

DEMENS OG BENZODIAZEPINER



Forskningstræningsopgave
Hoveduddannelse Almen Medicin, Aarhus Universitetshospital

Udarbejdet af:
Mette Reinholdt Kristensen og Jesper Billeskov Jansen

Marts 2015

Vejleder: Hanne Nørgaard Heje

Baggrund

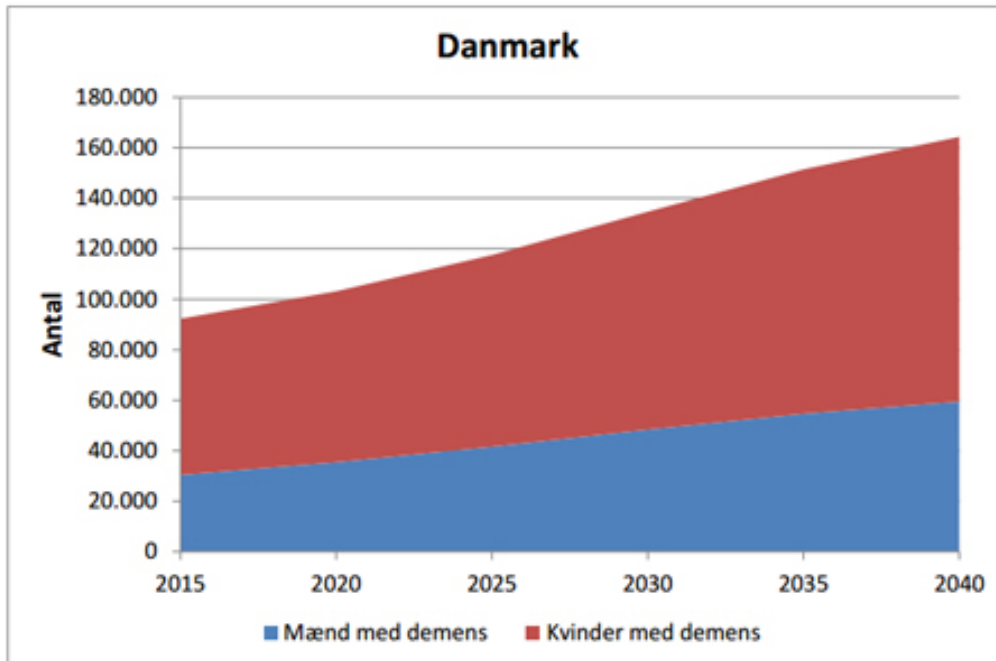
Igennem de senere år har der været en øget bevågenhed på forbruget af benzodiazepiner (BZD) - specielt efter Sundhedsstyrelsens nye vejledning nr 38 af 18. Juni 2008 om ordination af afhængighedsskabende lægemidler¹. Behandlingsindikation for BZD er søvnløshed og angsttilstande. Den generelle anbefaling er, at BZD ved søvnløshed kun må anvendes i 1-2 uger, og recepterne må kun have en størrelse svarende til den periode. Ved angsttilstande tilstræbes en behandlingsperiode på maksimalt 4 uger. Hos ældre angiver Sundhedsstyrelsen, at behandling med BZD principielt ikke skal finde sted. Dette på baggrund af den ændrede farmakokinetik hos ældre, øget risiko for fald og psykiske og kognitive forandringer.

Der er i forskellige studier beskrevet varierende forbrug af BZD hos personer ældre end 65 år. I den franske befolkning er der beskrevet et forbrug op til 30 %⁷. I Taiwan er der en 1-årig prævalens af BZD forbrug hos de 65 + årige på 43 %⁸. I den canadiske og spanske befolkning anvender 20 % BZD, og i den australske befolkning er det 16 %¹⁴. Definitionen af BZD-præparater er dog ikke entydig i de forskellige studier. Nogle studier benytter sig af det internationale ATC-kodning, andre har blot lavet en gennemgang af hvilke benzodiazepin eller benzodiazepinlignende præparater, der har været tilgængelig i det pågældende land i den periode, hvor studiet er gennemført.

