

Tillägg från april 2011 till Ashtons Manual med rubriken "Bensodiazepiner – hur de påverkar kroppen och hur man trappar ned"
Manualens ISBN 978-91-85455-09-6

Översikt

De kliniska framstegen i bensodiazepinvärlden har inte varit särskilt stora sedan 2002 då den senaste utgåvan av "Bensodiazepiner: Hur de påverkar kroppen och hur man trappar ner" publicerades på www.benzo.org.uk. Bensodiazepiner förskrivs fortfarande i alltför stor omfattning globalt sett, ofta i för stora doser och ofta alldeles för länge. Förskrivningen av bensodiazepiner och de snarlika "z-drogerna" ökar faktiskt i många länder. Det finns en tendens att man förskriver de mer potenta substanserna såsom klonazepam (Klonopin, sv namn Iktrovil) och i synnerhet i USA, alprazolam (Xanax, sv namn Xanor) och Zolpidem (Ambien), medan lorazepam (Ativan, sv namn Temesta) fortfarande är den mest förskrivna medicinen för ångest. Tillgången till bensodiazepiner på Internet har lett till att allmänheten, som ofta är omedvetna om deras bieffekter och beroendepotential, i större utsträckning använder dem för att "självmedicinera". Denna tillgänglighet har också gjort att bensodiazepiner blivit en drog som används av blandmissbrukare

Många läkare har dålig kunskap om hur man sätter ut bensodiazepiner hos långtidsbrukare och det är svårt att få ett bra psykologiskt stöd då det saknas kunniga kliniska psykologer. För läkare i Storbritannien finns goda råd att få avseende nedtrappning (i till exempel "Clinical Knowledge Summaries" eller "The British Medical Formulary") och i USA kan information hämtas från "Maine Benzodiazepine Study Group" (MBSG), men få använder sig av detta. Avgiftningscentrum som även jobbar med alkohol och illegala droger passar inte för dem som blivit ordinerade bensodiazepiner av sin läkare. Den typen av kliniker brukar trappa ner alltför snabbt, använda sig av strikta regler och "kontrakt" och erbjuder därmed inte tillräckligt med stöd eller uppföljning. Det finns inte längre några sjukhus i Storbritannien som hyser nedtrappningskliniker, men det finns några välgörenhetsorganisationer och stödgrupper som stöds av NHS (National Health Service) som ägnar sig åt bensodiazepinproblematiken.

Den kliniska forskningen avseende det bästa sättet att trappa ner från ett bensodiazepinbruk är begränsad. Resultaten från metaanalyser av kliniska försök är svårtolkade eftersom olika studier använder olika nedtrappningshastighet, olika psykologiska stödmeter, olika adjuvantia, varav många inte har prövats i kontrollerade undersökningar kring nedtrappning och bara erbjuder kortsiktiga uppföljningar. Det finns inga studier som undersöker bensodiazepinernas mer långvariga effekter såsom utdragna symtom eller eventuella permanenta effekter. Frågan om huruvida bensodiazepiner kan orsaka permanenta hjärnskador eller skador på andra system, vilket många tidigare bensodiazepinbrukare hävdar, har ännu inte besvarats av forskningen. Grundläggande forskning kring de molekylära mekanismer som ligger bakom tolerans, nedtrappningssymtom och ångest, samt bensodiazepinernas interaktioner med olika signalsubstanssystem, har nått intressanta resultat som ännu inte överförts till klinisk praktik, men som kan leda till kliniska framsteg framöver.

Det råd som ges bensodiazepinbrukare (och deras läkare) i Ashtons manual är relevanta än idag och behöver knappast uppdateras. Detta tillägg avser att besvara frågor som ofta har ställts av bensodiazepinbrukare under och efter nedtrappning. Frågorna är svåra att besvara då de i likhet med flertalet bensodiazepinproblem påverkas av många individuella faktorer. Sådana faktorer innefattar personlighet och genetisk make-up, orsak till bensodiazepinförskrivning, dosstorlek, tiden för medicinering och typ av användning, befintliga symtom, påfrestningar i miljön med mera. De som söker svar i den generella information som finns i detta tillägg måste själva avgöra vilka faktorer som kan användas på dem personligen.

