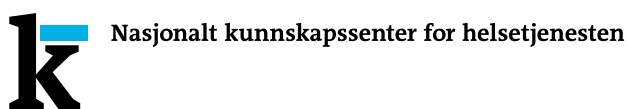


# Benzodiazepiner i behandling av personer med rusmiddelproblemer

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 6 –2007

Kunnskapsoppsummering



**Bakgrunn:** Benzodiazepin- og benzodiazepinlignende preparater brukes i behandling av psykiatriske sykdommer som angstlidelser og søvnforstyrrelser, men også av muskelstramninger og krampetilstander. 4-5 % av befolkningen bruker benzodiazepiner daglig. Samtidig er benzodiazepiner ettertraktede som rusmidler, og ulempene må veies mot nytten. **Problemstilling:** Hva sier tilgjengelig vitenskapelig litteratur om nytten av benzodiazepiner i behandling av personer med rusmiddelproblemer? **Metode:** Vi gjennomgikk relevant litteratur fra et systematisk litteratursøk for perioden 1966-januar 2006. **Hovedfunn:** Denne rapporten oppsummerer 38 studier; en systematisk oversikt, 33 randomiserte kontrollerte studier og fire observasjonsstudier. Kun to randomiserte kontrollerte studier involverte rusmisbrukere. De andre forsøkene er utført med personer som har brukt benzodiazepiner over lang tid (14 studier), friske frivillige som har en fortid med bruk av rusmidler (12 studier) og personer med alkoholmisbruk (seks studier). Rapporten dreier seg derfor hovedsakelig om personer med generelle rusvansker, og/eller et stabilt forbruk av

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavs plass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
www.kunnskapssenteret.no  
ISBN 978- 82-8121-147-6 ISSN 1890-1298

nr 6-2007

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



*(fortsettelsen fra forsiden)*

benzodiazepiner i terapeutiske doser. • Vi fant ingen studier som undersøkte nytten av benzodiazepiner hos personer med rusproblemer. Benzodiazepiner gir rusopplevelser og har potensial for avhengighet både hos rusmisbrukere og langtidsbrukere, viser forskningen vi har oppsummert. Medikamentene reduserte også psykomotorisk og kognitiv funksjon hos begge gruppene. Selv om benzodiazepiner reduserte symptomer knyttet til alkoholabstinens, kan dette oppnås like bra med andre midler som ikke forsterker alkoholens ruseffekt.

**Konklusjon:** Vi fant ingen studier som undersøkte nytten av benzodiazepiner for personer med rusmiddelproblemer. •Vår oppsummering viser at benzodiazepiner gir negative effekter hos personer med rusproblemer. Benzodiazepiner har ruspotensial og avhengighetspotensial både for rusmisbrukere og andre. •Medikamentene reduserte psykomotorisk og kognitiv funksjon hos rusmisbrukere og kroniske brukere. Disse ulempene er mindre uttalte ved bruk av oxazepam, mens de er tilnærmet like for de øvrige benzodiazepinene.

<b>Tittel</b>	Benzodiazepiner i behandling av personer med rusmiddelproblemer
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i> Marianne Klemp Gjertsen, <i>forskningsleder</i>
<b>Forfattere</b>	Nilsen, Ellen M. <i>seniorforsker</i> (prosjektleder) Bachs, Liliana <i>overlege</i> (faglig leder) Bjørner, Trine, <i>dr. med</i> Høiseth, Gudrun, <i>assistentlege</i> Johnsen, Jon, <i>overlege, dr. med</i> Ørbeck, Anne Lill, <i>nevropsykolog</i> Waal, Helge, <i>professor</i> Ormstad, Sari S, <i>bibliotekar</i> Kornør, Hege, <i>seniorrådgiver</i> Paulsen Elisabeth J, <i>prosjektkoordinator</i> Bjørn Hofmann, <i>seniorrådgiver</i>
<b>ISBN</b>	978-82-8121-147-6
<b>ISSN</b>	1890-1298
<b>Rapport</b>	Nr 6- 2007
<b>Prosjektnummer</b>	246
<b>Rapporttype</b>	Medisinsk metodevurdering
<b>Antall sider</b>	167
<b>Oppdragsgiver</b>	Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer, Psykiatrisk Institutt, Universitetet i Oslo
<b>Sitering</b>	Nilsen EM, Bachs L, Bjørner T, Høiseth G, Johnsen J, Ørbeck AL, Waal H, Ormstad SS, Kornør H, Paulsen EJ, Hofmann B. Benzodiazepiner i behandling av personer med rusmiddelproblemer. Rapport Nr 6-2007. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2007.

**Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten** fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helse- direktoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Oslo, januar 2007

# 1-side oppsummering

**Bakgrunn:** Benzodiazepin- og benzodiazepinlignende preparater benyttes i behandlingen av psykiatriske sykdommer som angstlidelser og søvnforstyrrelser, men også av muskelstramminger og krampetilstander. Forbruket er ganske utbredt i den vanlige befolkningen; salgstall svarer til et daglig forbruk av terapeutiske doser hos 4-5 % av befolkningen. Preparatene virker raskt og er lite toksiske. Benzodiazepiner er imidlertid ettertraktede som rusmidler og kan være med på å befeste eller forverre avhengighetsproblemer. Derfor må motforestillingene veies mot nytten. Benzodiazepiner foreskrives først og fremst i allmennpraksis; der dekkes 80-90 % av foreskrivningene. Denne rapporten går systematisk gjennom publisert vitenskapelig litteratur om bruk av benzodiazepiner i behandling av personer med rusmiddelproblemer.

**Metode:** Kunnskapsoppsummeringen er gjennomført etter internasjonalt anerkjente prinsipper. Utretningsgruppen gjennomgikk publisert vitenskapelig litteratur systematisk ut fra et litteratursøk gjennomført for perioden 1966-januar 2006.

**Hovedfunn:** I dokumentasjonsgrunnlaget inngår 38 studier; én systematisk oversikt, 33 randomiserte kontrollerte studier og fire observasjonsstudier. Kun to randomiserte kontrollerte studier involverer rusmisbrukere. De andre forsøkene er utført med kroniske brukere av benzodiazepiner (14 studier), friske frivillige som har en fortid med bruk av rusmidler (12 studier) og personer med alkoholmisbruk (6 studier). Rapporten dreier seg derfor hovedsakelig om personer med generelle rusvansker, og/eller et stabilt forbruk av benzodiazepiner i terapeutiske doser. Litteraturgjennomgangen fant ingen studier som undersøkte nytteeffekt av benzodiazepiner, heller ikke for de tradisjonelle indikasjonene (angst, søvnproblemer eller epilepsi) hos personer med rusmiddelproblemer. Overførbarheten til andre populasjoner er ikke vurdert. Studiene viste at benzodiazepiner fører til rusopplevelser og har potensial for avhengighet hos rusmisbrukere og hos kroniske brukere av benzodiazepiner. Forskningen viste også at benzodiazepiner reduserte psykomotorisk og kognitiv funksjon hos rusmisbrukere og kroniske brukere av benzodiazepiner. Vår kunnskapsoppsummering viser at selv om benzodiazepiner reduserte symptomer knyttet til alkoholabstinens, kan dette oppnås like bra med andre midler hvor det ikke er dynamisk samvirke i forhold til ruseffekt.

**Konklusjon:** Litteraturgjennomgangen fant ingen studier som undersøkte fordeler ved å bruke benzodiazepiner hos personer med rusmiddelproblemer. Vår oppsummering viser at benzodiazepiner gir negative effekter hos personer med rusmiddelproblemer. Benzodiazepiner brukt hos rusmisbrukere, som hos andre personer, har ruspotensial og avhengighetspotensial. Studiene som er oppsummert viste også at benzodiazepiner reduserte psykomotorisk og kognitiv funksjon hos rusmisbrukere og kroniske brukere av benzodiazepiner. Disse ulempene er mindre uttalte ved bruk av oxazepam, og tilnærmet like hos de øvrige benzodiazepiner.

# Sammendrag

---

## BAKGRUNN

---

Benzodiazepin- og benzodiazepinlignende preparater benyttes i behandlingen av psykiatriske sykdommer som angstlidelser og søvnevansker, men også av muskelstramninger og krampetilstander. Preparatene virker raskt og er lite toksiske. Benzodiazepiner binder seg til gamma-amino-smørsyre (GABA)-reseptoren, som finnes i store deler av sentralnervesystemet.

Medikamentgruppen benzodiazepiner foreskrives først og fremst i allmennpraksis; som står for 80-90 % av foreskrivningen. Benzodiazepiner er ganske utbredt i den vanlige befolkningen. Salgstall tilsvarer at 4-5 % av befolkningen forbruker terapeutiske doser daglig. Det selges syv forskjellige benzodiazepiner i Norge.

Den enkelte lege står ofte overfor et dilemma når han/hun skal vurdere å skrives ut benzodiazepiner til pasienter. Fordeles veies opp mot ulemper. Dilemmaet blir ikke mindre når behandler står overfor en person med nåværende eller tidligere rusmisbruk.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har oppsummert kunnskap om bruk av benzodiazepiner i behandling av personer med rusmiddelproblemer. Rapporten er utarbeidet i samarbeid med en ekstern utredningsgruppe, og utført på oppdrag fra Universitetet i Oslo.

---

## FORMÅL

---

Gjennomgå systematisk tilgjengelig vitenskapelig dokumentasjon om bruk av benzodiazepiner i behandling av personer med rusmiddelproblemer.

---

## METODE

---

Kunnskapsoppsummeringen er utført som en metodevurdering. En utredningsgruppe har bistått Kunnskapssenteret med arbeidet. Det er utført et systematisk litteratursøk, og alle artikler identifisert gjennom litteratursøket er vurdert med hensyn til relevans og kvalitet.

---

## RESULTATER

---

Totalt er 38 studier inkludert i denne rapporten. Kunnskapsgrunnlaget er basert på én systematisk oversikt, 33 randomiserte kontrollerte studier og fire observasjonsstudier. Kun to randomiserte kontrollerte studier involverer rusmisbrukere. De andre forsøkene er utført med kroniske brukere av benzodiazepiner (14 studier), friske frivillige som har en fortid med bruk av rusmidler (12 studier) og personer med alkoholmisbruk (6 studier). Det vil si at rapporten hovedsakelig dreier seg om personer med generelle rusvansker, og/eller et stabilt forbruk av benzodiazepiner i terapeutiske doser.

Litteraturgjennomgangen identifiserte ingen studier som undersøkte fordeler ved å bruke benzodiazepiner, heller ikke for de tradisjonelle indikasjonene (angst, søvnproblemer eller epilepsi) hos personer med rusmiddelproblemer. Overførbarheten til øvrige populasjoner er ikke vurdert. Dette betyr at behandling av rusmisbrukere med benzodiazepiner gjennomgående foregår uten at nytten er dokumentert og svært ofte på usikre indikasjoner.

Vår rapport dokumenterer at benzodiazepiner har negative effekter hos personer med rusmiddelproblemer. Resultater fra de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene viste at benzodiazepiner fører til rusopplevelser og etter få uker seponeringsvansker. Benzodiazepiner har derfor potensial både for misbruk og for avhengighetsutvikling. Studien viste også at benzodiazepiner reduserte psykomotorisk og kognitiv funksjon hos rusmisbrukere, så vel som hos kroniske brukere uten rusproblemer. Problemene er til stede hos alle kjente benzodiazepinpreparater avhengig av dose og behandlingstid, og vanskene er større ved rask absorpsjon og god biotilgjengelighet. Diazepam, flunitrazepam og alprazolam har disse egenskapene og undersøkelsene ga holdepunkt for at disse lettere ga problemer mens oxazepam har langsom absorpsjon og ga mindre problemer. Klonazepam er mindre undersøkt men har egenskaper som diazepam og alprazolam.

Kunnskapsoppsummeringen viser at selv om benzodiazepiner reduserte symptomer knyttet til alkoholabstinens, kan dette oppnås like bra med andre midler hvor det ikke er dynamisk samvirke i forhold til ruseffekt.

---

## OPPSUMMERING AV RESULTATENE

---

- Det ble ikke funnet noen randomiserte kontrollerte studier som undersøkte effekten av benzodiazepiner på indikasjonene angst, søvnløshet eller epilepsi hos pasienter med rusmiddelproblemer
- Randomiserte kontrollerte studier (12 studier) viste at benzodiazepiner har potensial for rus og avhengighet hos friske frivillige som har en fortid med bruk av rusmidler
- Randomiserte kontrollerte studier (12 studier) viste at benzodiazepiner ga nedsett psykomotorisk funksjon og kognitive evner hos friske frivillige som har en fortid med bruk av rusmidler
- Diazepam viste større misbrukspotensial enn oxazepam
- Diazepam, lorazepam, flunitrazepam og triazolam viste like effekter på ulike psykomotoriske og kognitive funksjoner. Oxazepam kan synes å ha en noe gunstigere profil på de to nevnte utfallsmål

- Nedtrapping av benzodiazepinbruk ga en signifikant bedring av psykomotorisk funksjon sammenlignet med kontrollgruppe som fortsatte med benzodiazepiner
- Kunnskapsgrunnlaget for avvenning fra benzodiazepiner hos rusmisbrukere mangler. Studiene som er funnet, gjelder personer med langtidsbruk av benzodiazepiner, men uten klar rusanamnese
- Kunnskapsgrunnlaget viste bedre effekt av langsom enn av rask avvenning
- Kunnskapsgrunnlaget viste bedre effekt av diazepam enn av placebo som symptomlindrende middel og som krampeforebyggende middel ved alkoholavvenning.
- Kunnskapsgrunnlag viste at benzodiazepiner ikke er bedre enn andre midler for symptomlindring og krampeforebygging ved alkoholavvenning
- Effekter av benzodiazepiner i opioid vedlikeholdsbehandling er ikke systematisk undersøkt

---

## KOMMENTAR

---

I litteraturgjennomgangen ble det ikke funnet noen studier som kan dokumentere effekt av benzodiazepiner hos personer med rusmiddelproblemer. Forskningen som er oppsummert, viser negative effekter hos personer med rusmiddelproblemer. Benzodiazepiner brukt hos rusmisbrukere, som hos andre personer, har ruspotensial og avhengighetspotensial. Studiene som er oppsummert viste også at benzodiazepiner reduserte psykomotorisk og kognitiv funksjon hos rusmisbrukere og kroniske brukere av benzodiazepiner. Disse ulempene er mindre uttalte ved bruk av oxazepam, og tilnærmet like hos de øvrige benzodiazepinene. Vår kunnskapsoppsummering viser at selv om benzodiazepiner reduserte symptomer knyttet til alkoholabstinens, kan dette oppnås like bra med andre midler hvor det ikke er dynamisk samvirke i forhold til ruseffekt.

# Key messages

## Benzodiazepine treatment for drug-dependent subjects

**Background** Benzodiazepines are drugs used in treatment of anxiety and insomnia, in addition to muscle pain and seizures. Benzodiazepines are widely used by the general population and the sales figures correspond to a daily consumption of therapeutic doses of benzodiazepines in 4-5% of the population. Benzodiazepines are effective drugs with low toxicity. Benzodiazepines are also popular as drugs of abuse and its consumption may contribute to exacerbate an existing drug abuse problem. The cost benefit considerations are therefore especially interesting when these drugs are prescribed to subjects with pre-existing problems of drug abuse.

**Methods** The systematic review was performed according to general principles of HTA. The work was carried out together with a review team of professionals from the drug abuse field. Systematic searches were performed after published systematic reviews and randomised controlled trials in international databases.

**Results** The report includes 38 studies; one systematic review, 33 randomised controlled trials and four observational studies. There were only two randomised controlled trials involving drug-dependent subjects. The other studies involve long-term users of therapeutic doses of benzodiazepines (14 studies), non-dependent subjects with a history of drug abuse (12 studies) and subjects with alcohol-dependence (6 studies). The focus of the report is therefore concentrated on subjects with general drug abuse problems or with long-term users of therapeutic doses of benzodiazepines. No studies were found on the therapeutic effects of benzodiazepines for the usual indications (anxiety, insomnia, epilepsy) in subjects with drug abuse problems. The studies showed that benzodiazepines have abuse liability in this population and may lead to dependence problems. In addition, benzodiazepines impaired psychomotor skills and cognitive functions in drug abusers as well as in long-term users of benzodiazepines. The report showed that even though benzodiazepines reduce symptoms related to alcohol withdrawal, this could as well be achieved with other drugs without abuse potential.

**Conclusion** The systematic review did not find any studies on the therapeutic effect of benzodiazepines in drug-dependent subjects. Our report documents evidence of negative effects in subjects with drug problems. Benzodiazepines have abuse liability and may lead to dependence problems. The studies showed that benzodiazepines impaired psychomotor skills and cognitive functions in drug abusers as well as in long-term users of benzodiazepines. The magnitude of the effects on psychomotor and cognitive functions is less apparent for oxazepam and roughly equivalent for other benzodiazepines.



# Executive summary

## Benzodiazepine treatment for drug-dependent subjects

---

### BACKGROUND

---

Benzodiazepines are drugs used in treatment of anxiety and insomnia, in addition to muscle pain and seizures. The benzodiazepines bind to gamma-aminobutyric acid (GABA) receptors located in the central nervous system.

Benzodiazepines are widely used in the general population and the sales figures correspond to a daily consumption of therapeutic doses of 4-5% of the population. Benzodiazepines are effective drugs with low toxicity. Benzodiazepines are also popular as drugs of abuse and its consumption may contribute to exacerbate an existing drug abuse problem. The cost benefit considerations are therefore especially interesting when these drugs are prescribed to subjects with pre-existing problems of drug abuse. Seven different benzodiazepines are on the market in Norway.

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Service (NOKC) was requested by the Medical Faculty at the University of Oslo to do a health technology assessment (HTA) on benzodiazepine treatment for drug-dependent subjects.

---

### OBJECTIVE

---

The report is a systematic review of the literature on benzodiazepine treatment for drug-dependent people.

---

### METHODS

---

The work was carried out together with a review team of professionals from the drug abuse field. Systematic searches were performed after published systematic reviews and randomized controlled trials in international databases. Observational studies were included for the endpoints death and car-accidents. The literature is evaluated in a step-wise manner according to general principles of HTA. Studies that fulfilled our predetermined inclusion criteria are assessed and summarized.