Der antages at være godt 100.000 danskere, der i 2007 var faste brugere af BZD¹⁷. Statens Serums Institut beskriver, at der i 2011 var 382.249, som fik udskrevet minimum 1 recept på BZD indenfor dette år. Deraf fik 36 % kun en recept, og 42 % procent fik kun svarende til den anbefalede maksimale døgn dosis fra Sundhedsstyrelsen på 30 Definerede Døgn Doser (DDD). Ud af de 382.249 personer var der kun 45.500 som havde et forbrug på over 365 DDD. Dette viser tydeligt at der er sket en reduktion af BZD forbrug igennem årene efter Sundhedsstyrelsens nye vejledning kom i 2008^{1,18,19}. Institut for Rationel Farmakoterapi beskriver, at forbruget af BZD eller BZD-lignende præparater er størst blandt ældre i Danmark. Derudover er forbruget dobbelt så stort hos kvinder i forhold til mænd. Cirka hver femte kvinde over 75 år indtager dagligt BZD som sovemedicin¹⁷. Samme mønster genfindes på medstat.dk og i Danmarks Statistik. Her kan man se, at i lægemiddelgruppen benzodiazepiner og benzodiazepinlignende midler blev der i 2013 udskrevet recepter til 167.041 personer over 65 år, svarende til 17 % af denne

befolkningsgruppe^{2,3}. Den nyeste videnskabelige opgørelse fra Danmark viser, at over en 10-årig (2003-2013) periode er der sket en væsentlig reduktion af DDD for henholdsvis langtidsvirkende og korttidsvirkende BZD. Mest markant ved langtidsvirkende med en relativ reduktion på 66 % (Fra 25,8 DDD til 8,8 DDD)²¹. I forhold til andre lande ligger Danmark i den lave ende i forbruget af BZD, og dette skyldes formentlig Sundhedsstyrelsens ændring af vejledningen vedrørende brug af afhængighedsskabende lægemidler.

Demens er en strukturel eller metabolisk betinget forringelse af de kognitive funktioner i forhold til det præmorbid funktionsniveau. Diagnosen demens kan stilles, når hukommelsen er svækket, og når de kognitive funktioner er påvirkede. Dette kan være dømmekraft, tænkning, abstraktionsevnen, orientering, sprogfunktion, planlægning og sansebearbejdning. En ændring i hukommelsen eller de kognitive funktioner må ikke kunne forklares som en delirøs tilstand, svækkelsen skal være i øjenfaldende, og der skal være en tilbagegang i de sociale kompetencer, når diagnosen demens stilles¹³. Med den stigende andel af ældre er der også en stigende andel af demente. Det præcise antal af demente i Danmark er ukendt, men det anslås at ligge mellem 60.000 til 80.000 personer,, og at der er cirka 14.000 nye tilfælde årligt, blandt de som er 65 år eller derover^{3,4,5}. Ved fremskrivning af prævalens antager man, at der i 2030 vil være 130.000 og sandsynligvis endda flere, da diagnosen demens er underrapporteret og kun baseres på sekundærsektorens registreringer og ikke også primærsektorens optegnelser.



Med det stigende antal ældre og dermed også stigende antal demente, ligger der i fremtiden en stor samfundsøkonomisk udfordring. Hvis man på nogen måde kan komme nærmere en forklaring på, at nogen udvikler demens eller undgå eller udskyde diagnosen ved at ændre ordinationer og følge vejledninger, vil dette gøre tingene enklere for fremtidige ældre og samfundet.

Formål

Hovedformålet med denne opgave er at belyse om, der er en sammenhæng mellem forbrug af benzodiazepiner hos ældre og udviklingen af demenssygdom.

Metode

Vi har valgt at lave et litteraturstudie.

Søgning:

Vi søgte på *Pubmed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) og anvendte den avancerede søgemaskine. Vi anvendte søgeordene "alzheimer*" and "benzodiazepin*" og "dementia

and *benzodiazepin*”, og vi søgte i kategorien ”*title/abstract*”. Søgningen fandt sted den 15/12 2014.

Inklusionskriterier:

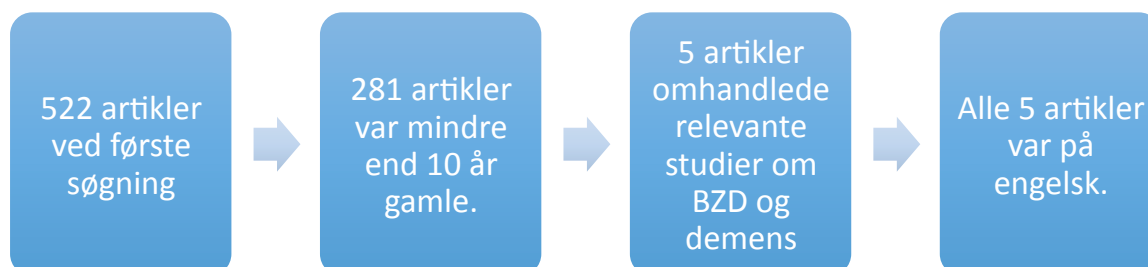
De artikler vi besluttede at inkludere omfattede studier, der:

- 1) Var mindre end 10 år gamle.
- 2) Havde undersøgt om der var en sammenhæng mellem indtag af benzodiazepiner og udvikling af demenssygdom, samt var egentlige eksperimentelle og observerende studier og altså ikke kommentarer og debatindlæg i forbindelse med tidligere publicerede studier.
- 3) Var på engelsk eller dansk.