De frågor som jag oftast får kring bensodiazepiner är:

- 1: Orsakar ett långvarigt bensodiazepinbruk permanenta hjärnskador?
- 2: Varför kan symtombilden återkomma långt efter en framgångsrik nedtrappning?

3: Bör man gå tillbaka till bensodiazepiner om nedtrappningssymtomen består efter utsättning? Dessa och några relaterade frågor försöker jag besvara i detta tillägg till manualen.

Permanenta hjärnskador?

Strukturella skador. Många före detta långtidsanvändare av bensodiazepiner klagar på en rad, till synes bestående, psykologiska och/eller fysiska symtom som de tillskriver permanenta skador orsakade av läkemedlet. Men frågan om huruvida bensodiazepiner orsakar hjärnskador är fortfarande olöst. 1982 rapporterade professor Malcolm Lader och kollegor resultaten från en mindre undersökning där de använde CAT-hjärnskanning (*datoriserad axialtomografi*) hos 14 långtidsbrukare ställt mot en kontrollgrupp. Två bensodiazepinbrukare hade en tydlig kortikal hjärnatrofi och det fanns borderlineavvikelse hos fem andra; övriga var normala. I en undersökning av professor Lader 1984 som innefattade 20 patienter var resultaten åter suggestiva, men det fanns ingen koppling mellan fynden från CAT-skanningen och längden på läkemedelsterapin. Studien fastslog att ”den kliniska betydelsen av fynden är oklar”. Efterföljande CAT-skanningundersökningar 1987, 1993 och 2000 fann inga bestående avvikelser hos långtidsbrukare och fastslog att bensodiazepiner inte orsakar strukturella hjärnskador, dvs nervdöd, hjärnminskning eller atrofi etc. En senare, mer detaljerad utveckling av hjärnskanning, MRI (magnetkameraresonans), verkar inte ha studerats systematiskt på bensodiazepinanvändare. Dock visar MRI, liksom CAT, bara strukturella förändringar och det är inte troligt att denna teknik skulle göra bilden klarare; många före detta långtidsbrukare som fortfarande har symtom har haft normala MRI.

Funktionell skada. Det är mer troligt att långvariga hjärnförändringar som orsakats av bensodiazepiner är *funktionella* snarare än *strukturella*. För att visa sådana förändringar är det nödvändigt att undersöka avvikelser i hjärnaktiviteten hos långtidsbrukare. Tekniker för sådana studier finns: fMRI (funktionell MRI) mäter det lokala blodflödet; PET (positronemissionstomografi) och SPECT (single photon emission tomography) mäter aktiviteten hos signalsubstanser och receptorer; QEEG (kvantitativ elektroencefalografi) och MEG (magnetoencefalografi) mäter regional elektrisk aktivitet. Ingen av dessa tekniker har använts i kontrollerade studier av långtidsbrukare av bensodiazepiner. Kognitiva prestationer skulle kunna visa på hinder i vissa områden i hjärnan, men inga studier har pågått mer än sex månader. Slutligen skulle *obduktionsstudier* kunna visa avvikelser hos hjärnreceptorer och undersökningar på djur skulle kunna visa förändringar i neuronalt genuttryck. Sådana studier har inte genomförts. Inte heller har det förekommit några studier som undersökt avvikelser i andra vävnader eller organ hos långtidsbrukare av bensodiazepiner.

En kontrollerad studie av långtidsbrukare av bensodiazepiner som använder sig av hjärnfunktionstekniker måste vara noggrant planerad och innefatta ett stort antal undersökningsspersoner utvalda efter ålder och kön, förmodligen över 100 i både kontroll- och användargrupp. I bensodiazepingruppen skulle man behöva ta hänsyn till dosstorlek, typ av bensodiazepin, hur länge den använts, psykiatrisk historia, symtom, alkohol användning och andra droger samt många andra faktorer. En sådan studie skulle vara kostsam och svår att få pengar till. Läkemedelsföretagen är förmodligen inte intresserade av att stödja detta och hittills har ”oberoende” organ såsom Medical Research Council, the Wellcome Foundation och Hälsodepartementet (Storbritannien) visat ett svalt intresse. Därför förblir frågan om huruvida bensodiazepiner orsakar skador på hjärnan eller andra organ obesvarad.