---

### RESULTS

---

The report includes 38 studies; one systematic review, 33 randomised controlled trials and four observational studies. There were only two randomised controlled trials involv-

ing drug-dependent subjects. The other studies involve long-term users of therapeutic doses of benzodiazepines (14 studies), non-dependent subjects with a history of drug abuse (12 studies) and subjects with alcohol-dependence (6 studies). The report is therefore focused on subjects with general drug abuse problems or long-term users of therapeutic doses of benzodiazepines.

No studies were found on the therapeutic effects of benzodiazepines for the usual indications (anxiety, insomnia, epilepsy) in subjects with drug abuse problems. Use of benzodiazepines in treatment of drug dependent subjects therefore often takes place without documented effect and on uncertain indications.

Our report documents negative effects of benzodiazepines in drug-dependent subjects. The studies showed that benzodiazepines have potential of abuse liability in this population and may lead to dependence problems. In addition, benzodiazepines impaired psychomotor skills and cognitive functions in drug abusers as well as in long-term users of benzodiazepines. These problems are present with all known benzodiazepines and are dependent on dosesize, treatment period, high absorption speed and high bioavailability. Diazepam, flunitrazepam and alprazolam are benzodiazepines with these two last characteristics and the studies reported problems with those drugs. On the other side, oxazepam had slow absorption and gave fewer problems. Clonazepam is less well characterized but it has characteristics similar to diazepam and alprazolam.

Our report shows that even though benzodiazepines reduce symptoms related to alcohol withdrawal, this could as well be achieved with other drugs without abuse potential.

- No studies were found on effect of benzodiazepines on the indications anxiety, insomnia or epilepsy in drug-dependent subjects
- Randomised controlled trials (12 studies) showed that benzodiazepines had potential of abuse liability and could cause dependence in people with a history of drug abuse
- Randomised controlled trials (12 studies) showed that benzodiazepines gave reduced psychomotoric and cognitive functions in drug-dependent people, as in persons with a history of drug abuse
- Diazepam showed greater abuse liability than oxazepam
- Diazepam, lorazepam, flunitrazepam and triazolam showed similar effects on psychomotoric and cognitive functions. Oxazepam had some more favourable profile on these two endpoints
- Withdrawal from benzodiazepines gave significant better psychomotoric function compared to the control group remaining on benzodiazepines
- There were no studies on withdrawal from benzodiazepines in drug dependent people. The studies included long-term users of benzodiazepines
- Slow withdrawal was better than fast withdrawal
- The studies showed improved effect of diazepam compared to placebo as symptom relieving agent and as seizure prophylactic in withdrawal from alcohol
- The studies showed no improved effect of benzodiazepines compared to other agents as symptom relieving agent or as seizure prophylactic in withdrawal from alcohol

- The effect of benzodiazepines in opioid maintenance treatment are not systematic investigated

---

## CONCLUSION

---

The systematic review did not find any studies that could document the effect of benzodiazepines in drug dependent subjects. The report documents evidence of negative effects in subjects with drug abuse problems. Benzodiazepines have abuse liability and may lead to dependence problems. The studies showed that benzodiazepines impaired psychomotor skills and cognitive functions in drug abusers as well as in long-term users of benzodiazepines. The magnitude of the effects on psychomotor and cognitive functions is less apparent for oxazepam and roughly equivalent for other benzodiazepines.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services  
PB 7004 St. Olavs plass  
N-0130 Oslo, Norway  
Telephone: +47 23 25 50 00  
E-mail: [post@kunnskapssenteret.no](mailto:post@kunnskapssenteret.no)  
Full report (pdf): [www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)

---

# Innhold

<b>INNHold</b>	<b>8</b>
<b>FORORD</b>	<b>10</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>12</b>
<b>MANDAT</b>	<b>14</b>
<b>ORDLISTE</b>	<b>15</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>18</b>
Benzodiazepiners virkningsmekanisme	18
Benzodiazepiners bruksområder	21
Benzodiazepiners bruksomfang	22
Uønskede virkninger av benzodiazepinbruk	23
Rus og avhengighet ved benzodiazepinbruk	25
<b>METODE</b>	<b>28</b>
Identifisering av litteratur	28
<b>RESULTATER</b>	<b>31</b>
Litteratursøk	31
Kunnskapsgrunnlaget vedrørende effekt ved bruk av benzodiazepiner	32
Kunnskapsgrunnlaget vedrørende skadevirkninger ved bruk av benzodiazepiner	32
Kunnskapsgrunnlaget for avvenning fra benzodiazepin-avhengighet	43
Kunnskapsgrunnlaget om effekt av rask eller langsom avvenning	49
Kunnskapsgrunnlaget for forsinkete (sene) abstinensreaksjoner	49
Hva er kunnskapsgrunnlaget for de ulike preparater ved behandling av alkoholabstinens og abstinens ved blandingsmisbruk	50
Kunnskapsgrunnlaget om bruk av benzodiazepiner til pasienter under medikamentell behandling av opioid avhengighet	53
Ekskluderte studier	55
<b>DISKUSJON</b>	<b>56</b>
Metodeaspekter	56
Bruk av benzodiazepiner til personer med skadelig bruk og avhengighet av rusmidler	57
Avvenning fra benzodiazepinavhengighet	58

Bruk av benzodiazepiner i alkoholavvenning	59
skadelig bruk og avhengighet av benzodiazepiner	59
Etiske aspekter	61
Konklusjoner	62
<b>REFERANSER</b>	<b>63</b>
<b>VEDLEGG</b>	<b>70</b>
Vedlegg 1. Søkestrategier ved databasesøk	70
Vedlegg 2. Skjema for kvalitetsvurderinger	85
Vedlegg 3. Evidenstabeller	89

---

# Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten ble anmodet av professor Helge Waal ved Det medisinske fakultet ved Universitetet i Oslo om å gjøre en kunnskapsoppsummering vedrørende bruk av benzodiazepiner i behandling av personer med rusmiddelproblemer.

Kunnskapsoppsummeringen er utført i samarbeid med en utredningsgruppe som ble etablert i mai 2005.

**Prosjektgruppen har bestått av:**

- Overlege Liliana Bachs, Divisjon for rettstoksikologi og rusmiddelforskning, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo (faglig leder)
- Dr. med Trine Bjørner, Bogstadveien legegruppe og Seksjon for allmenntillegning, Institutt for allmenn- og samfunnsmedisin, Universitetet i Oslo, Oslo
- Assistentlege Gudrun Høiseth, Divisjon for rettstoksikologi og rusmiddelforskning, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo
- Overlege dr. med, spesialist i psykiatri Jon Johnsen, Sykehuset Asker og Bærum HF, Divisjon psykisk helse. Psykiatrisk senter Asker
- Professor Helge Waal, Instituttgruppe for psykiatri, Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer, Oslo
- Nevropsykolog Anne Lill Ørbeck, Sykehuset Buskerud, Psykiatrisk avd. Sikkerhetsenheten, Lier

Seniorforsker Ellen Nilsen fra Kunnskapssenteret har vært prosjektleder.

Prosjektkoordinator Elisabeth J Paulsen har bidratt under utvelgelse av abstrakt og artikler, og seniorrådgiver Hege Kornør har bidratt under lesing av artikler og utarbeidelse av rapporten. Litteratursøket ble utført av bibliotekar Sari S. Ormstad. Seniorrådgiver Bjørn Hofmann har skrevet kapitlet om etiske aspekter. Alle fire er ansatt ved Kunnskapssenteret.

Alle medlemmer i utredningsgruppen har avgitt habilitetserklæring om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan influere på en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er av relevans for prosjektet.

Ekstern fagfelleevaluering er utført av forsker, spesialist i psykiatri Jørgen Bramness, avdeling for legemiddelepideologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo

Berit Mørland  
*Assisterende direktør*

Marianne K. Gjertsen  
*Forskningsleder*

Ellen Nilsen  
*Seniorforsker, prosjektleder*

---

## Problemstilling

Benzodiazepiner- og benzodiazepinlignende preparater er legemidler som først og fremst benyttes i behandlingen av psykiatriske sykdommer som angstlidelser og søvnevansker, men også av muskelstramminger og krampetilstander. Preparatene har en raskt innsettende effekt og er lite toksiske.

Preparatene ble registrert på 1960-tallet og fikk raskt en omfattende bruk. Stoffenes avhengighetsskapende egenskaper viste seg raskt, og sambruk med rusmidler ble også et betydelig problem. Helsemyndighetene i de fleste land har innskjerpet at foreskrivning kun skal skje i en kort periode og kun på sikre indikasjoner. Samtidig advares det mot foreskrivning til rusmiddelbrukere.

På bakgrunn av disse restriksjonene stagnerte veksten i forbruket av benzodiazepiner i Norge på slutten av 1970-tallet for så å synke på 1980-tallet (1). Preparatene ble lite brukt innen rusmiddeltiltakene, og helsevesenet har hatt en restriktiv foreskrivningspraksis overfor pasienter med rusmiddelproblemer. Det er likevel fortsatt en betydelig, svakt begrunnet langtidsforeskrivning, samt betydelige variasjoner i foreskrivningen mellom ulike fylker (1). De senere årene har nye momenter kommet til. Et spørsmål er om overdreven skepsis mot benzodiazepiner kan føre til at enkelte pasienter behandles med unødvendig toksiske preparater. Et annet spørsmål er om gjentatte ubehandlede abstinensperioder kan føre til lavere terskel for kramper og økte angstrelaterte fenomener. Benzodiazepiner med spesifikke indikasjoner slik som behandlingen av panikkangst (alprazolam) og kramper (klonazepam) har dessuten medført økt bruk. Enkelte benzodiazepinlignende hypnotika er lansert med påstand om mindre fare for misbruk og avhengighet.

I dag øker salget av benzodiazepiner igjen (1), i tillegg til at blodprøver fra bilførere mistenkt for kjøring i påvirket tilstand ofte inneholder benzodiazepinderivater (2). Behandlingsinstitusjoner for alkoholavhengige rapporterer at benzodiazepinbruk er vanlig blant pasientene. Pasienter som søkes til legemiddelassistert rehabilitering (LAR) får ofte foreskrevet benzodiazepiner ved behandlingsstart. Anbefalingen fra LAR-sentrene er at slike preparater ikke skal brukes, men likevel viser den årlige statusundersøkelsen at hver tredje får slike preparater (3). Foreskrivningen begrunnes ofte med komorbid angst og depresjon, og det synes vanskelig å komme frem til enighet om faglige anbefalinger.



Mangel på enighet gjelder også behandlingsregimene ved behandling av alkohol- og benzodiazepinavhengighet. En undersøkelse av praksis ved seks avgiftningsenheter i Helse-region Sør (4) viste at det er svært stor variasjon i institusjonenes behandlingsopplegg og betydelig usikkerhet i forhold til hva som er evidensbasert praksis. Spørsmålet om enkelte pasienter vil profitere på vedlikeholdsbehandling med et benzodiazepin er dessuten ikke endelig avklart.

Disse forholdene er bakgrunnen for at Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer, Psykiatrisk Institutt, Universitetet i Oslo har ønsket en kunnskapsoppsummering knyttet til bruk av benzodiazepiner hos pasienter med rusmiddelproblemer.

---

# Mandat

Formålet med denne rapporten er å foreta en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen vedrørende bruk av benzodiazepiner hos personer med rusmiddelproblemer. Mandatet inkluderer også personer som har brukt terapeutiske doser med benzodiazepiner over lengre tid. I tillegg inkluderes studier av effekt av benzodiazepiner hos personer som har en fortid med bruk av rusmidler

1. Hva er kunnskapsgrunnlaget vedrørende effekt av benzodiazepiner hos pasienter med rusmiddelproblemer med hensyn til:
  - Rusmisbruk/abstinenstilstander
  - Generell helse/sosiale forhold
  - Søvn, angst, epilepsi
2. Hva er kunnskapsgrunnlaget vedrørende skadevirkninger ved bruk av benzodiazepiner hos pasienter med rusmiddelproblemer med hensyn til:
  - Rus/avhengighet
  - Psykomotorisk funksjon, kognitiv funksjon
  - Generell helse/sosiale forhold
  - Død/overdose/trafikkulykker
3. Hva er kunnskapsgrunnlaget for avvenning fra benzodiazepin-avhengighet
  - Hva er kunnskapsgrunnlaget for effekt av ett preparat sammenlignet med ett annet
  - Hva er kunnskapsgrunnlaget for effekt av rask eller langsom avvenning
  - Hva er kunnskapsstatus for forsinkete (sene) abstinensreaksjoner
4. Hva er kunnskapsgrunnlaget for de ulike preparater ved behandling av alkohol-abstinens og abstinens ved blandingsmisbruk
5. Hva er kunnskapsgrunnlaget for om noen pasienter innen rusmiddelfeltet bør ha vedlikeholdsbehandling med benzodiazepiner
6. Hva er kunnskapsgrunnlaget for bruk av benzodiazepiner til pasienter under medikamentell behandling av opioid avhengighet

---

# Ordliste

<b>Abecarnil:</b>	Partiell benzodiazepin-agonist som kan være effektiv ved angstsykdommer. Ikke registrert som legemiddel i Norge
<b>Abstinens:</b>	Symptomer med varierende sammensetning og alvorlighetsgrad som oppstår i en tidsbegrenset periode ved redusert eller avsluttet inntak av et stoff som følge av homeostatiske forandringer etter gjentatt bruk
<b>Adferdsforsterkning:</b>	Gjentagelse av gitte handlinger som er knyttet til et stimulus
<b>Alpidem:</b>	Partiell benzodiazepin-agonist som kan benyttes som et hypnotikum. Ikke registrert i Norge
<b>Avhengighet:</b>	Tvangsmessig bruk av rusmidler på tross av negative konsekvenser
<b>Balansetid:</b>	Evne til å stå på en fot med lukkede øyne og armene utstrakt til siden i skulderhøyde
<b>Buspiron:</b>	Anxiolytikum. Legemiddel med angstdempende effekt
<b>Cmax:</b>	Maksimal konsentrasjon
<b>Circular lights task:</b>	En psykomotorisk test. I hver sesjon av 1-min varighet kan deltagerne tjene poeng byttbart til penger ved å presse en serie på 16 knapper så raskt som mulig i respons på en tilfeldig ordnet illustrasjon av deres tilhørende lys

<b>Clorazepate:</b>	Benzodiazepin som ikke er registrert i Norge og som har en felles metabolitt med diazepam (Valium)
<b>DSST:</b>	“The digit symbol substitution task”. En psykomotorisk-kognitiv test. Tilfeldig valgte siffer kommer frem på midten av en dataskjerm. Personen bruker det numeriske tastaturet til å erstatte sifferet med et gitt geometrisk mønster. Skåre regnes som antall korrekte tall i en 90 sekunders sesjon
<b>Eufori:</b>	Forhøyet sinnstemning
<b>Flumazenil:</b>	En benzodiazepinreseptor-antagonist
<b>GABA-reseptor:</b>	Gamma-amino-smørsyre-reseptor. En reseptor som finnes i store deler av sentralnervesystemet. Klassifiseres som en ionekanal-reseptor
<b>ITT:</b>	”Intention to treat”. En analyse hvor alle deltagere i en studie blir analysert i den gruppen de ble fordelt til, uavhengig av om de faktisk fikk tiltaket eller ikke. Risikoen for frafallsskjevhet ved at deltagere ekskluderes fra analysen reduseres
<b>Karbamazepin:</b>	Et antiepileptisk og stemningsstabiliserende medikament. Påvirker natriumstrømmen gjennom den nevronale cellemembranen.
<b>Klonidin:</b>	Sentralnervøs og perifer sympatikushemming. Reduserer både hjertefrekvens, minuttvolum og perifer karmotstand.
<b>Klorpromazin:</b>	Antipsykotisk medikament som er registrert i Norge som Largatil
<b>Legemiddelassistert rehabilitering:</b>	Behandling hvor en bruker et medikament for å gjøre en pasient tilgjengelig for rehabilitering. Vanlig betegnelse i Norge når metadon eller buprenorfin brukes til å nøytralisere nevrodapsjon ved opioid avhengighet som ledd i en samlet behandlingsinnsats
<b>Lorazepam:</b>	Benzodiazepin med angstdempende og anti-epileptiske egenskaper. Ikke registrert i Norge
<b>Misbruk:</b>	Defineres i rapporten som ikke medisinsk begrunnet bruk av stoff som har effekt i sentralner-

vesystemet og som medfører potensielt skadelige virkninger

<b>Pentobarbital:</b>	Et anxiolytikum som virker sentraldempende. Tilhører gruppen barbiturater
<b>RCT:</b>	Randomisert kontrollert studie. En studiedesign hvor deltagerne er randomisert (tilfeldig fordelt) til intervensjon- og kontrollgruppe. Resultatene blir vurdert ved å sammenligne utfall i intervensjonsgruppen og kontrollgruppen
<b>Rebound-effekt:</b>	Når symptomene som opprinnelig førte til bruk av medisinen gjenoppstår raskt og sterkere enn før
<b>Rus:</b>	Påvirket tilstand karakterisert for eufori og forringelse av vurderingsevne
<b>Rusmiddel:</b>	(Psykoaktivt) stoff som kan fremkalle rus
<b>Rusmisbruk:</b>	Bruk av et rusmiddel på en skadelig eller ikke sosialt akseptert måte
<b>Selvadministrering:</b>	Individets aktive tilførsel av et stoff
<b>Tandospirone:</b>	Serotonerg angstdempende stoff
<b>Triazolam:</b>	Benzodiazepinlignende hypnotikum med kort halveringstid. Avregistrert i Norge
<b>VAS:</b>	Visuell Analog Skala. Skala for måling av personers subjektive grad av smerte eller funksjon som vanligvis er 100 mm lang
<b>Zaleplon:</b>	Et benzodiazepinlignende stoff. Markedsføres ikke i Norge.