Vi besluttede at gennemlæse referencelisterne fra de inkluderede artikler for at se, om der var relevant materiale, vi havde overset. Artiklerne fra referencelisterne skulle igen passere de ovenstående inklusionskriterier.

Resultater

Vi fandt de inkluderede artikler ved at gennemlæse titler og abstracts til de 522 studier, der var kommet frem ved den første søgning. I alt 5 artikler opfyldte inklusionskriterierne.



Vi fandt ingen artikler i referencelisterne, som levede op til inklusionskriterierne.

Vores metode førte til, at vi fandt følgende fem artikler:

1. Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y: Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). J Epidemiol Community Health. 2012 Oct; 66(10): 869-73.
2. Wu CS, Ting TT, Wang SC, Chang IS, Lin KM: Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. Am J Geriatr Psychiatry. 2010 Feb; 19(2): 151-9.
3. Sophie Billioti de Gage, Gegaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Peres K, Kurth T, et Pariente A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospectiv population based study. BMJ 2012; 345: e6231, doi: 10.1136/bmj.e6231
4. Wu CS, Wang SC, Chang IS, Lin KM. The Association Between dementia and Long-Term Use of Benzodiazepin in the Elderly: Nested Case-Control Study using Claims Data. Am J Geriatri Psychiatry 17:7, july 2009, pp 614-20.
5. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Begaud B: Benzodiazepine use an risk og Alzheimer's disease: case-control study. BMJ 2014; 349:g5205 doi:10.1136/bmj.g5305

Gallacher et al (2012):

Studiets mål var at afgøre om lang tids brug af BZD påvirkede risikoen for at udvikle demens.

Man anvendte en kohorte af walisiske mænd født mellem 1920 og 1939, der blev set 5 gange over en periode på 22 år. I alle fem faser blev der indsamlet en komplet medicinliste, og i fase 3 og 5 blev mændene testet med MMSE, CAMCOG (Cambridge Cognitive Examination), samt to forskellige IQ-tests.

I fase 5 var der 1634 overlevende mænd, hvoraf 1134 (70%) deltog i undersøgelsen. Kun 9,1 % af mændene havde anvendt BZD på et tidspunkt i løbet af de mange års followup. Man havde indsamlet data, så det var muligt at justere for en række confoundere: social klasse, rygning, alkohol, BMI, uddannelse, angina, IHD, samt angst, søvnproblemer og "psychological distress". Sidstnævnte blev målt ved hjælp af GHQ-30. Efter justering for

alle confoundere fandt man en sammenhæng mellem anvendelse af BZD og udvikling af demens, som var signifikant (OR 2,94, $p=0,02$). På grund af det lave antal BZD-brugere (9,1%) blev konfidensintervallet dog noget stort (1,16 til 7,46).

Wu et al (2009):

Studiets mål var at afgøre om lang tids brug af BZD var associeret med risikoen for udvikling af demens.

Studiet er fra Taiwan, og man anvendte en stor database, hvor 22 millioner borgere (97% af Taiwans befolkning) er registreret. Studiets design var et "nested case-control" studie, det vil sige man udvalgte 779 som var diagnosticeret med demens og køns- og aldersmatchede hver af dem med 6 kontrolpersoner. BZD-brug blev opgjort ved analyse af udskrevne recepter og langtidsbrug blev defineret som anvendelse af BZD mere end 180 dage på et år. Databasen muliggjorde justering for en række confoundere, men ikke rygning, uddannelsesniveau og BMI, som man ikke havde registreret. Man fandt signifikant sammenhæng mellem lang tids anvendelse af BZD og risiko for udvikling af demens (OR 1,34 CI 95% 1,09-1,64).

Wu et al (2011):

Studiets mål var at undersøge om risikoen for demens mindskes, hvis behandling med BZD stoppes.