Långvariga effekter av bensodiazepiner

En mekanism som kan medverka vid långdragna (och troligen permanenta) bensodiazepineffekter är en förändring av aktiviteten hos bensodiazepinreceptorerna i hjärnans GABA-neuroner. Dessa receptorer blir färre när kroppen utvecklar en tolerans mot bensodiazepiner under ett kroniskt bruk. En sådan förändring är ett homeostatiskt svar från kroppen på den ständiga närvaron av droger. Då bensodiazepiner i sig själva förstärker GABA:s funktion behövs inte extra bensodiazepinreceptorer, så många försvinner faktiskt. Dessa receptorer absorberas i neuroner där de, över tid, genomgår olika förändringar, däribland förändringar i genuttryck. När receptorerna sakta återställs efter medicinutsättningen kan de återuppstå i en något förändrad form. De är kanske inte lika bra som tidigare på att öka den naturligt ”lugnande” signalsubstansen GABA:s funktion. En följd kan bli att hjärnan generellt blir mindre känslig för GABA och individen får ett centralt nervsystem som är mer

retbart och mer stresskänsligt. Molekylärbioologer menar att förändringar i genuttryck kan ta väldigt lång tid att återställa, om det ens är möjligt. (Hur bensodiazepiner påverkar GABA-receptorer förklaras mer ingående i manualen).

Vissa personer verkar ha en större benägenhet att oroa sig än andra. Hjärntomografi och farmakologiska studier har visat att patienter med generaliserad ångest och panikångest och patienter med tinnitus har en ökad densitet (minskat antal) och undersensitivitet hos GABA-/bensodiazepinreceptorer, även om de aldrig har behandlats med bensodiazepiner. Kanske är individer med genetiskt färre GABA-/bensodiazepinreceptorer mer benägna att uppleva långvariga effekter, utdragna symtom efter utsättning och en tydlig återkomst av nedtrappningssymtom. Symtom på ett kroniskt hyperaktivt nervsystem som består efter utsättning finns listade i manualen, kapitel 3, tabell 3.

Bensodiazepinreceptorer: finns det en naturlig bensodiazepin?

Men varför vi har särskilda bensodiazepinreceptorer i hjärnan? De har med all säkerhet inte utvecklats under tusentals och miljontals år för att sitta och vänta på exempelvis Valium! De flesta droger som påverkar hjärnan verkar på receptorer som redan finns där, och alla dessa droger har följaktligen upptäckts ersätta naturliga substanser som skapas i kroppen. Till exempel reagerar receptorerna för morfin på naturliga endogena endorfiner och de fysiologiska smärtstillarna, encefalinerna, receptorerna för cannabis stimuleras normalt av naturliga substanser som kallas anandaminer (benämnt efter orden ananda, som på sanskrit betyder "lycksalighet"); nikotin i tobak reagerar med nikotinreceptorer i den naturliga signalsubstansen acetylkolin; alla psykotropa droger som antidepressiva och antipsykotiska påverkar receptorn för naturliga signalsubstanser såsom serotonin, noradrenalin och dopamin. Slutsatsen är att det måste finnas en naturlig bensodiazepin som normalt modulerar GABA:s verkan på GABA/bensodiazepinreceptorer, såsom diazepam, och fungerar som en medfödd, lugnande, sömnlstrande och antikonvulsiv agent. Ett sökande efter den obestämbara naturliga bensodiazepinen har pågått i cirka 20 år. Naturliga bensodiazepiner har hittats i plantor, inklusive potatis, vete, korn, ris, valeriana och vallmo och har också påvisats i djurvävnad. Man har hittat diazepam och dess metabolit nordiazepam i mänskligt blod och hjärna, men dessa skulle kunna härledas till vår diet. Dock har vissa ämnen som inte är kemiskt relaterade till bensodiazepiner, men som samverkar med GABA/bensodiazepinreceptorer, upptäckts i hjärnan och andra vävnader hos en rad djur inklusive råttor, boskap, grodor, fisk och människor och i isolerade delar av rått hjärnor. Dessa agenter, som är små polypeptider, har fått beteckningen *endozepiner* och tros vara kroppens naturliga bensodiazepiner. De har flera olika funktioner, bland annat förmågan att reagera specifikt med GABA-A-receptorns bensodiazepinplats och anpassa GABA:s nervöverföring i hjärnan. Endozepiner samverkar förmodligen också med andra typer av GABA-receptorer som finns spridda i hela kroppen och har många olika funktioner.