---

# Innledning

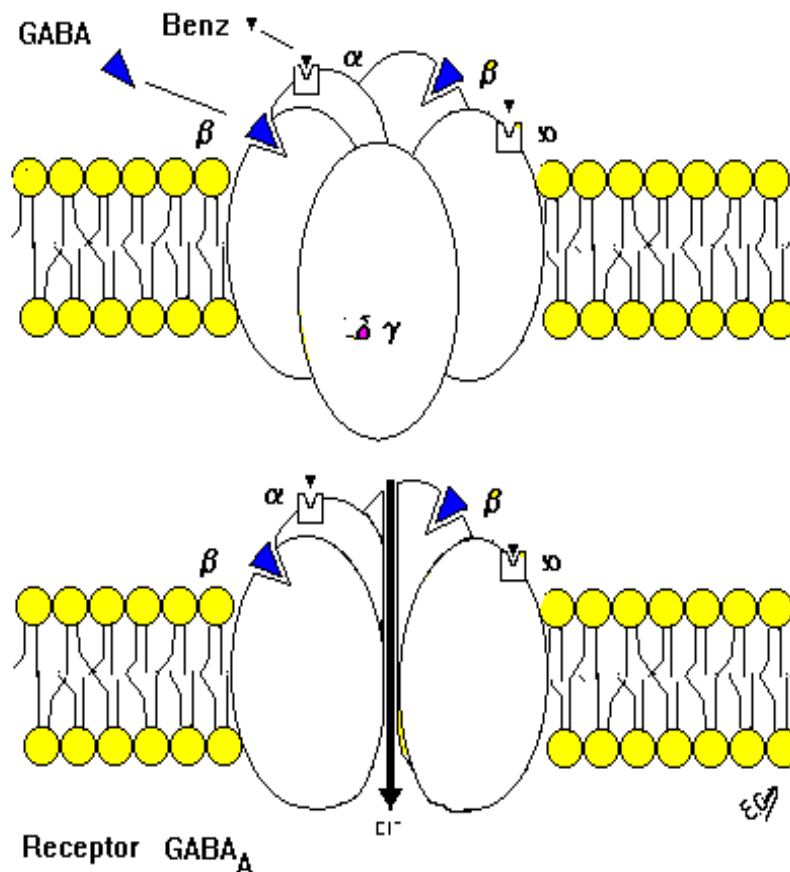
---

## BENZODIAZEPINERS VIRKNINGSMEKANISME

---

### Farmakodynamikk

Benzodiazepiner binder seg til gamma-amino-smørsyre-reseptoren (GABA-reseptoren), som finnes i store deler av sentralnervesystemet. Reseptoren binder til seg neurotransmitteren GABA, samt legemidler som barbiturater og benzodiazepiner. Den klassifiseres som en ionekanal-reseptor, og er bygget opp som en pentamer arrangert rundt ionekanalene (5). Ved binding av GABA til reseptoren vil ionekanalene åpnes slik at klorstrømmer inn i cellen. Det finnes GABA-reseptorer av type A og B, hvorav benzodiazepiner primært bindes til GABA<sub>A</sub>-reseptoren (6). GABA<sub>A</sub>-reseptoren består av fem deler eller subenheter. Det finnes til sammen 19 forskjellige subenheter, noe som muliggjør svært mange kombinasjoner av deler og dermed varianter av GABA<sub>A</sub>-reseptoren (5). Benzodiazepiner virker ved å bindes allosterisk til et eget benzodiazepin-bindingssete på GABA<sub>A</sub>-reseptoren, for så å øke effekten av GABA på klorinnstrømning i cellen (5). Dette er en virkningsmekanisme som er forskjellig fra barbiturater og alkohol, som virker mer direkte på klorkanalen. Det er denne forskjellen som gjør benzodiazepiner tryggere i overdose enn barbiturater, i det benzodiazepiner vil ha en "tak-effekt" som vil begrenses av GABAs effekter. Når en agonist binder seg til GABA-reseptoren blir cellen hyperpolarisert, slik at det blir vanskeligere å fyre av et aksjonspotensial. Denne mekanismen forklarer GABAs, og dermed også benzodiazepiners virkning som dempende stoffer. De benzodiazepinlignende stoffene zopiklon, zolpidem og zaleplon binder seg til samme reseptor, men har noe annen struktur enn benzodiazepiner. Det er vist i dyrestudier at ved kronisk bruk av benzodiazepiner vil det fremkomme endringer i reseptoren som kan føre til at legemidlene har mindre effekt. Det dreier seg om en nedregulering av antall reseptorer, og en mulig virkningsmekanisme er at benzodiazepinreseptoren koples fra GABA-reseptorkomplekset. Evidensen for dette hos mennesker er foreløpig beskjeden (7).



Figur 1.1. Skjematisk fremstilling av GABA reseptor (bilde: <http://www.javeriana.edu.co>)

De fem delene GABA<sub>A</sub>-reseptoren består av, er oftest 2  $\alpha$ , 2  $\beta$  og 1  $\gamma$ -del. Benzodiazepiner har sitt bindingssete på en  $\alpha$ -del, men bindingen er også avhengig av  $\gamma$ -delen. GABA derimot, bindes til  $\beta$ -delen. Det finnes til sammen seks forskjellige  $\alpha$ -deler, hvorav  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2,  $\alpha$ -3 og  $\alpha$ -5 i størst grad finnes i sentralnervesystemet. GABA<sub>A</sub>-reseptorer som inneholder  $\alpha$ -1 kalles type I-reseptorer, mens de som inneholder  $\alpha$ -2,  $\alpha$ -3 og  $\alpha$ -5 kalles type II-reseptorer. De eksisterende benzodiazepiner, samt zopiklon, har relativt lik affinitet til  $\alpha$ -1, 2, 3 og 5, altså lik affinitet til type I og type II-reseptorer, mens de benzodiazepinlignende stoffene zolpidem og zaleplon er mer selektive til  $\alpha$ -1, altså type-I reseptorer (8). Derimot er  $\alpha$ -6 insensitiv for benzodiazepiner. Det har den siste tiden blitt stilt spørsmål ved om type I og type II medierer forskjellige effekter av benzodiazepiner, og foreløpige studier kan tyde på at selektiv effekt på type II-reseptorer gir dempning av angst og muskelrelakserende effekter, mens selektiv effekt på type I-reseptorer gir mer sedasjon, samt subjektive effekter og misbrukspotensial (6;8). Det finnes også kroppsegne, såkalt endogene stoffer som binder seg til benzodiazepinreseptoren. Dette kan være agonister, som virker som benzodiazepiner, men også såkalte inverse agonister, ligander som fører til en motsatt rettet effekt, som for eksempel angst og kramper. Det stilles spørsmål ved om personer med for eksempel angsttilstander har for lavt nivå av endogene agonister eller for høyt nivå av endogene inverse agonister. Det er også holdepunkter for at noen personer kan ha en endring i sine GABA-reseptorer, slik at de er mindre sensitive for benzodiazepiner. Dette er vist for personer med panikkangst, men derimot ikke ved generalisert angst eller depresjon (7). Denne kunnskapen kan tenkes å gi fremtidige behandlingsmuligheter.

Når det gjelder GABA<sub>B</sub>-reseptoren, kan denne se ut til å bli relevant i fremtiden i forhold til behandling av rusmiddelavhengighet. Foreløpige forskningsresultater tyder på at administrering av GABA<sub>B</sub>-reseptoragonister fører til mindre tilbakefall ved avvenning fra avhengighetskapende stoffer, som alkohol (9) og kokain (10). Et eksempel på en slik GABA<sub>B</sub>-reseptoragonist er det krampestillende stoffet baklofen (11)

## Farmakokinetikk

Det selges syv forskjellige benzodiazepiner i Norge. Disse har forskjellige egenskaper hva angår farmakokinetiske egenskaper som tid til C<sub>max</sub> (maksimal konsentrasjon), potens og halveringstid. Nedenfor følger en tabell over disse egenskapene for de forskjellige benzodiazepiner som selges i Norge, samt de benzodiazepinlignende stoffene zopiklon og zolpidem.

**Tabell 1.1. Salgsnavn, anbefalt dose, ekvivalens, halveringstid og tid til C<sub>max</sub> for benzodiazepiner som brukes i Norge samt zopiklon og zolpidem.**

Virkestoff	Salgsnavn	Anbefalt dose	Dose (mg) ekvivalent til 10 mg diazepam	Halveringstid, gjennomsnittlig, timer	Tid til C <sub>max</sub> , timer
<b>Diazepam</b>	Vival, Valium, Stesolid	2-5 mg x 2-3	10	43	1,3
<b>Alprazolam</b>	Xanor, Xanordepot	Døgndose opp til 6 mg (panikkangst)	0,5-1	12	1-2 (depot 5-11)
<b>Klonazepam</b>	Rivotril	Døgndose opp til 10 mg (epilepsi)	0,5	40	1-4
<b>Flunitrazepam</b>	Flunipam	0,5-2 mg	1	14	2
<b>Nitrazepam</b>	Apodorm, Mogadon	2,5-10 mg	5-10	20	2
<b>Oxazepam</b>	Sobril, Alo-pam	10-15 mg x 3-4	20-30	8	2-4
<b>Midazolam</b>	Midazolam Dormicum	2,5- 5 mg (sedasjon og premedikasjon)	5	1,5-2,5	0,5 (ved intramuskulær/rektal administrasjon)
<b>Zopiklon</b>	Imovane, Zopiclone, Zopiklon	5-7,5 mg	10-20	5	1
<b>Zolpidem</b>	Stilnoct, Zolpidem	5-10 mg	15	2,5	1,6

Administrasjonsmåte for benzodiazepiner brukt i medisinsk behandling kan være peroralt, intravenøst/intramuskulært eller rektalt. Det vanligste er peroral bruk, og alle de



benzodiazepiner som selges i Norge, bortsett fra diazepam og midazolam, selges kun som tabletter. Absorpsjonen av benzodiazepiner er generelt god, men absorpsjonshastigheten varierer (tab 1.1). Intravenøs injeksjon brukes i anestesi og intensiv medisin (midazolam og diazepam), ved behandling av akutt uro og angsttilstander samt epileptiske kramper (diazepam). Virkningen vil da inntre umiddelbart. Rektal administrasjon brukes når umiddelbar effekt er ønsket, for eksempel ved behandling av epilepsianfall hos barn (diazepam).

---

## BENZODIAZEPINERS BRUKSOMRÅDER

---

Dette kapittelet er basert på Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell (12), og er ikke vurdert av Kunnskapssenteret.

### Søvnforstyrrelser

Benzodiazepiner forkorter søvnlatensfasen, det vil si reduserer tiden det går fra leggetid til søvnen kommer, samt reduserer antall oppvåkninger. Ved akutt situasjonsbetenget insomnia (søvnløshet) kan det være indikasjon for kortvarig behandling med legemidler. Benzodiazepinlignende midler som zopiklon, zolpidem og zaleplon er som regel å foretrekke fremfor benzodiazepiner blant annet på grunn av noe mindre fare for misbruk og avhengighet. Det er lite sannsynlig at toleranse utvikles ved korttidsbehandling (< 2-3 uker).

### Angstlidelser og angst ved psykiatriske tilstander

Ikke-farmakologisk behandling og antidepressiva, i første rekke serotonergt virkende midler, står sentralt ved behandling av angstlidelser. Benzodiazepiner bør kun unntaksvis brukes og sjelden kontinuerlig. Benzodiazepiner kan forsøkes ved panikkangst hos pasienter med sterkt behov for farmakoterapi og som ikke tolererer noen av de serotonergvirkende legemidler. Ved fobiske angstlidelser bør benzodiazepiner kun foreskrives dersom pasienten trenger angstreduksjon i helt avgrensede situasjoner. Ved tvangslidelser med høy anfallsvis angst, kan benzodiazepiner overveies initialt i behandlingen. Ved posttraumatisk stresslidelse bør benzodiazepiner unngås med unntak i den akutte fasen etter traumet hvor de kan ha en beskyttende effekt. Ved demenstilstander med angst kan oxazepam i små doser være nyttig. Benzodiazepiner kan også anvendes i behandling av angst knyttet til psykoser i akutfasen, ved delirium i forbindelse med demens og somatiske sykdommer og ved uttalt angst og spenning ved depresjon. Ved angst knyttet til personlighetsforstyrrelser og rusmisbruk frarådes bruken av benzodiazepiner.

### Epilepsi

Den eneste indikasjon for bruk av benzodiazepiner i epilepsibehandling er klonazepam som tilleggsbehandling ved myoklonier og diazepam parenteralt ved status epilepticus. Utenfor disse indikasjonene er det ikke dokumentasjon for å bruke benzodiazepiner forebyggende eller som eneste antiepileptiske medikament.

## Muskel- og skjelettlidelser

Benzodiazepiner har ingen plass i behandlingen av muskel- og skjelettlidelser.

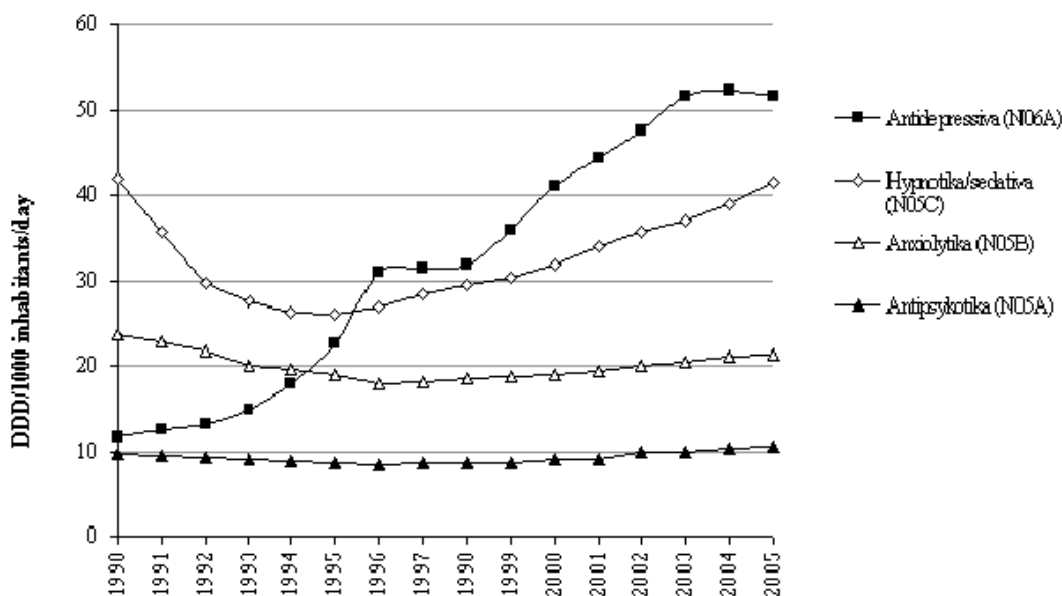
---

## BENZODIAZEPINERS BRUKSOMFANG

---

### Legal bruk

Benzodiazepiner er en medikamentgruppe som først og fremst (80-90 %) foreskrives i allmennpraksis (13). Forbruket er ganske utbredt i befolkningen; salgstall svarer til et daglig forbruk av terapeutiske doser hos 4-5 % av befolkningen.



Figur. 1.2. Figuren viser salget av psykofarmaka i Norge

Oversiktsartikler viser at bruken av benzodiazepiner som angstdempende middel nådde et maksimum i 1970-80 årene, for siden å gå litt ned. Hypnotikaforskrivningen har økt noe de siste årene, mest på grunn av økt salg av zopiklon og zolpidem. Det viser seg at andelen sovemedisin til fast bruk er økende - i strid med retningslinjer som anbefaler sporadisk bruk. I en nyere undersøkelse med data fra Reseptregisteret er det vist at 40 % av pasientene som er i substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin også har fått minst én resept på benzodiazepiner i løpet av det siste året (J. Bramness, personlig meddelelse).

### Illegal bruk

Omfanget av den illegale bruken er vanskelig å anslå, men "Klientkartleggingsregisteret" som oppgir hvilket rusmiddel som er beskrevet som viktigst ved innleggelsene i norske

rusmiddelinstitusjoner gir et innblikk. Benzodiazepiner ble oppgitt som den viktigste innleggelsesårsaken i 8 % av innleggelsene i 2004 (1666 av 14571 innleggelser). Undersøkelsen viser også at andelen med denne formen for misbruk har økt jevnt hos kvinner; fra 8 % i 1998 til 13 % i 2004. Tilsvarende tall for menn var 3 % i 1998 og 5 % i 2004. I tillegg har svært mange av de som henvises på grunn av opioider, benzodiazepinmisbruk som tilleggsproblem. Størrelsen på problemet varierer noe rundt om i landet, men det vanlige problemet er et blandingsbruk med et betydelig innslag av benzodiazepiner. Det gjelder en svært høy andel av de som søkes til LAR. I LAR Øst gjaldt det ni av ti pasienter (per høsten 2006). Nesten 1/3 av pasientene som behandles har fortsatt problemer med benzodiazepiner (14).

Hos sjåførere i Norge, mistenkt for kjøring påvirket av andre stoffer enn alkohol, er det i 30 % av tilfellene påvist en eller flere benzodiazepiner i blodet, enten alene eller kombinert med andre lovlige/ulovlige stoffer (15). Fra politi- og apotekhold opplyses det om en betydelig illegal import, spesielt av flunitrazepam. Det er også velkjent at en del legalt foreskrevne benzodiazepiner omsettes illegalt i rusmiljøer. I USA og Europa viser studier at et sted mellom 4 og 6 % av befolkningen har brukt beroligende og søvnfremkallende medikamenter som ikke er forskrevet av lege (16). Dette er hyppigst forekommende i aldersgruppen mellom 18 og 30 år. I statistikk fra SIRUS i 2004 viser det seg at blant ungdommer på 15 og 16 år har ca 10 % av de som har brukt alkohol kombinert alkoholbruken med inntak av tablett.

---

## UØNSKEDE VIRKNINGER AV BENZODIAZEPINBRUK

---

### Påvirkning av psykomotoriske og kognitive funksjoner

Benzodiazepiner påvirker psykomotoriske funksjoner på flere nivåer, noe som kan forstyrre aktivitetene i dagliglivet, på arbeid, ved føring av motorvogn osv (17). En dokumentert konsekvens av generell forringelse av psykomotoriske og kognitive ferdigheter er blant annet økt forekomst av fallulykker hos eldre (18). Når det gjelder bilkjøring og risiko for ulykker, henvises til rapportens resultatkapittel. Benzodiazepiner kan også føre til inkontinens hos eldre (19).