Studiet anvendte den store database fra Taiwan, som også anvendtes i Wu et al (2009). Man fandt 8434 demente og matchede dem med 16706 kontrolpersoner.

Registreringerne i databasen muliggjorde followup over knap 10 år (mean followup-period 9,1 år).

Studiet viste at risikoen for demens mindskedes, jo længere en person havde været ude af BZD-behandling. Man fandt også en dosis-respons-sammenhæng, således at større kumulerede doser BZD betød, at personen skulle have været ude af behandlingen i længere tid for at reducere risikoen for demens tilsvarende.

Billioti de Gage et al (2012)

Studiets formål var at undersøge sammenhængen mellem tidspunkt for opstart af forbrug

af BZD og risikoen for udvikling af demens i en velafgrænset population i et kohorte studie med mulighed for follow-up i en periode på 20 år. Kohorten blev undersøgt 7 gange – omkring hvert 2.-3. år. Man blev defineret som ikke-bruger, hvis man i perioden 0 til 3 år ikke havde modtaget BZD. Vurdering af BZD-forbrug foregik ved gennemgang af medicinlister ved fremmøde. Kognitive funktioner blev evalueret af en neurolog ved hjælp af "Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 3rd edition, revised (DSM-III-R)". Ved mistanke om demens blev yderligere undersøgelser foretaget.

Ved opstart af BZD i perioden fra år 3 til 15 var der en 50 % øget risiko for udvikling af demens, dette også efter justering for confounding. Resultatet var signifikant.

Billioti de Gage et al (2014)

Undersøger sammenhængen mellem risikoen for Alzheimers sygdom og eksponering for BZD før udvikling af demens. Dette blev gjort ved et case-kontrol studie.

Studiepopulation på 1796 med kontrol gruppe på 7184 personer. Studiet er baseret på database forskning. I studieperioden var der 49,8% af dem, der havde demens, som havde haft et forbrug af BZD og i kontrol gruppen 40 %. Der blev set på en 5-årig periode før de fik diagnosen Alzheimers sygdom. Dette for at undgå perioden med prodromalsymptomer. Gruppen af brugere af BZD blev inddelt i 3 afhængig af varighed af indtag: < 3 måneder, 3-6 måneder og mere end 6 måneder. Der var en øget risiko for Alzheimers demens ved længerevarende forbrug af BZD. Det var muligt at justere for angst, depression og søvnbesvær, prodromalsymptomer for demens. Dette medførte ingen ændringer af resultaterne.

Konklusionen er, at der er signifikant øget risiko for Alzheimers sygdom hos patienter som har brugt BZC igennem længere tid(> 6 måneder).

Studie	Design	n	Formål	Resultat	Plus/minus
Gallacher (2011)	Follow-up, case-control	1634	Lang tids brug af BZD påvirkede risikoen for at udvikle demens	Sammenhæng mellem BZD og udvikling af demens signifikant (OR 2,94, p=0,02).	Lang follow-up periode/ inkluderede kun mænd
Wu (2009)	Nested case-control	779/4626	Lang tids brug af BZD er associeret med risikoen for udvikling af demens	Signifikant sammenhæng ved lang tids anvendelse af BZD og risiko for udvikling af demens (OR 1,34 CI 95% 1,09-1,64)	Database søgning, usikker mht diagnoser, ikke justere for confounderes som uddannelse, rygning, BMI
Billioti de Gage (2012)	Nested case-control, follow-up	467/1810 1063	Sammenhængen mellem start på BZD forbrug og risikoen for udvikling af demens	Langtidsbrug er af BZD øget risiko for demens (odds ratio 1.55, 1.24-1.95). Nyt forbrug med BZD i perioden ⇒ 50 % øget risiko for demens (signifikant)	Lang follow-up periode/ ikke justere separat for angst og søvnløshed i opgørelsen, som også anses for prodromer for demens.
Wu (2011)	Nested case-control	8434/16706	Risiko for demens mindske ved ophør med BZD	Større risiko for demens ved BZD end ikke brugere eller ved ophørt med BZD	Databasestudie, en hel befolkningskohorte/manglen de justering for confounders
Billioti de Gage (2014)	Case-control	1796/7184	Tidligere BZD forbrug og udvikling af Alzheimer sygdom	BZD øget risiko for Alzheimers, ved længere end 3 mdr. varighed	Kigger på dosisrespons/ Databasestudie/ingen direkte kontakt med patienterne/ forkert diagnosetidspunkt

Diskussion

I denne litteraturgennemgang har vi gennemlæst 5 udvalgte studier om sammenhængen mellem forbrug af BZD og udvikling af demens med det formål at belyse denne sammenhæng bedst muligt. Fordelen ved en litteraturgennemgang er, at man får et overblik over den tilgængelige forskning på et område – ulempen er at litteraturgennemgangens konklusioner aldrig kan blive bedre end de studier, den bygger på.