Det finns fortfarande många oklarheter beträffande endozepiner. En del hindrar diazepam från att fästa och kan därför vara ångestskapande medan andra verkar fungera på samma sätt som diazepam och alltså förstärker GABA-aktiviteten (vilket förklaras i manualen, kapitel 1). Det verkar troligt att balansen mellan olika endozepiner som verkar på GABA-A-receptorn kan avgöra hur mottaglig en individ är för ångest och hur han/hon svarar på benzodiazepiner då de finjusterar GABA:s funktion. Endozepinernas roll är fortfarande kontroversiell, men enligt min mening finns det naturliga bensodiazepiner och de borde redan ha kunna spårats. Vi vet så lite om vad som händer i hjärnan, vilket gör det svårt att ge specifika råd kring individuella bensodiazepinproblem.

Återkomst av symtom efter en framgångsrik utsättning

Det är inte ovanligt att man upplever att utsättningssymtomen återkommer flera år efter att man framgångsrikt satt ut medicinen och återfått sin hälsa. Det specifika symtommönstret är unikt för individen och beror på hans fysiska och psykologiska make-up, utan tvekan på hur tätt bensodiazepinreceptorerna sitter och endozepinbalansen (se ovan). Upplevelsen av bensodiazepinutsättning präntas in djupt i minnet hos dem som varit med om det och finns faktiskt fysiskt närvarande i nervsynapsernas styrka och förbindelser, precis som alla minnen gör. Dessa återkommande symtom är alla tecken på en underaktivitet hos GABA och medför en ökad produktion av exciterande signalsubstanser, vilket resulterar i ett hyperaktivt och överkänsligt centralt

nervsystem. Mekanismen är exakt densamma som den vid nedtrappning, vilket gör att symtomen är desamma.

I nästan samtliga fall där symtomen återkommer visar sig orsaken till detta, vid en närmare granskning, vara ökande yttre stress. Det som triggar igång symtomen kan vara en ny stress eller oro som kan vara svår att känna igen, vilket gör att de återkommande symtomen verkar komma från ingenstans. Bidragande faktorer kan vara en infektion, operation, tandproblem, problem på jobbet, trötthet, förlust, familjeproblem, sömnbrist, negativa reaktioner på ett läkemedel, miljöombyte – nästan vad som helst. Det kan också vara så att hjärnan med ökande ålder och långvariga bekymmer blir sämre på att hantera stress. Det kan också finnas gamla störande bekymmer/tankar/minnen som begravts i det undermedvetna, men som nu kommer upp till ytan då hjärnan tidigare inte kunnat hantera dem på ett tillfredsställande sätt. För de som varit med om en traumatisk utsättning av bensodiazepiner kan ett element av PTSD (posttraumatiskt stressyndrom) vara en del. Detta är ett återkommande tillstånd som kan väckas av små påminnelser om ett tidigare trauma. Det är som om varje nytt stresstimulus gör att individen passerar gränsen för vad han klarar av att hantera. Som vi diskuterat ovan har en del människor som stått på långvarig bensodiazepinbehandling en lägre stresstolerans även sedan de slutat med medicinen och är därför mer känsliga för ny eller återkommande stress.

Det är inte klarlagt varför många rapporterar att de upplever negativa effekter av nya mediciner eller av mediciner de tolererat innan de började med bensodiazepiner. De läkemedel det rör sig om är så olika – från hudsalvor till ögondroppar till lokala smärtstillande till antidepressiva, steroider med flera – att det är svårt att tillskriva dessa reaktioner till metabolism, allergier eller andra kända effekter. Antagligen är det nervsystemets generella överkänslighet som förstör reaktionen på varje främmande substans, men det finns ännu ingen tydlig förklaring. Ett undantag är Quinilone antibiotika (oklart om den finns i Sverige, övers anm) som tränger undan bensodiazepinerna från sina bindningsplatser och inte bör tas av patienter som står på, eller nyligen stått på, bensodiazepiner.