Benzodiazepiners effekt på hukommelsen er veldokumentert (20), men i enkelte studier av langvarig benzodiazepinbruk synes toleranse mot denne effekten å utvikle seg (21). Andre studier finner en vedvarende svekkelse av hukommelse selv etter mange års bruk og det er også vist at kroniske brukere viser betydelig bedring i hukommelse etter avvenning. Med hensyn til beslutningsdyktighet og impulsivitet kan det påvises en doserelatert økning i risikovalg hos benzodiazepinbrukere. Det antas å være flere mekanismer som er virksomme i denne effekten; blant annet økt sensitivitet for belønning og redusert angst. Laboratorieundersøkelser viser økning i impulsivitet og redusert respons-hemming, noe som kan forklare økning i aggressive responser og tidvis voldelig adferd. Personer med impulskontrollproblemer, høy fiendtlighet og/eller redusert angst har større sannsynlighet for å oppleve 'paradoxial rage reactions' etter inntak av benzodiazepiner (22).

## **Rebound, abstinens og toleranse**

Pasienter kan oppleve tilbakevendende symptomer, "rebound" eller nye abstinenssymptomer når behandling med benzodiazepiner avbrytes. Tilbakevendende symptomer er opprinnelige plager som vender tilbake med samme intensitet som før behandlingen. Reboundsymptomer innebærer at plagene gjenoppstår raskt og sterkere enn før. Noen reboundsymptomer kan være de som var indikasjon for behandlingen, som angst og søvnløshet (23). Pasienter vil som regel respondere raskt på gjeninnføringen av medisinen, noe som kan føre til en feilaktig oppfatning med hensyn til effekt og lede til vedvarende bruk. Sentralnervøse abstinenssymptomer er nye symptomer som ikke var en del av pasientens plager før behandlingen. Abstinenssymptomer ved bruk i anbefalte doseringsområder er vanligvis lettere plager (søvnløshet, gastrointestinale og tremor), som er forbigående (24). Risikoen for rebound-angst og søvnløshet i forbindelse med avvenning fra benzodiazepiner er relatert til halveringstid og potens (25;26). Studier både med friske frivillige og pasienter har hittil vist beskjeden grad av rebound ved bruk av zolpidem og zopiklon (27).

## **Toksisitet og forgiftninger**

Benzodiazepiner er generelt lite toksiske stoffer. Derimot er benzodiazepiner vist å potensere toksisiteten av opioider og av alkohol (28;29) og benzodiazepiner inngår ofte i blandingsintoksikasjoner og i de såkalte heroin overdosedødsfall. Dette gjelder også for buprenorfin. Forskning på dyr har vist at kombinasjonen av buprenorfin og midazolam gir en dyp og langvarig respirasjonsdepresjon, selv om disse stoffene hver for seg har en begrenset effekt på respirasjonen.

## **Kontraindikasjoner og interaksjoner med andre medikamenter**

### *Kontraindikasjoner*

- a) Personer med respirasjonsvansker og søvnapnoesyndrom fordi benzodiazepiner gjennom sedativ effekt kan forverre situasjonen
- b) Personer med svekket kognisjon og hukommelse fordi benzodiazepiner forsterker den kognitive dysfunksjonen
- c) Personlighetsforstyrrelser med ustabile/impulsive trekk fordi bruk av benzodiazepiner i seg selv svekker impuls kontrollen
- d) Myastenia gravis på grunn av svekket muskelkontroll som sees ved bruk av benzodiazepiner

### *Farmakodynamiske interaksjoner*

Benzodiazepiner har en selvstendig rusvirkning og en dempende effekt samt forsterker virkningen av andre rusmidler/dempende stoffer. Benzodiazepinene forsterker de dempende virkningene av alle morfinstoffer, herunder metadon og buprenorfin, og gir derfor en svekket psykomotorisk kontroll. Det oppstår flere former for behandlingsvansker med økt ruspreget adferd og økt tendens til overdosedødelighet (30). Bruken forsterker også dempende virkninger av antipsykotiske midler, antihistaminer og trisykliske antidepressiva.

### *Farmakokinetiske interaksjoner*

a) Stoffe som øker blodkonsentrasjoner av ett eller flere benzodiazepinpreparater: Cimetidin (H<sub>2</sub>-reseptorantagonist), erythromycin og ciprofloxacin (antibiotika), ketocozazol og itraconazol (antimykotika), isoniazid (tuberculostatika), nefazodon, fluvoxamin og fluoxetin (SSRI-preparater), disulfiram (antabus), indinavir (HIV-middel), dextropropoxyphen (opioid)

b) Stoffe som kan senke blodkonsentrasjoner av enkelte benzodiazepiner

Rifampicin (tuberculostatika), ritonavir (HIV-middel), karbamazepin og fenytoin (antiepileptika)

c) Endringer i serumnivå av andre medikamenter ved bruk av benzodiazepiner

Dette er lite relevant. Det er vist at en kan få senket nivå av fenytoin, men interaksjonen er moderat. Det har vært hevdet at det er en interaksjon med metadon, men dette er ikke påvist (31).

Gjennomgående er disse interaksjonene lite betydningsfulle. Problemene med bruk av benzodiazepiner er derfor i liten grad knyttet til farmakokinetiske interaksjoner, men heller til farmakodynamiske interaksjoner.

---

## **RUS OG AVHENGIGHET VED BENZODIAZEPINBRUK**

---

### **Forekomst og begreper**

Avhengighetsbegrepet har alltid vært diskutert og forsøkene på enkle definisjoner har vist seg vanskelig. Fysiske avhengighetssymptomer har vært relatert til nevrobiologiske tilpasninger som viser seg ved toleransestigning og abstinensfenomener. Den sterke tidligere såkalte "psykiske" avhengigheten har vært forklart på andre måter (32). Nyere nevrobiologisk forskning viser at rusmidler har en direkte effekt på enkelte deler av det mesolimbiske område i hjernen, et område som styrer **motivasjon** og **belønning**. Forståelsen av avhengighet er i dag i stor grad fokusert på utvikling av feillæringen i motivasjonsbaner som oppstår etter gjentatt rusmiddelbruk. Ved gjentatt inntak av rusmidler kan betydningen av stoffinntak progressivt vokse og overskygge betydningen av naturlige behov. Motivasjonen til å skaffe og innta stoff kan til slutt dominere individets adferd (33)

I avhengighetsforskning hos mennesker måles ofte motivasjon ved å undersøke hvor mye individene er villige til å jobbe, eller hvor mye penger de er villige til å gi avkall på, for å få en dose av et stoff (34;35). Forskjellige typer stoff, eller forskjellige administrasjonsmåter kan da sammenlignes og rangeres i forhold til dets evne til å motivere til bruk.

Avhengighetspotensialet av ulike rusmidler er ikke alene relatert til rusmidlenes kjemiske egenskaper på reseptornivå. Det er flere andre faktorer som har en betydelig medvirkning, for eksempel hvor raskt rusmiddelet når hjernen, herunder administrasjonsform og lipofilitet, dose, omgivelsene, forventningene, om stoffet er blitt gitt eller er blitt frivillig oppsøkt og inntatt, og individets tidligere erfaring med avhengighetsskapende

stoffer. Genetiske og psykososiale faktorer vil være med på å bestemme risikoen for avhengighet.

Hurtig opptak til hjernen er en viktig faktor. De administrasjonsformer som fremmer hurtig opptak av rusmiddelet til hjernen, som intravenøs administrasjon, vil ha et større avhengighetspotensial enn administrasjonsformer som fører til en langsom økning av konsentrasjon av rusmiddelet i hjernen slik som peroralt inntak. Stoffer som brukes peroralt suges dessuten opp fra tarmsystemet med ulik hastighet hos ulike personer. Disse forholdene har stor betydning for vurderingen av de ulike benzodiazepiner. Oxazepam er et eksempel på et stoff som tas opp i kroppen betydelige saktere enn andre benzodiazepiner, og dette preparatet er også vist å ha lavere avhengighetspotensiale enn andre benzodiazepiner (36).

Individets tidligere erfaring med avhengighetsskapende stoffer er av stor betydning. Når man først har etablert en "feil læring" i motivasjonen i forhold til ett stoff, er det mye enklere å etablere avhengighet til neste avhengighetsskapende stoff (37). Dette er viktig dersom det vurderes å bruke benzodiazepiner hos pasienter med en kjent avhengighetsproblematikk. Faren for at bruken fører til misbruk og avhengighet er større.

### **Er benzodiazepiner avhengighetsskapende?**

Frem til slutten av 1980-tallet la forskningen vesentlig vekt på abstinenssymptomer i forståelsen av avhengighet. Moderne forståelse legger større vekt på rusopplevelse og ønske om å innta stoffet. Dette paradigmeskifte i forståelse av avhengighet gjør det vanskelig å finne frem relevante studier om benzodiazepiners avhengighetspotensial i og med at mye av litteraturen om emnet måler abstinens eller toleranse som uttrykk for avhengighet (38). Det er enighet om at det kan oppstå avhengighet når benzodiazepiner brukes som rusmiddel, gjerne i høye doser. Om begrepet avhengighet bør brukes på kronisk bruk med vanlige doser er imidlertid mer omstridt. Noen pasienter kan bli stående på avhengighetsskapende medisiner i lang tid uten å øke dosen. Enkelte av disse kan trappe ned forbruket og slutte helt med benzodiazepiner uten store vanskeligheter. Andre får vansker under forsøk på avvikling av medikamentet og for noen inngår medikamentet ved nærmere undersøkelser i en rusmiddelvane (39).

### **Er det forskjell mellom benzodiazepiner med hensyn til avhengighet?**

Alle stoffer som binder seg til  $\alpha_1$ -delen av GABA<sub>A</sub>-reseptoren gir stort sett økende selvadministrering (aktiv tilførsel av et stoff) med økende doser. Det avgjørende for selvadministrering hos dyr er  $\alpha_1$ -reseptor-binding. Alle vanlige benzodiazepiner gir slik binding. I praksis sees noen forskjeller mellom benzodiazepiner med hensyn til avhengighetspotensialet knyttet til andre farmakologiske egenskaper. Kunnskapsgrunnlaget for å si noe om dette er begrenset, og langt fra alle benzodiazepiner er undersøkt mot hverandre med hensyn til misbrukspotensial. En stor oversikt over emnet med en fylldig tabell som klassifiserer benzodiazepiner etter avhengighetspotensialet, er nylig publisert (40). Der rangeres diazepam = flunitrazepam > lorazepam > zaleplon > triazolam > zolpidem > oxazepam. Alprazolam og klonazepam er ikke vurdert i oversikten.

## Diagnostisering av misbruk og avhengighet av benzodiazepiner

Skadelig bruk og avhengighet av benzodiazepiner diagnostiseres i Norge i henhold til ICD-10 (The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines).

### *a) Diagnostiske retningslinjer for skadelig bruk av benzodiazepiner*

Skadelig bruk defineres ved at benzodiazepinbruken har ført til somatisk eller psykiatrisk helseskade. Diagnosen kan ikke settes hvis pasienten oppfyller de diagnostiske retningslinjer for avhengighetssyndrom eller noen av de andre diagnosene som: psykotisk lidelse induisert av benzodiazepiner, amnestisk syndrom induisert av benzodiazepiner, residualtilstand eller sent innsettende psykotisk lidelse induisert av benzodiazepiner, andre spesifiserte psykiske lidelser eller adferdsforstyrrelser induisert av benzodiazepiner og uspesifisert psykisk lidelse eller atferdsforstyrrelse induisert av benzodiazepiner.

### *b) Diagnostiske retningslinjer for avhengighetssyndrom av benzodiazepiner*

For å tilfredsstille kravene til denne diagnosen må minst tre eller flere av følgende kriterier oppfylles i løpet av det foregående året:

- Sterk lyst eller en følelse av tvang til å innta et benzodiazepin
- Problemer med å kontrollere inntaket i forhold til mengde og avslutning
- En fysiologisk abstinensstilstand ved reduksjon eller opphør av benzodiazepintilførselen
- En toleranseøkning av benzodiazepiner, slik at dosen økes utover terapeutiske anbefalinger
- Mer tid brukes på å skaffe seg eller innta benzodiazepiner eller til å komme seg etter bruk av benzodiazepiner
- Bruken av benzodiazepiner opprettholdes til tross for åpenbare tegn på skadelige konsekvenser som for eksempel en benzodiazepinrelatert reduksjon av kognitivt funksjonsnivå.

Et sentralt kriterium for diagnosen er at suget eller den sterke trangen til å innta benzodiazepiner er tilstede ved forsøk på å stoppe eller kontrollere bruken. Dersom en person ikke opplever sug eller ønske om å bruke benzodiazepiner etter behandling for angst eller på andre indikasjoner, vil det derfor ikke være naturlig å bruke avhengighetsdiagnose selv om seponeringsvansker gjør det vanskelig å avbryte medisineren.

I USA brukes DSM-IV ("The diagnostic and statistical manual of mental disorders"). I dette systemet for diagnoseklassifisering inkluderes diagnosene misbruk av benzodiazepiner og avhengighetssyndrom av benzodiazepiner. Misbruk har som kriterium at det skal foreligge en signifikant klinisk svekkelse i personens psykososiale fungeringsevne i løpet av de siste 12 måneder, mens avhengighet defineres veldig likt som ICD-10 systemet.

---

# Metode

---

## IDENTIFISERING AV LITTERATUR

---

Utredningsgruppens arbeid tok utgangspunkt i et systematisk litteratursøk. I tillegg til kriterier til studiepopulasjon, intervensjon og endepunkt er det stilt kriterier til studie-kvalitet og studiedesign (41).

### Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Rapporten er gjennomført med basis i en litteraturgjennomgang etter følgende inklusjons- og eksklusjonskriterier. Studiene skal omhandle alle fire inklusjonskriteriene som intervensjon, populasjon, endepunkt og studiedesign. For denne rapporten var de spesifikke kriteriene:

Intervensjon: Behandling med og bruk av benzodiazepiner  
Avvenning fra benzodiazepiner

Populasjon: Personer med rusmiddelproblemer (alkohol eller andre rusmidler).  
Personer som har tatt terapeutiske doser over lengre tid (kroniske brukere)  
Personer med rusmiddelerfaring

#### Studiedesign - *Alkoholmisbruk*:

Systematiske oversikter  
Retningslinjer basert på systematiske oversikter  
Randomiserte kontrollerte studier (fra 2004, samt ikke inkludert i systematiske oversikter)

#### Studiedesign - *Stoff/medikamentmisbruk*:

Systematiske oversikter (Systematic reviews (SR), Cochrane reviews)  
Retningslinjer basert på systematiske oversikter  
Randomiserte kontrollerte studier  
Observasjonsstudier for utfallsmålene død, overdoser og trafikkulykker



Endepunkt: Effekt av medikamentet på alle relevante symptomer

Det var ingen restriksjoner med hensyn til språk.

*Eksklusjonskriterier:*

- Ikke-systematiske oversiktsartikler (reviews)
- Ikke-randomiserte kontrollerte studier
- Ekspertkommentarer
- Konsensusrapporter
- Kasuistikker
- Lederartikler
- Brev (letters)

Det ble ikke inkludert dyrestudier eller laboratoriestudier.

Ekskludert litteratur kan imidlertid benyttes som bakgrunnsinformasjon

### **Litteratursøk**

Det ble gjennomført systematisk søk i følgende databaser:

- Cochrane Library (Cochrane database of Systematic Reviews, DARE, CENTRAL, HTA (INAHTA))
- Medline (1966-2006)
- Embase (1980-2006)
- Swemed
- PsycINFO
- National Guideline Clearinghouse (NGC) ([www.guideline.gov/index.asp](http://www.guideline.gov/index.asp))

Det ble utarbeidet et søk som tok sikte på å favne all relevant litteratur i henhold til mandatet. Detaljert søkestrategi er beskrevet i vedlegg 1.

Søket ble utført i juli 2005 og oppdatert i januar 2006.

### **Vurdering av identifisert litteratur**

Alle artikler identifisert gjennom litteratursøket ble vurdert med hensyn til relevans ved at minst to personer gjennomgikk titler og eventuelle abstrakter i henhold til protokoll. Medlemmene av utredningsgruppen vurderte uavhengig av hverandre i fulltekst alle studier som var mulige kandidater for inklusjon både med hensyn til relevans og kvalitet. Uenighet ble avklart gjennom diskusjon i utredningsgruppen.