For at et litteraturstudie skal være fyldestgørende, er det vigtigt at få udvalgt de vigtigste studier. Vi valgte at anvende *Pubmed* som søgemaskine, da det er en stor anerkendt database, som har et bredt udvalg af artikler om sundhedsvidenskabelige emner. Vi anvendte to ordpar: *dementia and benzodiazepin** og *alzheimer* and benzodiazepin**, fordi vi formodede, at alle relevante artikler ville indeholde et af de to ordpar i deres *abstract*. Vi begrænsede os til artikler fra de sidste 10 år, fordi vi ønskede at bruge tiden på den nyeste forskning og ud fra den antagelse, at den nyeste forskning også havde taget hensyn til den forskning, der tidligere havde fundet sted. Endvidere har vi kun set på engelsksprogede artikler, da engelsk i dag er det vigtigste sundhedsvidenskabelige forskningssprog – og det er også det eneste fremmedsprog, som vi synes, vi mestrer godt nok til, at vi kan analysere artiklerne på et højt niveau. Vi interesserede os ikke for kommentarer og debatindlæg, men kun for artikler, der fremlagde *hard facts*. Det gjorde vi, fordi vi ønskede at forholde os til data med nye øjne – og selv debattere og kommentere dem. For at sikre os mod at have overset en vigtig artikel gennemgik vi referencelisterne til alle de artikler, der passerede inklusionskriterierne.

Det er vanskeligt med sikkerhed at kunne sige, at man ikke har overset en artikel med mindre man giver sig tid til at gennemlæse databaserne fra ende til anden – og det er af tidsmæssige årsager umuligt – men de forholdsregler, vi har taget, minimerer risikoen for at have overset en vigtig artikel.

I det følgende vil vi diskutere begrænsningerne ved de 5 udvalgte studier, og i den efterfølgende perspektivering vil vi komme med forslag til udformningen af fremtidige studier og til sidst – med baggrund i vores materiale – komme med en forsigtig anbefaling om, hvordan vi mener, man bør forholde sig til udskrivning af BZD.

Alle studierne kommer frem til, at der er en signifikant sammenhæng mellem forbrug af BZD og udvikling af demens, men alle studierne har styrker og svagheder, som gør resultaterne mindre konklusive.

Et fundamentalt problem i alle 5 studier er protopatisk bias, der måske er grundlæggende umuligt at overkomme. Derudover er der en række problemer, der er mere specifikt knyttet til de enkelte studier, som confounding, problemer med registerstudier og forskelle mellem køn og kulturer. I det følgende vil vi diskutere disse problemer.

Protopatisk bias:

Protopatisk er et fysiologisk udtryk, der anvendes om de særlige tynde og ikke-myeliniserede nervebaner, som kun reagerer på kraftig stimulus – det være sig mekanisk eller termisk – med en kraftig smertereaktion. Nerverne kan altså ikke skelne mellem forskellige stimuli. På samme måde er *protopatisk bias* udtryk for det forhold, at man i et studie sammenblander og forveksler indikationen for et lægemiddel – oftest prodromalsymptomer på en sygdom – med lægemidlets effekt.

I tilfældet med BZD og demens er det store problem, at vi ved, at både angst og søvnproblemer – hovedindikationerne for BZD – er prodromalsymptomer til demens. Da man må antage, at disse prodromalsymptomer bliver mere og mere udtalte jo tættere en person er på en demensdiagnose, har man i studierne forsøgt at gøre followup-perioderne så lange som muligt. Followup-perioderne er fra den korteste på 7 år hos Wu(2009) til den længste på 22 år hos Gallacher(2012). Hvor lang followup-periode man skal have for at udelukke, at behandling med BZD for prodromalsymptomer spiller en rolle er uklart. Man ved ikke med sikkerhed, hvornår prodromalsymptomerne begynder at dukke op.

Et andet beslægtet problem er, at nogle studier tyder på, at angst i sig selv er en væsentlig risikofaktor for udviklingen af demens^{9,20}. Hvis det virkelig forholder sig sådan er det faktisk uvæsentligt, hvor lang followup-perioden bliver, da man ikke vil kunne komme ud over et element af protopatisk bias – med mindre man finder en anden måde at konstruere sit studie på.