Återinsättning, dosökning

Ett dilemma som en del människor stöter på vid utsättningen av bensodiazepiner eller en tid därefter, är vad de ska göra om de har riktigt jobbiga symtom som inte minskar efter många veckor. Ska de öka dosen om de fortfarande tar bensodiazepiner? Om de redan har satt ut bensodiazepinerna, bör de återinsätta dem och starta nedtrappningsprocessen igen? Det är en svår situation som, likt alla bensodiazepinproblem, till viss del beror på omständigheterna och på individen. Det finns inga fasta regler.

Återinsättning efter nedtrappning?

Många bensodiazepinbrukare som befinner sig i denna situation har trappat ner alltför snabbt; en del har slutat direkt. De tror att det skulle gå bättre om de börjar med bensodiazepiner igen och trappar ner lite långsammare. Tyvärr är det inte så enkelt. Av oklar anledning (kanske på grund av att den ursprungliga upplevelsen av nedtrappning redan har gjort nervsystemet känsligt och ökat ångestnivån) så räcker ofta inte den ursprungliga bensodiazepindosen om man går tillbaka till medicinen. En del upptäcker kanske att endast en högre dos delvis lindrar symtomen och sedan måste de ändå gå igenom en lång nedtrappningsprocess igen, vilken kanske inte heller ger symtomfrihet heller.

Att öka dosen i samband med utsättning?

En del människor hamnar i svårigheter under nedtrappningen. I många fall är det lättare att komma över sådana hinder om man håller sig till samma dos en längre tid (inte mer än några veckor) innan man fortsätter trappa ner. En ökning av dosen tills man når en önskad "stabilitet" är ingen bra strategi. Sanningen är att man aldrig blir "stabil" på en bestämd bensodiazepindos. Dosen kan vara stabil, men utsättningssymtomen är det inte. Det är bättre att kämpa vidare och fortsätta nedtrappningen. Ett fullständigt tillfrisknande kan inte påbörjas förrän läkemedlet är helt borta.

Ur ett farmakologiskt perspektiv är varken återinsättning eller dosökning rationellt. Om utsättningssymtomen fortfarande finns betyder det att GABA-/bensodiazepinreceptorerna inte har

återhämtat sig fullständigt (se ovan). Att ta fler bensodiazepiner kan också orsaka fler fysiologiska förändringar, öka beroendet, fördröja tillfrisknandet och leda till mer utdragna symtom. Generellt är det så att ju längre en person står på bensodiazepiner, desto svårare är det att trappa ner.

Sammanfattningsvis är det så att en person som varit utan bensodiazepiner eller som har tagit samma dos i några veckor eller månader inte rekommenderas att börja igen eller att öka dosen. Det är bättre att försöka hjälpa hjärnan att lösa individuella symtom och att hitta råd och stöd. Råd kring hur man hanterar individuella symtom ges i manualen, kapitel 3.

Sammanfattning

De råd och förklaringar som ges i tillägget kan tyckas vara otillräckliga. Utan tvekan visar de att vi fortfarande har mycket mer att lära oss om bensodiazepiner. Det är ändå viktigt att komma ihåg att den allra största delen av långtidsbrukare av bensodiazepiner återhämtar sig efter nedtrappningen – om de ges tid. Även långvariga symtom brukar gradvis minska, men det kan ibland ta år. Individen behöver lära sig att utsättningen är det första steget mot ett tillfrisknande. Den kan följas av en lång period av konvalescens där skadan som orsakats kroppen – och ofta individens hela liv – måste repareras så långt det är möjligt. Men hjärnan, liksom resten av kroppen, har en enorm förmåga att anpassa sig och självläka. Det är så livet fortgår och det är så som före detta ”bensodiazepinmissbrukare” kan känna sig optimistiska inför framtiden.