### **Bedømmelse av kvalitet og validitet**

Alle de inkluderte studiene ble kritisk vurdert med hensyn til relevans, kvalitet og validitet i henhold til Kunnskapssenterets metodebok (41). I tillegg til at studiene måtte oppfylle generelle krav i forhold til relevans og kvalitet, omfattet granskningen vurdering av intern validitet

Første ledd i vurdering av intern validitet er fastsettelse av studiedesign. En studietype plassert høyt opp i studiehierarkiet er som regel i mindre grad beheftet med systematiske feil enn en studietype plassert lavere i hierarkiet (for eksempel randomiserte kontrollerte studier versus ikke-kontrollerte studier)

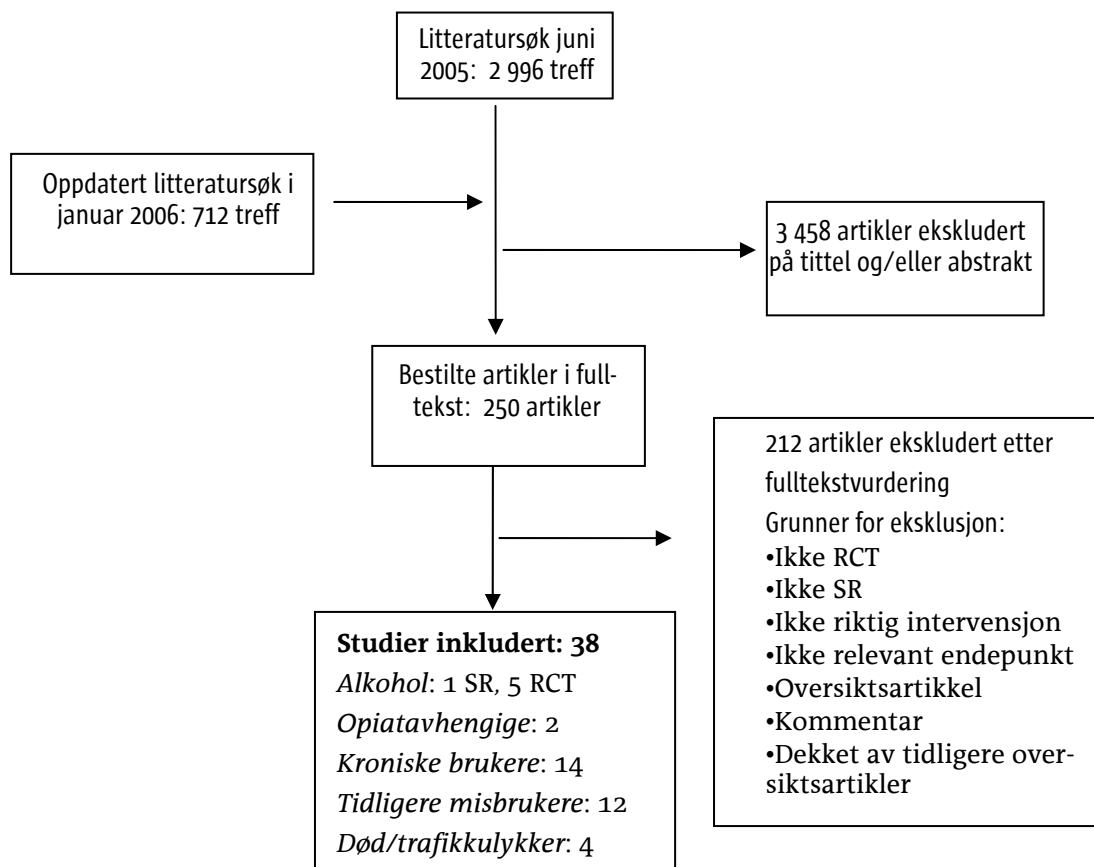
Neste ledd i vurderingen av intern validitet er vurdering av studiens utforming og gjennomføring. Til hjelp for vurdering av metodisk kvalitet er det utarbeidet såkalte sjekklister for ulike studiedesign. En sjekklister består av et sett spørsmål som setter fokus på viktige kvalitetskriterier som må være oppfylt for at studien kan vurderes å være av høy kvalitet. Sjekklisterne brukt i foreliggende metodevurdering finnes i vedlegg 2.

# Resultater

## LITTERATURSØK

Litteratursøk ble utført i juli 2005, og oppdatert i januar 2006. Det ble funnet til sammen 3 708 referanser, der 250 artikler ble vurdert i fulltekst, og 38 av disse publikasjonene oppfylte inklusjonskriteriene. Resultatet av litteratursøket er vist i Fig. 3.1.

Figur 3.1. Flytdiagram av litteratursøk



---

## KUNNSKAPSGRUNNLAGET VEDRØRENDE EFFEKT VED BRUK AV BENZODIAZEPINER

---

Ingen dokumentasjon ble funnet her.

---

## KUNNSKAPSGRUNNLAGET VEDRØRENDE SKADEVIRKNINGER VED BRUK AV BENZODIAZEPINER

---

De fleste studiene (10/12 studier) under dette emnet er basert på friske frivillige som har en fortid med bruk av rusmidler.

### Effekt på rus / avhengighet

Det ble funnet 12 randomiserte kontrollerte forsøk om dette emnet. Fire av studiene hadde høy intern validitet, mens åtte hadde moderat intern validitet.

Tabell 3.1. Inkluderte studier om rus/avhengighet

Studie	Intervensjon	Måling av endepunkt	Oppfølgingstid	Studievaliditet
<b>Evans SM et al. 1994 (42)</b>	Alprazolam Tandospirone Placebo	Spørreskjema vedr.: Subjektive effekter Observerte effekter Medikamenteffekt Effekt v/ endt dag/neste dag	24 timer	Høy
<b>Farré M et al. 1998 (43)</b>	Flunitrazepam Triazolam Placebo	Spørreskjema vedr.: Subjektive effekter Observerte effekter	6 timer	Høy
<b>Funderburk FR et al. 1989 (44)</b>	Diazepam Lorazepam Clorazepate Placebo	Spørreskjema vedr.: Subjektive effekter Observerte effekter	8,5 timer	Moderat
<b>Funderburk FR et al. 1988 (45)</b>	Diazepam Lorazepam Placebo	Bruk av VAS: Subjektive effekter	8 timer	Moderat
<b>Griffiths RR et al. 1979 (46)</b>	Diazepam Chlorpromazine Pentobarbital Placebo	Spørreskjema vedr.: Subjektive effekter Observerte effekter	7,5 timer	Moderat
<b>Griffiths RR et al. 1984 (36)</b>	Diazepam Oxazepam Placebo	Spørreskjema vedr.: Subjektive effekter Observerte effekter	24 timer	Høy
<b>Mintzer MZ et al.</b>	Flunitrazepam	Spørreskjema vedr.:	24 timer	Høy

<b>1998 (47)</b>	Triazolam Placebo	Subjektive effekter Observerte effekter Medikamenteffekt Neste dag		
<b>Mintzer MZ et al. 2005 (48)</b>	Flunitrazepam Triazolam Placebo	Spørreskjema vedr.: Subjektive effekter Observerte effekter Medikamenteffekt Neste dag	24 timer	Moderat
<b>Mumford GK et al. 1995 (49)</b>	Alprazolam Abecarnil Placebo	Spørreskjema vedr.: Subjektive effekter Observerte effekter Medikamenteffekt Neste dag Medikamentets penge- verdi	24 timer	Moderat
<b>Mumford GK et al. 1995 (50)</b>	Alprazolam Pazinaclone Placebo	Spørreskjema vedr.: Subjektive effekter Medikamenteffekt	6 timer	Moderat
<b>Rush CR et al. 1999 (51)</b>	Triazolam Zaleplon Placebo	Spørreskjema vedr.: Subjektive effekter Observerte effekter Medikamenteffekt Neste dag Medikamentets penge- verdi	24 timer	Moderat
<b>Singh RK et al. 2001 (52)</b>	Diazepam (intrave- nøst) Diazepam (oralt)	Spørreskjema vedr.: Subjektive effekter Observerte effekter Bruk av VAS	4 timer	Moderat

*Diazepam, lorazepam eller oxazepam sammenlignet med annet medikament eller placebo*

Personer (28 menn) med et tidligere rusmotivert bruk av medikamenter var med i en studie som evaluerte akutte adferdseffekter av vanlig foreskrevne benzodiazepiner, brukt enten alene eller i kombinasjon med alkohol (44). Medikament ble gitt to ganger per testdag, totalt tre ganger med syv dagers mellomrom. Alkohol ble gitt umiddelbart etter andre medikamentdose hver testdag. Medikamentene som ble testet var diazepam (5 mg), lorazepam (1,0 mg), clorazepate (7,5 mg) og placebo, mens alkoholemngde var 0, 0,54g/kg og 1,08 g/kg. Diazepam og lorazepam gitt alene ga høyere skåre med hensyn til positiv rusopplevelse og medikamenteffekt sammenlignet med clorazepate og placebo ( $p < 0,05$ ). Økende alkoholemngde ga større positiv rusopplevelse og medikamenteffekt. Studien har kun testet på én dose per medikament.

En annen studie av Funderburk og medarbeidere (45) studerte ruseffekt av ulike doser med diazepam (0, 10, 20 og 40 mg) og lorazepam (0, 1,5, 3 og 6 mg) hos personer som har en fortid med bruk av rusmidler (14 menn). For hver deltager ble medikament gitt i fire dager, i en to (medikament) ganger fire (dose) mikset design. Medikamentene ga like subjektive skåringer av positiv ruseffekt, men lorazepam tenderte til å produsere effekter av lengre varighet enn diazepam.

Diazepam (10 og 20 mg), klorpromazin (25 og 50 mg), pentobarbital (30 og 90 mg) og placebo ble gjort tilgjengelig for personer som har en fortid med bruk av rusmidler (19 menn) (46). Første studiedag var det fri tilgang til medikamentene, men deretter måtte deltagerne sykle 15 minutter på en stasjonær sykkel før de kunne innta medikamentet. Klorpromazin, i likhet med placebo, opprettholdt ikke selvadministrering. Både diazepam og pentobarbital opprettholdt selvadministrering, og høyeste dosen av hvert medikament hadde høyeste gjennomsnittlig nivå av selvadministrering. Pentobarbital (90 mg) var assosiert med høyere nivå av selvadministrering enn diazepam (50 mg). Det var ingen evidens for at selvadministrering ble influert av om deltageren var på vedlikeholdsbehandling med metadon eller ikke.

Effekt av diazepam (10-160 mg) og oxazepam (30-480 mg) ble studert hos personer som har en fortid med bruk av rusmidler (12 menn) (36). Medikamentene ble gitt til deltagerne hver tredje dag. Diazepam ga raskere effekt og tiden til maksimal effekt var kortere med diazepam enn oxazepam (1-2 timer versus 4-12 timer). Medikamentene hadde lik virketid. Pasientene skilte dårligere mellom oxazepam og placebo enn mellom diazepam og placebo. Gjentatt administrering av diazepam (160 mg) og oxazepam (480 mg) viste at den positive rusopplevelsen var større for diazepam enn oxazepam. Resultatene viser at diazepam har et høyere misbrukspotensial enn oxazepam

Misbrukspotensialet av diazepam ble studert blant personer med rusmiddelproblemer (16 menn) (52). Alle deltagerne var rusfrie minimum 48 timer før studiestart. Individene ble delt i to grupper av åtte personer som enten fikk diazepam intravenøst (15 mg) eller peroralt (30 mg). Effektmålene subjektive tilstander, positiv rusopplevelse, beroligende effekt og velbefinnende ble evaluert før medikament ble gitt og deretter 15, 20 og 240 minutter etter tilførsel av medikament. Gruppen som fikk diazepam intravenøst rapporterte om raskere og bedre velbefinnende, mer positiv rusopplevelse, bedre subjektive effekter og hadde høyere plasmanivå med diazepam enn gruppen som fikk diazepam peroralt. Studien har kun inkludert deltagere med avhengighetsproblemer.

#### *Oppsummert:*

- Diazepam og lorazepam ga større rusopplevelse og medikamenteffekt enn clorazepate og placebo
- Diazepam og lorazepam ga lik ruseffekt, men lorazepam tenderte til å gi en effekt med lengre varighet enn diazepam
- Diazepam viste et høyere misbrukspotensial enn oxazepam
- Diazepam gitt intravenøst ga hurtigere effekt og en mer positiv rusopplevelse enn diazepam gitt peroralt hos personer med rusmiddelproblemer

#### *Alprazolam sammenlignet med annet medikament eller placebo*

En studie karakteriserte akutte effekter (adferd, misbrukspotensial) av alprazolam (0,5, 1 og 2 mg), tandospiron (serotonerg angstdempende stoff; 40, 80 og 160 mg) og placebo hos personer som har en fortid med bruk av rusmidler (14 menn) (42). Både alprazolam og tandospiron ga sammenlignbare doserelaterte økninger i subjektivt og observatørvurdert styrke av medikamenteffekt (høyeste dose av hvert stoff var signifikant forskjellig fra placebo,  $p \leq 0,05$ ). Alprazolam førte til doserelatert økning i positiv rusopplevelse, mens tandospirone førte til doserelatert økning i negativ rusopplevelse, begge målt sub-

jektivt (høyeste dose av hvert stoff var signifikant forskjellig fra placebo,  $p \leq 0,05$ ). Alprazolam i motsetning til tandospiron har et betydelig misbrukspotensial.

Mumford og medarbeidere (49) sammenlignet alprazolam (1, 2 og 4 mg), abecarnil (partiell GABA-agonist; 10, 20 og 40 mg) og placebo hos personer som har en fortid med bruk av rusmidler (14 menn). Alprazolam (4 mg) ga signifikant økt individskåre med hensyn til tretthet sammenlignet med abecarnil og placebo. I tillegg ga alprazolam (4 mg) signifikant økt verdsetting av den positive rusopplevelsen dagen derpå, pengeverdi av medikamentet og ønske om å ta stoffet igjen sammenlignet med høyeste dose av abecarnil og placebo.

Alprazolam (0,5, 1 og 2 mg), DN-2327 (Pazinaclone, non-benzodiazepin anxiolytic; 8, 16 og 32 mg) og placebo ble undersøkt med hensyn til medikamenteffekt hos personer som har en fortid med bruk av rusmidler (14 menn) (50). Medikamentene ga like dose- og tidsrelaterte effekter. Alprazolam ga signifikant økning i deltagernes skåre med hensyn til beroligende effekt og ulike somatiske symptomer som ikke ble funnet med DN-2327.

#### *Oppsummert:*

- Alprazolam har i motsetning til tandospiron et betydelig misbrukspotensial
- Alprazolam (4 mg) viste større misbrukspotensial enn abecarnil (40 mg)
- Alprazolam ga signifikant økning i deltagernes skåring av beroligende effekt og ulike somatiske symptomer som ikke ble funnet med DN-2327

#### *Triazolam eller flunitrazepam sammenlignet med annet medikament eller placebo*

Farré og medarbeidere (43) undersøkte misbrukspotensialet av flunitrazepam hos ti menn som har en fortid med bruk av rusmidler, nå på vedlikeholdsbehandling med metadon. Det var seks eksperimentelle sesjoner hvor enten triazolam (0,5 og 0,75 mg), flunitrazepam (1, 2 og 4 mg) eller placebo ble gitt. Utfallsmål ble testet ved start og så etter 1, 2, 3, 4 og 6 timer. Kun flunitrazepam (4 mg) forårsaket euforirelaterte effekter målt ved økning i ARCI-MBG (Addiction Research Center Inventory – Morphine-Benzedrine Group) og høy skåre på VAS. Høyeste doser av begge medikamenter forårsaket, sammenlignet mot placebo, en statistisk signifikant økning i skåre med hensyn til sinne og depresjon.

En studie (47) sammenlignet effekt av triazolam (0,25, 0,5 og 1 mg/70 kg), flunitrazepam (2, 4 og 8 mg/70 kg) og placebo med hensyn til adferd og misbrukspotensial hos personer som har en fortid med bruk av rusmidler ( $n=14$ ; hvorav to kvinner). Virkningen av flunitrazepam startet tidligere (30 minutter kontra 1 time) og hadde lengre varighet (7-8 versus 4-5 timer) enn triazolam. Flunitrazepam (8 mg/70 kg) ga effekter som var signifikant høyere enn høyeste triazolam dose med hensyn til verdsetting av den positive rusopplevelsen dagen derpå og ønske om å ta stoffet igjen. Flunitrazepam (8 mg/70 kg) skilte seg ut ved å signifikant øke pengeverdien deltageren var villig til å betale for medikamentet.

En annen studie av samme forfattere sammenlignet effekt av triazolam (1 og 2 mg/70 kg) og flunitrazepam (6 mg/70 kg) på ulike avhengighetsparametre 24 timer etter peroral administrering av medikamentene (48). Populasjonen var personer med et rusmotivert bruk av barbiturater og/eller benzodiazepiner. Sammenlignet med placebo viste flunitra-

zepam, men ikke triazolam, en signifikant økt verdsetting av den positive rusopplevelsen dagen derpå, pengeverdi av medikamentet på gaten og pengeverdi deltageren er villig til å betale for medikamentet på gaten. Studien indikerte at flunitrazepam kan ha et høyere avhengighetspotensial enn triazolam. Det var kun ni pasienter, hvorav én kvinne, inkludert i studien.

En studie evaluerte effekter av triazolam (0,25, 0,5, og 0,75 mg) og zaleplon (25, 50 og 75 mg) hos personer som har en fortid med bruk av rusmidler (n=14, hvorav en kvinne) (51). Medikamentene ga sammenlignbare doserelaterte effekter på mange selvopplevd (subjektivt) målte spørsmål om medikamenteffekt. Forskjellen mellom medikamentene var kortere tid til maksimal effekt og kortere virketid med zaleplon enn triazolam.

