf.dk.