Confounding:

Et stort problem ved Wus to studier er, at der er anvendt en database, hvor man ikke har registreret rygning, BMI, social status og uddannelsesniveau. Da vi må antage, at de to

første spiller en væsentlig rolle for udviklingen af vaskulær demens, og de to sidste er faktorer, der er associeret med risikoen for udviklingen af Alzheimers demens, så er det temmelig sikkert, at den manglende mulighed for at justere for disse *confoundere* kan have betydning for resultatet af studiet. Man kan i hvert fald ikke udelukke, at forbruget af BZD har social slagside og dermed også er størst hos de personer, der ryger og vejer mest, men har læst og tjener mindst - og netop disse personer skulle jo så have en større risiko for udvikling af demens. Det er også problematisk at man i Wus studier ikke har justeret for angst, depression og søvnbesvær, da det jo også har vist sig at være vigtige *confoundere*.

Alle de studier vi har inkluderet er observationelle studier – der er ingen randomiserede kontrollerede studier om vores emne – og i observationelle studier kan man altid have overset en væsentlig *confounder*, som man ikke har overvejet betydningen af. Det er et kerneproblem med observationelle studier som sådan.

Registerstudier:

Wus to studier er registerstudier, hvilket betyder, at demensdiagnoserne bygger på andres kodning i systemet og ikke er selvstændigt valideret af de, der har udført studiet.

Endvidere er medicinforbruget baseret på receptudskrivning, hvilket heller ikke altid er helt optimalt, idet vi ved, at patienterne ikke altid henter den medicin, der er udskrevet - og heller ikke altid tager den som foreskrevet. Billiotti de Gage(2014) er også et registerstudie og har de samme svagheder, hvad angår diagnostik og medicingennemgang – men man har i dette studie haft en bedre database, som har gjort det muligt at justere for de væsentlige *confoundere*.

Kønsforskelle og kulturelle forskelle:

Et andet problem med Wus studier er, at de er gennemført på en asiatisk population, og derfor muligvis ikke kan overføres direkte til danske forhold. Man kan ikke udelukke, at kulturelle og genetiske forskelle kan spille en væsentlig rolle. Genetiske forhold ved man jo spiller en vigtig rolle ved en række sygdomme, som diabetes og kardiovaskulær sygdom. Gallacher(2012) er ikke et databasestudie, men tvært i mod et studie med en lang followup-tid og en grundig testning af studiepersonernes kognitive færdigheder, samt udførlig gennemgang af deres medicinforbrug. Desværre udgøres studiepopulationen kun af mænd. Mænd har et lavere forbrug af BZD end kvinder - i dette studie kun 9% - og i

Danmark er forholdene tilsvarende. I opslag på medstat.dk kan vi se, at 114000 kvinder mod 52000 mænd >65 år fik udskrevet BZD i 2013 - og denne store forskel afspejler ikke kun det forhold, at kvinder lever længere end mænd, idet den forbliver væsentlig efter, man har justeret for størrelsesforskellen mellem de to grupper. .

Tilsvarende er Alzheimers demens betydeligt hyppigere blandt kvinder end hos mænd, idet andelen af kvinder udgør 2/3.

Man kan spekulere over, om kønsforskellen i forbrug af BZD afspejler en forskel i forbrugsmønstre, hvor mænd i højere grad anvender alkohol som angstdæmpende (receptfri) "medicin", hvor kvinder vælger BZD. Forskellen kan også simpelt hen skyldes, at angst er hyppigere hos kvinder end hos mænd.

Der er altså store kønsforskelle i forbrug af BZD og prævalens af demens, hvilket betyder, at et studie, som kun inkluderer mænd kan være problematisk direkte at overføre til en population af både mænd og kvinder.

Inkonsistens i resultaterne:

Resultatet i alle fem studier er en signifikant sammenhæng mellem forbrug af BZD og udvikling af demens. Det er interessant, men det er dog bemærkelsesværdigt, at et af de virkelig gode studier Gallacher et al(2012) ikke kan finde en dosis-respons-sammenhæng mellem forbrug af BZD og udvikling af demens. Normalt forventer man at finde, at et stort forbrug af BZD medfører en stor risiko for udvikling af demens og modsat et lille forbrug en mindre risiko, men sådan er det øjensynligt ikke. En forklaring på denne manglende sammenhæng kan dog delvist være den upræcise måde man har klassificeret forbrugerne af BZD på: Hvis man til en af de fem medicinopgørelser havde anvendt BZD, så var man "lille forbruger" af BZD, hvis man havde anvendt BZD til flere medicinopgørelser var man "stor forbruger". Havde man opgjort det mere præcist kunne der måske have vist sig en dosis-respons-sammenhæng?