#### *Oppsummert:*

- Funn fra flere studier tydet på at flunitrazepam har et relativt høyt misbrukspotensial
- Virkningen av flunitrazepam startet tidligere og har lengre varighet sammenlignet med triazolam
- Flunitrazepam, men ikke triazolam, viste en signifikant økt verdsetting av den positive rusopplevelsen dagen derpå, pengeverdi av medikamentet på gaten og pengeverdi deltageren var villig til å betale for medikamentet på gaten
- Tid til maksimal effekt og virketid var lengre for triazolam enn for zaleplon

#### *Hovedkonklusjoner på emnet effekt av rus/avhengighet:*

- Diazepam viste et høyere misbrukspotensial enn oxazepam
- Diazepam og lorazepam var like med hensyn til å gi positiv ruseffekt, men lorazepam tenderte til å gi effekt med lengre varighet enn diazepam
- Alprazolam viste et høyere misbrukspotensial enn abecarnil
- Virkningen av flunitrazepam startet tidligere og hadde lengre varighet sammenlignet med triazolam
- Flunitrazepam bør inkluderes i gruppen av benzodiazepiner med et relativt høyt misbrukspotensial
- Tid til maksimal effekt og virketid var lengre for triazolam enn for zaleplon

### **Effekt på psykomotorisk funksjon og kognisjon**

Det ble funnet 12 randomiserte kontrollerte forsøk om dette emnet: fem med høy intern validitet og syv med moderat intern validitet



Tabell 3.2. Inkluderte studier om psykomotorisk funksjon og kognitive evner

Studie	Intervensjon	Måling av endepunkt	Oppfølgingstid	Studievaliditet
<b>Curran HV et al. 2003 (53)</b>	Deltagerne brukte ulike benzodiazepiner. Nedtrapping over 8 uker fra dag 1 Nedtrapping over 8 uker med start etter 12 uker Fortsatt benzodiazepinbruk	Psykomotorisk prestasjon: Reaksjonstid Hukommelse DSST*	52 uker	Moderat
<b>Evans SM. et al. 1994 (42)</b>	Alprazolam Tandospirone Placebo	Psykomotorisk prestasjon: Reaksjonstid Balanse Hukommelse DSST	24 timer	Høy
<b>Farré M et al. 1998 (43)</b>	Flunitrazepam Triazolam Placebo	Psykomotorisk prestasjon: Reaksjonstid Balanse DSST "Maddox-wing"-apparat	6 timer	Høy
<b>Funderburk FR et al. 1988 (45)</b>	Diazepam Lorazepam Placebo	Psykomotorisk og kognitiv funksjon: Reaksjonstid Hukommelse DSST	8 timer	Moderat
<b>Funderburk FR et al. 1989 (44)</b>	Diazepam Lorazepam Clorazepate Placebo	Psykomotorisk og kognitiv funksjon: Reaksjonstid Hukommelse DSST	8,5 timer	Moderat
<b>Griffiths RR et al. 1983 (54)</b>	Diazepam Pentobarbital Placebo	Psykomotorisk funksjon: Circular lights task#	5 dager	Høy
<b>Griffiths RR et al. 1984 (36)</b>	Diazepam Oxazepam Placebo	Psykomotorisk funksjon: DSST Circular lights task	24 timer	Høy
<b>Mintzer MZ et al. 1998 (47)</b>	Flunitrazepam Triazolam	Psykomotorisk funksjon: Balanse Hukommelse DSST Circular lights task	24 timer	Høy
<b>Mintzer MZ et al.</b>	Flunitrazepam	Psykomotorisk funk-	24 timer	Moderat

<b>2005 (48)</b>	Triazolam Placebo	sjon: Balanse Circular lights task		
<b>Mumford GK. et al. 1995 (49)</b>	Alprazolam Abecarnil Placebo	Psykomotorisk funksjon: Balanse DSST Circular lights task	24 timer	Moderat
<b>Mumford GK et al. 1995 (50)</b>	Alprazolam Pazinaclone Placebo	Psykomotorisk funksjon: Hukommelse DSST Circular lights task	6 timer	Moderat
<b>Rush CR et al. 1999 (51)</b>	Triazolam Zaleplon Placebo	Psykomotorisk og kognitiv funksjon: Hukommelse Balanse DSST Circular lights task	24 timer	Moderat

\*: DSST: Digit Symbol Substitution test (se ordlisten)

#: Circular lights task (se ordlisten)

#### *Diazepam, lorazepam eller oxazepam sammenlignet med annet medikament eller placebo*

En studie av Funderburk og medarbeidere (45) målte selvopplevde psykomotoriske og kognitive funksjoner av ulike doser med diazepam (0, 10, 20 og 40 mg) og lorazepam (0, 1,5, 3 og 6 mg). Stoffene ble gitt til personer med tidligere rusmiddel erfaring (n=14). Psykomotoriske og kognitive utfallsmål (reaksjonstid, hukommelse og DSST) var generelt like for de to medikamentene, men lorazepam tenderte til å gi mer svekkede funksjoner, og som var av lengre varighet enn for diazepam.

Den andre studien til Funderburk og medarbeidere (44) viste at lorazepam (1 mg) var sammenlignet med diazepam (5 mg) og clorazepate (7,5 mg), assosiert med dårligere prestasjon på psykomotoriske tempotester. De fleste mål viste en sterk alkoholrelatert dose effekt ved kombinasjon av alkohol og medikament. Lorazepam forsterket den alkoholrelaterte reduksjonen av korttidsminne.

En studie undersøkte effekter av å gi høye doser med diazepam (50 og 100 mg) og pentobarbital (200 og 400 mg) i fem påfølgende dager til personer med tidligere rusmiddel erfaring (n=12) (54). Medikamentene ga like doserelaterte effekter på psykomotorisk funksjon (testet ved "Circular lights task") to timer etter inntak av stoff. Medikamentene ga også like sterke effekter og var doserelaterte, med hensyn til økt søvn på dagtid. Pentobarbitalbrukere var mer klar over sine egne nedsatte ferdigheter.

Effekt av diazepam (10-160 mg) og oxazepam (30-480 mg) ble studert hos personer med tidligere rusmiddel erfaring (n=12) (36). Dose-effekt-studier viste at medikamentene hadde lik effekt på de ulike psykomotoriske og kognitive mål. Det var en mer uttalt toleranse

med oxazepam (480 mg) enn diazepam (160 mg) med hensyn til psykomotoriske og kognitive funksjoner.

*Oppsummert:*

- Diazepam og lorazepam hadde lik effekt på psykomotoriske og kognitive funksjoner
- Diazepam og pentobarbital ga like sterke og doserelaterte effekter på psykomotorisk adferd, men pentobarbitalbrukere var mer klar over sine egne nedsatte ferdigheter
- Diazepam og oxazepam hadde lik effekt på ulike psykomotoriske og kognitive funksjoner
- Det var en mer uttalt toleranse med oxazepam (480 mg) enn diazepam (160 mg) med hensyn til psykomotoriske og kognitive funksjoner

*Alprazolam sammenlignet med annet medikament eller placebo*

En studie av 16 personer med tidligere rusmiddel erfaring undersøkte psykomotorisk adferd etter inntak av alprazolam (0,5, 1 og 2 mg), tandospirone (40, 80 og 160 mg) eller placebo (42). Studien viste at alprazolam (2 mg) ga en signifikant mer svekket psykomotorisk funksjon på alle utfallsmålene sammenlignet med tandospirone.

Mumford og medarbeidere (49) sammenlignet alprazolam (1, 2 og 4 mg), abecarnil (10, 20 og 40 mg) og placebo hos personer med tidligere rusmiddel erfaring (n=14). Medikamentene ga lik effekt og begge svekket den psykomotoriske funksjonen med en topp 2-4 timer etter inntak av rusmiddelet.

Alprazolam (0,5, 1 og 2 mg), DN-2327 (Pazinaclone, 8, 16 og 32 mg) og placebo ble undersøkt med hensyn til effekt på psykomotorisk funksjon hos personer med tidligere rusmiddel erfaring (n=14) (50). Stoffene ga like store svekkelser på psykomotorisk funksjon og hukommelse.

*Oppsummert:*

- Alprazolam og abecarnil svekket begge den psykomotoriske funksjonen
- Alprazolam ga mer svekket psykomotorisk adferd enn tandospirone
- Alprazolam og DN-2327 ga like store svekkelser på psykomotorisk funksjon og hukommelse

*Triazolam eller flunitrazepam sammenlignet med annet medikament eller placebo*

Farré og medarbeidere (43) undersøkte psykomotorisk funksjon hos ti menn med tidligere rusmiddel erfaring, nå på vedlikeholdsbehandling med metadon. Det var seks eksperimentelle sesjoner hvor enten triazolam (0,5 og 0,75 mg), flunitrazepam (1, 2 og 4 mg) eller placebo ble gitt. Kun flunitrazepam (4 mg) ga signifikant reduksjon i balansetid (evne til å stå på en fot med lukkede øyne og armene utstrakt til siden i skulderhøyde). Begge medikamenter forårsaket svekket psykomotorisk funksjon, og effekten var større jo høyere dose. For flunitrazepam i laveste dosering (1 mg) var det ingen effekt.

En annen studie (47) sammenlignet effekt av triazolam (0,25, 0,5 og 1 mg/70 kg), flunitrazepam (2, 4 og 8 mg/70 kg) og placebo hos personer med tidligere rusmiddel erfaring (n=14). Begge medikamenter ga doserelatert effekt med hensyn til psykomotoriske og

kognitive funksjoner. Virkningen av flunitrazepam startet tidligere (30 minutter kontra 1 time) og hadde lengre varighet (7-8 versus 4-5 timer) enn triazolam.

En annen studie av de samme forfatterne viste at både triazolam (1 og 2 mg/70 kg) og flunitrazepam (6 mg/70 kg) ga signifikant redusert psykomotorisk funksjon sammenlignet med placebo (48). Det var kun ni pasienter inkludert i denne studien.

En studie evaluerte effekt av triazolam (0,25, 0,5, og 0,75 mg) og zaleplon (25, 50 og 75 mg) hos personer med tidligere rusmiddel erfaring (n=14) (51). Medikamentene ga like effekter og de testede psykomotoriske funksjoner ble signifikant redusert med høyeste dose av hvert medikament.

#### *Oppsummert:*

- Flunitrazepam (2 og 4 mg) og triazolam (0,5 og 0,75 mg) forårsaket en svekket psykomotorisk funksjon, som ikke ble funnet med flunitrazepam (1 mg)
- Flunitrazepams virkning startet tidligere og varte lengre enn virkningen av triazolam

#### *Andre intervensjoner*

Curran og medarbeidere (53) randomiserte pasienter  $\geq 65$  år til to intervensjonsgrupper. En gruppe startet nedtrapping av benzodiazepinbruk fra studiens første uke, mens den andre gruppen ble gitt vanlig benzodiazepindose i 12 uker for deretter å starte nedtrapping. Begge grupper utførte nedtrapping over en åtte ukers periode. Kontrollgruppe var pasienter som fortsatte med benzodiazepiner. Ved studiestart brukte pasientene ulike benzodiazepiner (temazepam, nitrazepam, lorazepam), og under studieperioden ble benzodiazepinbruk målt i diazepam-ekvivalenter. Det var liten forskjell mellom de to intervensjonsgruppene, men sammenlignet med kontrollgruppen viste intervensjonsgruppene en signifikant forbedring av prestasjonen på flere kognitive /psykomotoriske oppgaver etter 24 og 52 uker.

#### *Oppsummert:*

- Nedtrapping av benzodiazepinbruk ga signifikant bedre psykomotorisk funksjon sammenlignet med kontrollgruppen som fortsatte med benzodiazepiner

#### *Hovedkonklusjoner om emnet psykomotorisk funksjon og kognisjon:*

- Diazepam og lorazepam viste lik effekt på ulike psykomotoriske og kognitive funksjoner
- Diazepam og oxazepam viste lik effekt på ulike psykomotoriske og kognitive funksjoner, men oxazepam utviklet mer toleranse enn diazepam
- Alprazolam ga en mer svekket psykomotorisk adferd enn tandospirone
- Flunitrazepam (2 og 4 mg) og triazolam (0,5 og 0,75 mg) forårsaket en svekket psykomotorisk funksjon, som ikke ble funnet med flunitrazepam (1 mg)
- Flunitrazepams virkning startet tidligere og varte lengre enn virkningen av triazolam

- Nedtrapping av benzodiazepinbruk ga en signifikant bedring av psykomotorisk funksjon sammenlignet med kontrollgruppen som fortsatte med benzodiazepiner

### Effekt på generell helse/sosiale forhold

Det ble funnet én randomisert kontrollert studie om dette emnet med høy intern validitet

Tabell 3.3. Inkluderte studier på generell helse/sosiale forhold

Studie	Intervensjon	Måling av endepunkt	Oppfølgingstid	Studievaliditet
<b>Griffiths RR et al. 1983 (54)</b>	Diazepam Pentobarbital Placebo	Spørreskjema vedrørende: Subjektive effekter Observerte effekter	5 dager	Høy

En studie undersøkte effekter av å gi høye doser med diazepam (50 og 100 mg) og pentobarbital (200 og 400 mg) i fem påfølgende dager til 12 personer med tidligere rusmiddel-erfaring (54). Diazepam ga, basert på personalets vurdering, en doserelatert reduksjon av sinnsstemning og sosial interaksjon og økt skår av individenes fiendtlighet, misnøye og uvanlig adferd. Etter utvaskingsperioden med placebo var symptomene etter bruk av diazepam fortsatt til stede, men dette var ikke tilfelle for pentobarbital.

*Hovedkonklusjoner om emnet generell helse/sosiale forhold:*

- Diazepam ga en doserelatert reduksjon av sinnsstemning og sosial interaksjon og økt skår av fiendtlighet, klager og uvanlig adferd

### Effekter på død/overdose/trafikkulykker

Det ble funnet fire studier om dette emnet: to av høy intern validitet og to av moderat intern validitet. Her ble det søkt etter studier med alle typer studiedesign. Alle fire studier var retrospektive og var av lav til moderat kvalitet, mens den interne validiteten var høy for to av studiene og moderat for de to andre studiene.

Tabell 3.4. Inkluderte studier av død/overdose/trafikkulykker

Studie	Intervensjon	Populasjon	Studievaliditet
<b>Dietze P et al. 2005 (55)</b>	Undersøkte på: Alkohol Benzodiazepiner	Spørreundersøkelse etter ikke-fatale overdoser	Moderat
<b>Drummer OH et al. 2004 (56)</b>	Undersøkte på: Alkohol Opiater Benzodiazepiner	Blodprøver fra døde bilførere	Høy
<b>Koski A et al.</b>	Undersøkte på:	Blodprøver fra perso-	Høy

<b>2002 (57)</b>	Alkohol Benzodiazepiner	ner hvor dødsfall er diagnostisert som død ved alko- hol/medikament for- giftning	
<b>Longo MC et al. 2000 (58)</b>	Undersøkte på: Alkohol Cannabis (THC) Benzodiazepiner	Blodprøver fra skadede bilførere	Moderat

### Overdoser

En spørreundersøkelse ble utført blant personer som hadde vært igjennom en ikke-dødelig overdose (55). Adferdsrisiko de siste 12 timer før overdosen (risikoperioden) ble sammenlignet med adferdsrisiko de siste 12 timer før en valgt heroininjeksjon som ikke førte til overdose. Det var totalt 155 deltagere inkludert i studien. Sjanse for overdose i risikoperioden var relatert til bruk av benzodiazepiner (OR 28, 95 % KI, 3,81-205,8) og alkohol (OR 2,9, 95 % KI, 1,3-6,4).

Koski og medarbeidere (57) analyserte blodprøver fra personer hvor dødsfall var diagnostisert som død ved alkohol eller annet rusmiddel. Studien inkluderte 808 tilfeller og involverte alkohol alene, alkohol kombinert med temazepam eller alkohol kombinert med diazepam, klordiazepoxid eller nordiazepam. Median konsentrasjon av etanol i blodet var 3,3 ‰ i tilfeller hvor det kun ble funnet etanol, og 3,5 ‰ når diazepam også var tilstedet. I tilfeller hvor temazepam ble funnet i blodet var konsentrasjonen av etanol signifikant lavere, kun 2,5 ‰. Median konsentrasjon av etanol var 2,2 ‰ i tilfeller med høy konsentrasjon (>0,9 mg/l) av temazepam og 2,7 ‰ i tilfeller med terapeutisk ( $\leq$  0,9 mg/l) konsentrasjon. Forfatterne konkluderte at temazepam økte alkoholtoksisiteten.

### Trafikkulykker

En kasus-kontrollstudie ble utført ved å analysere blodprøver fra 3398 bilførere (1694 kasus og 1704 kontroller) som døde i trafikkulykker i Australia (56). Konsentrasjon av medikamenter og alkohol ble kartlagt for å vurdere sannsynligheten for at bilførerne var skyld i ulykken. Det ble funnet en ikke-signifikant, svak sammenheng mellom inntak av opiater og/eller benzodiazepiner - og skyld (OR for benzodiazepiner: 1,27; 95 % KI, 0,5-3,3).

I studien til Longo og medarbeidere (58) ble blodprøver fra 2500 skadede bilførere analysert. Bilførere som testet positivt for alkohol eller benzodiazepiner, samt for alkohol og TCH (tetrahydrocannabinol) i kombinasjon eller alkohol og benzodiazepiner i kombinasjon var signifikant mer sannsynlig skyld i ulykken sammenlignet med kontrollgruppen som var medikamentfri. Hos bilførere hvor blodprøven inneholdt terapeutiske doser eller høyere med benzodiazepiner, var det en signifikant økning i skyld i ulykken ( $p < 0,05$ ).

### Hovedkonklusjoner om emnet død/overdoser/trafikkulykker:

- Økt risiko for overdoser var relatert til bruk av benzodiazepiner (OR 28, 95 % KI, 3,81-205,8) og alkohol (OR 2,9, 95 % KI, 1,3-6,4)
- Temazepam ga økt alkoholtoksisitet

- Blodprøver fra døde bilførere viste en ikke-signifikant, svak assosiasjon av opiat og/eller benzodiazepiner med skyld
- Bilførere som testet positivt for alkohol og benzodiazepiner, både alene og i kombinasjon, var oftere skyld i ulykken sammenlignet med kontrollgruppen som var medikamentfri

---

## KUNNSKAPSGRUNNLAGET FOR AVVENNING FRA BENZODIAZEPIN-AVHENGIGHET

---

Det ble funnet 13 studier om dette emnet. Seks av studiene hadde høy intern validitet, mens syv hadde moderat intern validitet. Alle 13 studiene som tilfredstilte inklusjonskriteriene på dette emnet involverte kroniske brukere av benzodiazepiner. Tabell 3.5 gir en oversikt over de inkluderte studiene med hensyn til intervensjon, endepunkt og studiekvalitet.

Publikasjoner om kroniske brukere av benzodiazepiner er studier utført i allmennpraksis på personer som har tatt terapeutiske doser med medikamenter over lengre tid med indikasjoner som f. eks. søvnforstyrrelser og angst.

Det var ingen studier om avvenning hos rusmisbrukere.

**Tabell 3.5. Inkluderte studier om avvenning fra benzodiazepin-avhengighet**

Studie	Intervensjon	Endepunkt	Oppfølgingstid	Studievaliditet
<b>Ashton CH et al. 1990 (59)</b>	Overføring til diazepam (uke 1-4) Diazepam + buspiron eller placebo (uke 5-8) Nedtrapping av diazepam (uke 9-12)	Abstinenser Psykiatriske symptomer Diazepam i plasma Bli i behandling	20 uker	Moderat
<b>Bashir K et al. 1994 (60)</b>	Rådgiving, brosjyre Vanlig behandling	Benzodiazepinbruk Antall konsultasjoner	24 uker	Moderat
<b>Busto U et al. 1986 (61)</b>	Overføring til diazepam Diazepam (nedtrapping) Placebo  Oppfølging av psykolog for kognitiv adferdsterapi	Abstinens Angst, anfall Compliance	6 uker	Høy
<b>Cappell H et al. 1987 (62)</b>	Overføring til diazepam Diazepam (nedtrapping) Placebo  Oppfølging av psykolog for å meste abstinens-	Benzodiazepinbruk Adferd, fysiske målinger Plasmånivå av benzodiazepiner	8 uker	Høy

	symptomer			
<b>Curran HV et al. 2003 (53)</b>	Deltagerne brukte ulike benzodiazepiner. Nedtrapping over 8 uker fra dag 1 Nedtrapping over 8 uker med start etter 12 uker Fortsatt benzodiazepinbruk	Kognitiv funksjon Livskvalitet Søvn, humør	52 uker	Moderat
<b>Elliott L et al. 2005 (63)</b>	Kompetansetrening, reinforcement Først kompetansetrening så kun rådgivning	Benzodiazepinbruk Abstinenser Angst, depresjon	24 uker	Høy
<b>Elsesser K. et al., 1996 (64)</b>	"Compliance"-trening Angsttrening	Benzodiazepinbruk Angst, depresjon	24 uker	Moderat
<b>Gerra G et al., 1993 (65)</b>	Flunitrazepam (nedtrap.) + flumazenil Flunitrazepam (nedtrap.) + placebo Lormetazepam (nedtrap.) + flumazenil Lormetazepam (nedtrap.) + placebo	Abstinens Depresjon Blodtrykk, hjerterytme	7 dager	Moderat
<b>Gerra G et al., 2002 (66)</b>	Oxazepam (nedtrapping) + flumazenil Oxazepam (nedtrapping) + placebo Placebo	Subjektive symptomer Objektive symptomer Balanse Kardiovaskulære mål Intenst behov (craving)	30 dager	Moderat
<b>Hayward P et al. 1996 (67)</b>	Overføring til diazepam Brukere og ikke-brukere av diazepam fordelt til Diazepam Placebo	Abstinens Angst	4 uker	Høy
<b>Lader M et al. 1993 (68)</b>	Benzodiazepin (nedtrapping) + alpidem Benzodiazepin (nedtrapping) + placebo	Bruk av beroligende middel/angst	10 uker	Høy
<b>Morin CM et al. 2004 (69)</b>	Styrt avvenning Kognitiv adferdsterapi Styrt avvenning samt kognitiv adferdsterapi	Benzodiazepinbruk Søvnparametre Angst, depresjon	52 uker	Moderat
<b>Morton S et al. 1995 (70)</b>	Avvenning fra ulike benzodiazepiner: Benzodiazepin (nedtrapping) + buspiron Benzodiazepin (nedtrapping) + placebo	Abstinens Subjektive mål Objektive mål Bli i behandling	20 uker	Høy



## Effekt av et preparat sammenlignet med et annet

### *Nedtrapping fra ulike benzodiazepiner*

I en randomisert kontrollert studie (61) ble pasientene (40 pasienter; 20 av hvert kjønn) overført til diazepam eller placebo, for deretter å få avtagende dose med diazepam over en 8-ukers periode. Mediantid til "noncompliance" var 28,7 dager for diazepam- og 7,5 dager for placebogruppen (forskjell mellom gruppene,  $p < 0,01$ ). Pasienter som hadde brukt korttidsvirkende benzodiazepiner (lorazepam, oxazepam) før overføring til diazepam fikk abstinensreaksjoner dagen etter opphør av medikamentbruk, mens de som hadde brukt langtidsvirkende benzodiazepiner (diazepam, flurazepam) fikk abstinensreaksjoner 3-8 dager senere. I både placebo- og diazepam-gruppene forsvant symptomene gradvis over en fire ukers periode. Gjennomsnittlig reduksjon for pasienter som fikk diazepam var 3,5 mg per uke.

Pasienter (62 pasienter; hvorav 50 kvinner) med agorafobi ble randomisert til diazepam eller placebo (67). Studien inkluderte både kroniske brukere av benzodiazepin og ikke-brukere. Ved studiestart rapporterte benzodiazepinbrukerne om et gjennomsnittlig inntak på 5,5 mg/dag ( $\pm 3,1$ ) av diazepam eller ekvivalent medikament. Ved studiestart rapporterte både kroniske brukere og ikke-brukere om ulike symptomer (angst, depresjon, smerte, mangel på energi, svekket hukommelse og konsentrasjonsvansker). Etter fire uker rapporterte kroniske brukere som fikk placebo signifikant høyere nivå av slike symptomer sammenlignet med kroniske brukere som fikk diazepam eller ikke-brukere ( $p < 0,05$ ). Multippel regresjon antydte at økningen i symptomer var assosiert med økt angst, som var høyere i avvenningsgruppen enn de andre tre gruppene.

En studie (62) randomiserte pasientene til nedtrapping (gradvis over 8 uker) fra benzodiazepin i tillegg til at alle fikk adferdsterapi med vekt på strategier for å mestre abstinensreaksjoner. Ved studiestart rapporterte pasientene om et gjennomsnittlig inntak på 15 mg/dag av diazepam eller ekvivalent medikament. En gruppe på 23 deltagere fikk nedtrappende dose med diazepam, mens en annen gruppe på 19 deltagere ble overført til placebo. Det ble funnet signifikant høyere nivå av supplerende medikament i plasma hos placebogruppen sammenlignet med diazepamgruppen (84 % versus 33 %,  $p < 0,01$ ). Dette ble bekreftet ved selvrapportering.

Curran og medarbeidere (53) randomiserte pasienter  $\geq 65$  år til to intervensjonsgrupper. Ved studiestart rapporterte benzodiazepinbrukerne om et gjennomsnittlig inntak på 12 mg ( $\pm 5$ ) av diazepam eller ekvivalent medikament. En gruppe startet nedtrapping av benzodiazepinbruk fra studiens første uke, mens den andre gruppen ble gitt vanlig benzodiazepindose i 12 uker for deretter å starte nedtrapping. Nedtrappingen gikk over 8 uker. Kontrollgruppe var pasienter som fortsatte med benzodiazepiner. Ved studiestart brukte pasientene ulike benzodiazepiner (temazepam, nitrazepam, lorazepam), og under studieperioden ble benzodiazepinbruk målt i diazepam ekvivalenter. Etter seks måneder var 83/104 (80 %) i intervensjonsgruppene medikamentfrie. Ingen forskjeller ble funnet mellom gruppene med hensyn til søvn eller abstinenssymptomer.

*Oppsummert:*

- Personer som brukte langtidsvirkende benzodiazepiner (diazepam, flurazepam) fikk abstinensreaksjoner 3-8 dager senere enn de som brukte korttidsvirkende benzodiazepiner (lorazepam, oxazepam)
- Et signifikant høyere nivå av supplerende medikament ble funnet i plasma hos personer som trappet ned benzodiazepinbruk ved bruk av placebo sammenlignet med de som trappet ned ved bruk av diazepam (84 % versus 33 %,  $p < 0,01$ )
- Etter seks måneder med nedtrapping fra temazepam, nitrazepam eller lorazepam var 80 % av deltagerne medikamentfrie
- Pasienter med agorafobi, som var kroniske brukere av benzodiazepiner, rapporterte om signifikant høyere nivå av abstinenssymptomer når de ble randomisert til placebo sammenlignet med til diazepam

#### *Bruk av alpidem ved nedtrapping fra benzodiazepiner*

En randomisert kontrollert studie (68) sammenlignet effekt av alpidem og placebo med hensyn til lindring av abstinenssymptomer etter nedtrapping av benzodiazepinbruk. I intervensjonsgruppen lyktes 4/13 pasienter å bli medikamentfrie sammenlignet med 9/12 pasienter i kontrollgruppen. Det ble rapportert økt forekomst av angst og andre symptomer hos pasienter på alpidem, men ikke hos kontrollpasientene.

#### *Oppsummert:*

- Nedtrapping av benzodiazepinbruk ved hjelp av alpidem var mindre effektivt enn bruk av placebo, og førte til økt forekomst av angst og andre symptomer hos pasientene

#### *Bruk av flumazenil ved nedtrapping fra benzodiazepiner*

Flumazenil ble brukt i etterbehandling av abstinenser hos pasienter ( $n=36$ ; 13 kvinner og 23 menn) som hadde gjennomgått rask avvenning fra enten flunitrazepam (10-12 mg/dag) eller lormetazepam (8-10 mg/dag) (65). I løpet av de tre første dagene viste pasientene som fikk placebo en signifikant økning i gjennomsnittlig abstinensskåre, mens pasientene som fikk flumazenil ikke hadde en slik økning (forskjell mellom gruppene,  $p \leq 0,001$ ). Tre pasienter i kontrollgruppen (en fra flunitrazepam- og to fra lormetazepamgruppen) hadde behov for diazepam 72 timer etter avvenning. Ingen bivirkninger ble funnet etter behandling med flumazenil.

I en annen studie fra de samme forfatterne ble pasienter ( $n=50$ ) som skulle avslutte bruk av benzodiazepiner randomisert enten til nedtrapping med oxazepam, nedtrapping med oxazepam kombinert med intravenøs flumazenil eller placebo (66). Flumazenil i kombinasjon med oxazepam reverserte umiddelbart benzodiazepiners effekt på balansen (målt ved evne til å stå på en fot med lukkede øyne og armene utstrakt til siden i skulderhøyde) og førte til signifikant reduserte abstinenssymptomer sammenlignet med bruk av kun oxazepam eller placebo ( $p < 0,05$ ). Effekten ble målt både ved egenrapportering og når observatører vurderte plagene (med abstinensskalaer). I løpet av nedtrappingstiden rapporterte pasientene som fikk oxazepam om flere symptomer (fiendtlighet, negativisme, rastløshet, frustrasjon) som ikke ble rapportert hos de som fikk flumazenil i tillegg. Det var signifikant færre pasienter som fikk tilbakefall etter 15, 23 og 30 dager ved bruk av flumazenil kombinert med oxazepam enn etter kun oxazepam nedtrapping ( $p < 0,05$ ).

#### *Oppsummert:*

- Pasienter som fikk flumazenil som behandling av abstinenser hadde en signifikant reduksjon i gjennomsnittlig abstinensskåre sammenlignet med pasienter som fikk placebo
- Bruk av flumazenil kombinert med oxazepam ved nedtrapping fra benzodiazepinbruk ga signifikant færre pasienter med tilbakefall enn ved bruk av oxazepam alene

#### *Bruk av buspiron ved nedtrapping fra benzodiazepiner*

Ashton og medarbeidere (59) studerte effekt av buspiron ved avvenning fra diazepam/nordiazepam. Medikamentet ble gitt fire uker før, under og etter avvenning. Buspiron viste ingen effekt på abstinenser, og det var høyere frafall av pasienter som fikk buspiron (7/11) enn placebo (1/12). Diazepamdose samt nivå av medikament i plasma var signifikant høyere i buspirongruppen ved studiestart.

Morton and Lader (70) randomiserte pasienter til behandling med buspiron eller placebo i fire uker, før en seks ukers nedtrapping av benzodiazepiner. I begge grupper lyktes 6/12 (50 %) av pasientene med nedtrappingen. Pasienter behandlet med buspiron hadde mindre angst enn kontrollgruppen. Mengde benzodiazepinbruk på forhånd predikerte utfallet.

#### *Oppsummert:*

- En studie viste ingen effekt av buspiron brukt ved avvenning fra diazepam/nordiazepam, mens en studie viste mindre angst hos pasienter som fikk buspiron

#### *Andre strategier ved nedtrapping fra benzodiazepiner*

Effekt av mestringsprogrammer, blant annet for angst, ble undersøkt hos pasienter som trappet ned bruken av benzodiazepiner (12 ulike benzodiazepiner ble brukt) (64). Pasientene (n=19; hvorav 7 kvinner og 12 menn) fikk ni ukentlige behandlingssesjoner og ble undersøkt annenhver uke. Mestringsprogram for "complaints" var bedre enn mestringsprogram for angst med hensyn til hyppighet av abstinens, antall rapporterte alvorlige abstinenssymptomer, depresjon og angst. Ved oppfølging etter seks måneder var det ingen forskjell mellom gruppene med hensyn til hyppighet av abstinenser.

Pasienter som var pålagt reduksjon av foreskrevet diazepam ble randomisert enten til en utvidet intervensjon bestående av kompetansetrening og adferdsforsterkning eller til en begrenset intervensjon bestående av kompetansetrening i starten og deretter rådgivning (63). Pasienter som fikk utvidet intervensjon reduserte daglig diazepamdose fra gjennomsnittlig 27,8 mg til 19,9 mg etter seks måneder (5,3 % per måned) sammenlignet med 29,8 mg til 17,6 mg etter seks måneder (7,5 % per måned) blant pasienter i den begrensede intervensjonsgruppen. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene. Det var 75 % i hver gruppe som fullførte behandlingen. Den utvidede intervensjonsgruppen rapporterte en statistisk og klinisk større reduksjon i gjennomsnittlig HADS ("Hospital Anxiety and Depression Scale") depresjonsskår (10,6 ved start og 7,7 ved oppfølging), sammenlignet med den begrensede intervensjonsgruppen (8,9 ved start og 11,2 ved oppfølging).

En studie (60) randomiserte pasienter til en intervensjonsgruppe (kort rådgivning samt utdeling av en selvlæringsbok) og til en kontrollgruppe (ingen behandling). Ved studiestart brukte pasientene ulike benzodiazepiner (diazepam, nitrazepam, temazepam, lorazepam, oxazepam, triazolam), og under studieperioden ble benzodiazepinbruk målt i diazepam-ekvivalenter. I intervensjonsgruppen hadde 9/50 pasienter redusert bruken av benzodiazepiner sammenlignet med 3/55 pasienter i kontrollgruppen (18 % versus 5 %, 95 % KI, 0,3 % - 25 %,  $p < 0,05$ ). Ved studieslutt rapporterte 20/46 (43 %) pasienter i intervensjonsgruppen om redusert inntak av benzodiazepiner sammenlignet med 11/44 (25 %) pasienter i kontrollgruppen (ikke signifikant forskjell).

Effekt av styrt nedtrapping og kognitiv adferdsterapi, både hver for seg og i kombinasjon, ble evaluert med hensyn til benzodiazepinbruk hos pasienter over 55 år (69). Begge intervensjoner kombinert ga flere medikamentfrie pasienter sammenlignet med de som kun fikk styrt nedtrapping eller kognitiv adferdsterapi (85 % versus 48 % og 54 %). Medikamentreduksjonen ble vedlikeholdt opp til 12 måneders oppfølging. Ingen signifikante abstinenssymptomer eller bivirkninger ble observert. Pasientene brukte flere ulike benzodiazepiner og det skilles ikke mellom disse i studien.

#### *Oppsummert:*

- Mestringsprogram for "complaints" var bedre enn mestringsprogram for angst med hensyn til hyppighet av abstinens, antall rapporterte alvorlige abstinenssymptomer, depresjon og angst
- Ingen statistisk forskjell mellom grupper som fikk utvidet intervensjon (kompetansetrening og adferdsforsterkning) og begrenset intervensjon (kompetansetrening og rådgivning)
- Styrt nedtrapping og kognitiv adferdsterapi kombinert ga flere medikamentfrie pasienter sammenlignet med intervensjonene hver for seg

#### *Hovedkonklusjoner om emnet avvenning fra benzodiazepinavhengighet:*

- Kunnskapsgrunnlaget for avvenning fra benzodiazepin hos rusmisbrukere mangler. Studiene gjelder personer med langtidsbruk uten rusanamnese
- Langtidsvirkende benzodiazepiner (diazepam, flurazepam) ga abstinensreaksjoner 3-8 dager senere enn korttidsvirkende benzodiazepiner (lorazepam, oxazepam)
- Et signifikant høyere nivå av supplerende medikament ble funnet i plasma hos personer som trappet ned benzodiazepinbruk ved bruk av placebo sammenlignet med de som trappet ned ved bruk av diazepam (84 % versus 33 %,  $p < 0,01$ )
- Pasienter med agorafobi, som er kroniske brukere av benzodiazepiner, rapporterte om signifikant høyere nivå av abstinenssymptomer når de ble randomisert til placebo sammenlignet med til diazepam
- Nedtrapping av benzodiazepinbruk ved hjelp av alpidem var mindre effektivt enn bruk av placebo, og førte til økt forekomst av angst og andre symptomer hos pasientene
- Behandling av abstinenser med flumazenil ga en signifikant reduksjon i gjennomsnittlig abstinensskår sammenlignet med placebo
- Bruk av flumazenil kombinert med oxazepam ved nedtrapping fra benzodiazepinbruk ga signifikant færre pasienter med tilbakefall enn ved bruk av oxazepam alene

- En studie viste ingen effekt av buspiron brukt ved avvenning fra diazepam/nordiazepam, mens en studie viste mindre angst hos pasienter som fikk buspiron

---

## KUNNSKAPSGRUNNLAGET OM EFFEKT AV RASK ELLER LANGSOM AVVENNING

---

Det ble kun funnet én studie om dette emnet, en studie som var av moderat intern validitet

**Tabell 3.6. Inkluderte studier på effekt av rask eller langsom avvenning**

Studie	Intervensjon	Måling av endepunkt	Oppfølgingstid	Studievaliditet
<b>Cantopher T et al. 1990 (71)</b>	Diazepam (sakte avvenning), propranolol placebo Diazepam (rask avvenning), propranolol	Angst VAS Sykdomsgrad Bruk av andre medikamenter, alkohol, nikotin Blodtrykk, puls	27 uker	Moderat

En studie (71) randomiserte pasienter på diazepam (n=31) til rask avvenning med propranolol eller langsom avvenning over 10 uker. Ved studiestart rapporterte pasientene om et gjennomsnittlig inntak på 20 mg ( $\pm$  8) av diazepam eller ekvivalent medikament. I gruppen med rask avvenning ble 4/15 medikamentfrie, sammenlignet med 11/16 i gruppen med langsom avvenning (forskjell på 42,1 %, 95 % KI, 7,7-74,6 %,  $p = 0,019$ ). Abstinensreaksjoner ble rapportert hos 81 % av pasientene, og rask avvenning ga alvorligere symptomer. Alle pasienter som fullførte forble medikamentfrie ved 6-måneders oppfølging.