Gallacher et al(2012) kan heller ikke vise, at BZD medfører større risiko for kognitiv svækkelse uden demens, hvilket også er bemærkelsesværdigt. Kan man forestille sig, at BZD medfører demens hos personer, der er særligt sensitive over for denne effekt, og at udviklingen heraf i så fald er sikker? Eller er der en anden skjult årsag til denne manglende lineære sammenhæng mellem BZD og udvikling af kognitiv svækkelse og demens. Disse overvejelser peger også på et andet problem i det materiale, der findes om

sammenhængen mellem BZD og demens: Der foreligger ingen viden om, hvorfor BZD skulle medføre demens og hvordan.

Demensdiagnosen:

Kun Billiotti de Gage(2014) diskriminerer mellem forskellige typer af demens. I de 4 andre studier forsøger man at undersøge sammenhængen mellem forbrug af BZD og udviklingen af uspecificeret demens. Billiotti de Gage(2014) undersøger specifikt Alzheimers demens. Det kunne være interessant at se flere studier, der forsøgte at diskriminere ætiologisk mellem de forskellige demenstyper med henblik på at afgøre om forbrug af BZD er en risikofaktor for særlige demenstyper, idet ætiologien bag de to hyppigste demensformer: vaskulær og Alzheimers demens jo er helt forskellig. Hvis man fx kunne afgøre, at BZD især var en risikofaktor for udvikling af Alzheimers demens ville man også have et holdepunkt for at påbegynde undersøgelser af, hvordan BZD forårsagede denne demensform.

Konklusion:

Vi har undersøgt fem studier, der alle viser en signifikant sammenhæng mellem forbrug af BZD og udvikling af demens. Studierne har dog en række begrænsninger, der gør at resultaterne må tages med et vist forbehold. Særligt problemet med protopatisk bias er gennemgående. Andre problemer er mere specifikke for det enkelte studie og kan lettere undgås i senere studier. Den inkonsistens vi finder i resultaterne i et af de bedste studier(Gallacher) viser, netop at vi endnu ikke med fuld sikkerhed kan udtale os om, hvorvidt der virkelig er en sammenhæng mellem forbrug af BZD og demens. Billiottis studier kan heller ikke – trods forsøg på justering fra confounding fra angst, depression og søvnbesvær – sige sig fri for problemet med protopatisk bias.

Perspektivering

Vi har i denne litteraturgennemgang for første gang sammenfattet den nyeste viden om sammenhængen mellem BZD og demens. I den sammenhæng har vi belyst, hvor svaghederne i de eksisterende studier ligger. En væsentlig gennemgående svaghed i studierne er problemer med protopatisk bias. En måde at undgå dette problem er at konstruere et randomiseret studie. Der er dog flere problemer med dette. For det første er

det relativt få forbrugere af BZD, der vil udvikle demens, så der skal være mange inkluderede i studiet for, at det kan få statistisk vægt. For det andet er det vanskeligt at producere en placebotablet, der kan erstatte BZD uden at forbrugeren vil fatte mistanke om, at denne er i kontrolgruppen. For det tredje er det ikke etisk korrekt at give studiepopulationen BZD i lange perioder, når Sundhedsstyrelsen direkte fraråder dette. Det giver altså uoverkommelige problemer at forsøge at konstruere et randomiseret studie.

For at forbedre evidensen omkring sammenhængen mellem forbrug af BZD og demens, må man altså anvende case-kontrol-studier og de problemer, som dette medfører – i dette tilfælde særligt med protopatisk bias. Et studie som Gallacher(2012) med en lang followup-periode og grundige kognitive tests af forsøgspersoner, samt udførlig gennemgang af BZD-forbrug er nok det mest ideelle studie man kan forestille sig. Det er dog nødvendigt at lave et tilsvarende studie, hvor man både inkluderer kvinder og mænd, da den selektive inklusion af mænd, som tidligere omtalt, giver visse problemer. Det kunne også være interessant, hvis man kunne belyse om BZD var risikofaktor for en særlig type demens - dette kunne gøres ved en mere grundig demensdiagnostik i studierne. Der mangler også studier, der forsøger at belyse, hvordan BZD egentlig skulle kunne forårsage demens. Hvad er ætiologien bag denne mulige sammenhæng?

Anbefaling:

Sundhedsstyrelsen er allerede meget restriktiv i sine anbefalinger omkring udskrivning af recepter på BZD – særligt til ældre. Det skyldes både, at der er evidens for øget faldrisiko hos ældre, samt midlertidig kognitiv derangering – og selvfølgelig også, at BZD giver store dependensproblemer, og efter længere tids forbrug (>2 mdr) behandler patienten primært sin egen afhængighed af BZD og ikke de indikationer, som førte til recepten^{15,16}.

Den evidens, der foreligger omkring sammenhængen mellem BZD og en øget risiko for demens, er ikke fuldstændig konklusiv, men må alligevel føre til endog endnu højere grad af forsigtighed, når man som læge fristes til at udskrive BZD til både yngre og ældre patienter.

Referencer

1. Sundhedsstyrelsen: Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler. Vejledning nr 38 af 18. Juni 2008.
2. www.medstat.dk
3. www.statistikbanken.dk
4. Schaffalitzky de Muckadell OB, Haunsø S, Vilstrup H. Medicinsk Kompendium. København: Nyt Nordisk Forlag, Arnold Busck, 2009, pp 2577-82.
5. www.lægehåndbogen.dk Demens, Alzheimer.
6. Kasper Jørgensen, Waldemar G: Prævalens af demens i Danmark. Ugeskr Læger. 2014(Nov 24); 176: 176(48). pii V06140325.
7. Sophie Billioti de Gage, Gegaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Peres K, Kurth T, et Pariente A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospectiv population based study. BMJ 2012; 345: e6231, doi: 10.1136/bmj.e6231
8. Chi-Shin Wu, Wang SC, Chang IS, Lin KM. The Association Between dementia and Long-Term Use of Benzodiazepin in the Elderly: Nested Case-Control Study using Claims Data. Am J Geriatri Psychiatry 17:7, july 2009, pp 614-20.
9. Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y: Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). J Epidemiol Community Health. 2012 Oct; 66(10): 869-73.
10. Wu CS, Ting TT, Wang SC, Chang IS, Lin KM: Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. Am J Geriatr Psychiatry. 2010 Feb; 19(2): 151-9.
11. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Begaud B: Benzodiazepine use an risk of Alzheimer's disease: case-control study. BMJ 2014; 349:g5205 doi:10.1136/bmj.g5305
12. <http://www.videnscenterfordemens.dk/viden-om-demens/tal-og-statistik/forekomst-af-demens-i-danmark>
13. Gulmann NC. Praktisk gerontopsykiatri. Hans Reitzels Forlag, 1994, 3. Udg. 3. Oplag, pp 69-144.

14. Windle A, Elliot E, Duszynski K, Moore V: Benzodiazepine prescribing in elderly Australian general practice patients. Aust N Z J public Health 2007; Aug 31 (4): 379-81.
15. Nurminen J, Puustinen J, Lähteenmäki R, Vahlberg T, Lyles A, Partinen M, Rähä I, Neuvonen PJ, Kivelä SL. Handgrip strength and balance in older adults following withdrawal from longterm use of temazepam, zopiclone or zolpidem as hypnotics. BMC Geriatr 2014; 14 (1): 121
16. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. J Clin Psychopharmacol 2002 Jun; 22(3): 285-93.
17. http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2007/benzodiazepiner_hvordan_reduceres_forbru.htm, IRFs Månedssblad nr. 1 2007
18. http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyheder/2013/2013_10_Danskernes%20forbrug%20af%20benzodiazepiner%20_211013.aspx: Analysen 'Færre personer er langtidsbrugere af benzodiazepiner og benzodiazepinlignende lægemidler'
19. http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyheder/2012/2012_9_beroligende%20midler.aspx: "Fup og fakta om danskernes brug af sovemedicin og beroligende midler"
20. Gallacher, J, Bayer A, Fish M, Pickering J, Pedro S, Dunstan F, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y: Does Anxiety affect risk of dementia? Findings from the Caerphilly Prospective Study. Psychosom med. 2009 Jul; 71(6): 659-66.
21. Eriksen S, Bjerrum L: Reducing Prescriptions of Long-Acting Benzodiazepine Drugs in Denmark: A Descriptive Analysis of Nationwide Prescriptions during a 10-Year Period. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2014 Nov. Doi: 10.1111/bcpt.12347.