*Hovedkonklusjoner på emnet effekt av rask eller langsom avvenning:*

- Rask avvenning med propranolol ga færre medikamentfrie pasienter og alvorligere symptomer enn langsom avvenning hos personer med langtids lavdosebruk

---

## KUNNSKAPSGRUNNLAGET FOR FORSINKETE (SENE) ABSTINENSREAKSJONER

---

Ingen studier ble funnet om dette emnet.

## HVA ER KUNNSKAPSGRUNNLAGET FOR DE ULIKE PREPARATER VED BEHANDLING AV ALKOHOLABSTINENS OG ABSTINENS VED BLANDINGSMISBRUK

Om dette emnet ble det søkt etter sekundærlitteratur i tillegg til primærstudier publisert i etterkant av sekundærstudiene. Det ble funnet en Cochrane-oversikt og fem primærstudier publisert etter 2004 på dette emnet.

Tabell 3.7. Inkluderte studier om alkoholavhengighet

Studie	Intervensjon	Måling av endepunkt	Oppfølgingstid	Studievaliditet
<b>Sekundærstudier:</b>				
<b>Ntais C et al. 2005 (72)</b> Systematisk oversikt	Ulike intervensjoner. Inkluderte 57 RCT	Alkoholavvenning		
<b>Primærstudier:</b>				
<b>Day E et al. 2004 (73)</b>	Diazepam Klordiazepoxid	Medikamentbruk Varighet av avveningsperiode Bivirkninger Pasienttilfredshet	4 mnd	Moderat
<b>Dobrydnjov I et al. 2004 (74)</b>	Diazepam Klonidin og placebo Klonidin		72 timer	Høy
<b>D'Onofrio G et al. 1999 (75)</b>	Lorazepam Placebo	Effekt på epilepsianfall	21 mnd	Høy
<b>Favre J-D et al. 2005 (76)</b>	Cyamemazine Diazepam		3 mnd	Høy
<b>Sellers et al. 2003 (77)</b>	Flunitrazepam, klonidin, haloperidol intravenøst Flunitrazepam, klonidin, haloperidol som bolus	Abstinens Medikamentbehov Varighet av opphold ved intensivavdeling	24 timer	Moderat

### Sekundærlitteratur:

Det ble identifisert en systematisk oversikt (72) som evaluerte effekt og sikkerhet ved bruk av benzodiazepiner som behandling ved alkoholavvenning. Oversikten har inkludert studier publisert frem til høsten 2004 og omfattet 57 randomiserte kontrollerte studier med til sammen 4051 pasienter. Det var stor variasjon med hensyn til utfallsmål og måleskalaer brukt i de ulike inkluderte studier, og det skilles ikke mellom de ulike benzodiazepinene når dataene presenteres.

### Benzodiazepin versus placebo

Tre studier med til sammen 112 deltagere fant ikke effekt av benzodiazepiner med hensyn til terapeutisk suksess (definert som fravær av abstinenser) (RR=1,40; 95 % KI 0,87-2,27; p = 0,17) sammenlignet med placebo.

Tre studier med til sammen 324 deltagere viste en signifikant effekt av benzodiazepiner med hensyn til krampeanfoll (RR=0,16; 95 % KI 0,04-0,69; p = 0,01) sammenlignet med placebo.

Kun to av studiene rapporterte data om bivirkninger. Ingen deltagere som fikk benzodiazepiner avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger.

### **Benzodiazepin versus annet medikament**

Åtte studier med til sammen 384 deltagere fant ingen forskjell mellom benzodiazepiner og andre medikamenter (for eksempel klonidin) med hensyn til terapeutisk suksess (fravær av abstinenser).

Elleve studier med til sammen 1139 deltagere fant en ikke-signifikant effekt av benzodiazepiner med hensyn til krampeanfoll (RR=0,54; 95 % KI, 0,21-1,42, p=0,21). Det var ingen forskjell mellom benzodiazepiner og karbamazepin.

Forandring i CIWA-Ar ("Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol") skårer ved behandlingsslutt var lik for benzodiazepiner og andre medikamenter, selv om noen små studier viste isolerte signifikante forskjeller for andre, mindre vanlig, brukte skalaer.

Femten studier med til sammen 717 deltagere viste at de som fikk benzodiazepiner hadde noe høyere forekomst av bivirkninger (tretthet, svimmelhet, mareritt, delir, kvalme, kløe, dobbeltsyn).

### **Primærstudier**

Det ble funnet fem primærstudier om dette emnet som ikke var inkludert i Cochrane-oversikten beskrevet over (72). Tre studier var av høy kvalitet (74-76) og to av moderat kvalitet (73;77).

Day og medarbeidere (73) har utført en pilotstudie (n = 23) hvor intervensjonsgruppen ble vurdert hvert 90. minutt ved bruk av CIWA-Ar. Pasienter som skåret  $\geq 11$  fikk 20 mg diazepam, mens de som skåret  $\leq 10$  ikke fikk noen behandling. Kontrollgruppen fikk nedtrappende doser av klordiazepoxid over 10 dager. Gjennomsnittlig lengde på avveningsperioden (definert på basis av medikamentinntak) var 8,2 timer i intervensjonsgruppen og 242 timer i kontrollgruppen (p < 0,001). Det ble ikke funnet noen statistisk signifikant forskjell i alvorlighetsgrad av abstinenssymptomer mellom de to gruppene. Intervensjonsgruppen rapporterte lavere medianverdi av bivirkninger enn kontrollgruppen, men det var ingen statistisk signifikant forskjell (14,0 versus 29,5, p = 0,267). Alle inkluderte pasienter fullførte behandlingen.

Favre og medarbeidere (76) sammenlignet effekt av diazepam og cyamemazine (phenothiazine derivat) med hensyn til effekt og toleranse hos alkoholavhengige pasienter (n=87) under avvenning. Åtte timer etter første behandling ble terapeutisk suksess (CIWA-Ar skåre < 5) oppnådd hos 32/44 (72,7 %) ITT pasienter i diazepamgruppen sammenlignet med 32/43 (74,4 %) pasienter i gruppen som fikk cyamemazine. Medikamentene var like med hensyn til bivirkninger (tretthet, svimmelhet, forvirring, hodepine, kløe, diare). En pasient på diazepam (2,3 %) og fire pasienter på cyamemazine (9,1 %) fikk alvorlige abstinensreaksjoner (mareritt, forvirring, delir, kraftig epileptisk anfall, alvorlig angst).

Dobrydnjov og medarbeidere (74) evaluerte effekt av klonidin som supplement til spinalanestesi hos pasienter med risiko for postoperative alkoholabstinenser. Pasientene ble randomisert til diazepam, intratekal klonidin eller oral klonidin. I diazepamgruppen rapporterte 12/15 abstinenssymptomer sammenlignet med 2/15 som fikk intratekal og 1/15 som fikk oral klonidin. Gjennomsnittlig CIWA-Ar var 12 i diazepam gruppen sammenlignet med én i gruppene som fikk klonidin. To pasienter i diazepamgruppen fikk alvorlig delir.

En studie (75) inkluderte kroniske alkoholikere (> 21 års misbruk) innlagt på akuttmottak etter et bevitnet epileptisk anfall. Pasientene ble randomisert til intervensjonsgruppe (lorazepam) eller kontrollgruppe (placebo), og observert i seks timer for å se om de fikk et nytt epileptisk anfall. I intervensjonsgruppen fikk 3/100 (3 %) pasienter et nytt anfall sammenlignet med 21/86 (24 %) pasienter i kontrollgruppen (OR for tilbakefall ved bruk av placebo 10,4; 95 % KI 3,6-30,2;  $p < 0,001$ ). I kontrollgruppen ble 42 % innlagt på sykehuset sammenlignet med 29 % i intervensjonsgruppen (OR for innleggelse på sykehus ved bruk av placebo 2,1; 95 % KI 1,1-4,0;  $p = 0,02$ ). Syv pasienter i kontrollgruppen og én i intervensjonsgruppen ble transportert til et akuttmottak med et nytt anfall innen 48 timer etter utskrivning.

Sellers og medarbeidere (77) inkluderte pasienter (n=44) som utviklet abstinenssymptomer etter innleggelse på en intensivavdeling. Pasientene ble randomisert til enten å få intravenøs behandling (flunitrazepam, klonidin og haloperidol) som kontinuerlig tilførsel eller som bolus justert som respons på utvikling av abstinenssymptomer. Abstinenssymptomene var like for de to gruppene ved oppstart men ble signifikant forverret over tid i gruppen som fikk kontinuerlig medikamenttilførsel. Denne gruppen hadde behov for høyere doser med medikamenter.

#### *Oppsummert:*

- Diazepam var bedre enn placebo men ikke bedre enn antiepileptika (karbamazepin) i forhold til krampeforebygging
- Diazepam ga flere abstinenssymptomer og høyere CIWA-Ar skåre enn bruk av klonidin



- Sammenligning av diazepam og cyamemazine viste lik terapeutisk effekt, men noe mindre alvorlige bivirkninger ved bruk av diazepam
- Pasienter gitt oxcarbazepine rapporterte signifikant færre abstinenssymptomer og følte mindre "sug etter alkohol" sammenlignet med pasienter gitt karbamazepin
- Intravenøs behandling (flunitrazepam, klonidin og haloperidol) som kontinuerlig tilførsel ga flere abstinenssymptomer enn når gitt som bolus

*Hovedkonklusjoner:*

- Diazepam ga bedre effekt sammenlignet med placebo som symptomlindrende middel og som krampeforebyggende middel ved alkoholavvenning
- Det ble ikke funnet dokumentasjon som viste bedre effekt av benzodiazepiner fremfor andre midler for symptomlindring eller krampeforebygging ved alkoholavvenning

---

**KUNNSKAPSGRUNNLAGET OM BRUK AV BENZODIAZEPINER TIL PASIENTER UNDER MEDIKAMENTELL BEHANDLING AV OPIOID AVHENGIGHET**

---

Det ble kun funnet to studier som tilfredstilte inklusjonskriteriene på dette emnet. Én studie var av høy intern validitet, og én av moderat intern validitet.

**Tabell 3.8. Inkluderte studier om medikamentell behandling av opioid avhengighet**

Studie	Intervensjon	Endepunkt	Oppfølgingstid	Studievaliditet
<b>Paetzol et al. 2000 (78)</b>	Buprenorfin Karbamazepin Oxazepam	Abstinens	21 dager	Moderat
<b>Stella L et al. 2005 (79)</b>	Naltrexon Naltrexon + prazepam	Tilbakefall	6 mnd	Høy

Paetzol og medarbeidere (78) undersøkte effekter av buprenorfin, karbamazepin og oxazepam ved avvenning fra heroin eller metadon. Det var signifikant mindre abstinenssymptomer, angst og depresjon hos pasienter som fikk buprenorfin i kombinasjon med karbamazepin sammenlignet med de som fikk oxazepam i kombinasjon med karbamazepin. Forfatterne konkluderte at en kombinasjon av buprenorfin og karbamazepin bør foretrekkes fremfor en kombinasjon av oxazepam og karbamazepin ved avvenning fra opiater.

Stella og medarbeidere (79) undersøkte effekt av naltrexon alene og i kombinasjon med prazepam med hensyn til tilbakefall hos opiatavhengige pasienter.

Etter seks måneder var 12 av 14 pasienter i gruppen som fikk naltrexon kombinert med prazepam opiatfrie, sammenlignet med 6 av 14 i naltrexongruppen. Det var også en signifikant reduksjon i prosentandel med søvnproblemer, angst og panikkanfall i kombinasjonsgruppen sammenlignet med gruppen som kun fikk naltrexon ( $p < 0,01$  for alle indikasjoner)

*Oppsummert:*

- Kombinasjon av buprenorfin og karbamazepin bør foretrekkes fremfor kombinasjon av oxazepam og karbamazepin ved avvenning fra opiater
- Naltrexon kombinert med prazepam ga flere opiatfrie pasienter og redusert andel med søvnproblemer, angst og panikkanfall enn naltrexon alene

*Hovedkonklusjon:*

- Bruken av benzodiazepiner i opioid vedlikeholdsbehandling er ikke systematisk undersøkt

---

## EKSKLUDERTE STUDIER

---

Tabell 3.9 viser ekskluderte studier på trinn-3-nivå. Grunn for eksklusjon var at studiene ikke oppfylte de fastsatte inklusjons- og kvalitetskriteriene.

Tabell 3.9. Ekskluderte studier på Trinn-3-nivå

Studie	Kommentar
Alessi SM et al. 2002 (80)	Liten studie. Kun seks pasienter inkludert
Baekeland F et al. 1975 (81)	Ekskluderes på grunn av lav studiekvalitet
Barker MJ et al. 2004 (82)	Ikke aktuell studiedesign. Metaanalyse basert på studier som ikke er RCT
Barker MJ et al. 2004 (83)	Ikke aktuell studiedesign. Metaanalyse basert på studier som ikke er RCT
Busto UE et al. 1998 (84)	Ikke aktuell studiedesign. Metaanalyse basert på studier som ikke er RCT
Chutuape MAD, de Wit H 1994 (85)	Ikke aktuell populasjon da studien kun har inkludert friske personer uten tidligere rusproblemer
Evans SM and Levin FR 2002 (86)	Ikke aktuell populasjon
Farré M et al. 1996 (87)	Ikke aktuell populasjon. Friske frivillige uten tidligere misbruk
Gerra G et al. 2000(88)	Ekskluderes på grunn av lav studiekvalitet
Glyngdal P et al. 1997 (89)	Ekskluderes på grunn av lav studiekvalitet
Griffiths RR et al. 1984 (90)	Dobbeltpublikasjon
Hallfors DD et al. 1993 (91)	Ikke aktuell studiedesign. Metaanalyse basert på studier som ikke er RCT
Hanin B, Marks J. 1988 (92)	Ikke aktuell studiedesign. Oversikt basert på studier som ikke er RCT
Hantouche EG et al. 1998 (93)	Ikke aktuell intervensjon
Joyce EM et al. 1990 (94)	Liten studie. Kun seks pasienter inkludert
Mintzer MZ et al. 2001 (95)	Ikke aktuell populasjon.
Neutel CI and Patten SB. 1997 (96)	Ikke aktuell intervensjon
Pomara N et al. 2004 (97)	Ikke aktuell populasjon da studien kun har inkludert friske eldre uten tidligere rusproblemer
Schik G et al. 2005 (98)	Ikke aktuell intervensjon
Vorma H et al. 2004 (99)	Ekskluderes på grunn av lav studiekvalitet

---

# Diskusjon

---

## METODEASPEKTER

---

Foreliggende rapport har vurdert litteraturgrunnlaget for bruk av benzodiazepiner i behandling av personer med rusmiddelproblemer. Det er vurdert litteratur som omhandler både alkohol og andre rusmidler. Én systematisk oversikt (72) er publisert med hensyn til alkohol og vår rapport er basert på denne med et oppdatert søk fra 2004. Med hensyn til andre rusmidler er det utført søk etter primærlitteratur tilbake til 1966.

Rapporten er hovedsakelig basert på randomiserte kontrollerte studier. Dette er et studiedesign som bedre beskytter mot systematiske feil enn for eksempel observasjonsstudier når man forsøker å bedømme sammenhenger (for eksempel mellom en intervensjon og et utfall). Det finnes imidlertid godt gjennomførte forsøk og mindre gode studier av denne type. Vår vurdering var at 28 forsøk var av middels kvalitet fordi studiene ikke var tilstrekkelig godt nok utført eller at gjennomføringen var utilstrekkelig rapportert. Det svekker i noen grad tilliten til resultatene.

For endepunktene død, overdose og trafikkulykker ble det også søkt etter studier med annet design enn randomiserte kontrollerte studier. Slike observasjonsstudier har et studiedesign som er beheftet med flere feilkilder. Men for visse spørsmål er studier av denne typen likevel den beste tilgjengelige kunnskap.

### *Populasjonen*

Behandlingen av pasienter med rusmiddelproblemer er lite utforsket og dokumentert. Studiene vurdert og beskrevet i denne kunnskapsoppsummeringen dreier seg enten om personer med et stabilt forbruk av terapeutiske doser, tidligere rusmisbrukere eller nåværende sporadiske brukere. Begrepet lavdoseavhengighet er knyttet til langtidsbrukere som bruker medikament i foreskrevet dosering uten doseøkning. Pasientene har oftest en ordnet sosial tilværelse og er uten generelle rusmiddelproblemer. Disse tilstandene tilfredsstiller ikke kriteriene for psykiske lidelser og adferdsforstyrrelser som skyldes bruk av psykoaktive stoffer i ICD-10.

---

## BRUK AV BENZODIAZEPINER TIL PERSONER MED SKADELIG BRUK OG AVHENGIGHET AV RUSMIDLER

---

Dette er en pasientpopulasjon med høy forekomst av angst og søvnforstyrrelser. Studier av friske frivillige har tidligere vist at benzodiazepiner har god effekt for slike vansker, og medikamentene har en plass i behandlingen. Benzodiazepiner er imidlertid ettertraktede som rusmidler og kan være med på å befeste eller forverre avhengighetsproblematikken slik at motforestillingene må veies mot nytten. Minimumskravet må være at vanlige retningslinjer og indikasjoner overholdes.

Bruk av benzodiazepiner ved alvorlige sinnslidelser er et særlig problemområde. Preparatene har akseptert indikasjon ved tilstander preget av akutt uro og angst, oftest sammen med antipsykotiske eller antidepressive midler. Langtidsbruk ved psykoselidelser har langt svakere kunnskapsgrunnlag, og man bør være tilbakeholden med bruk av benzodiazepiner til schizofrene med rusmiddelproblemer (100).

Problemene knyttet til benzodiazepinenes rusvirkning og avhengighet gjør at det bør kreves en sterk og utvilsom indikasjon for å vurdere dette i forhold til pasienter som fra før av har rusmiddelproblemer. Det ble ikke funnet studier som kan dokumentere effekt av benzodiazepiner, heller ikke for de tradisjonelle indikasjonene (angst, søvnproblemer eller epilepsi) hos personer med rusmiddelproblemer. Behandling av rusmisbrukere med benzodiazepiner foregår derfor gjennomgående uten dokumentert effekt og svært ofte på usikre indikasjoner.

På denne bakgrunnen blir bivirkninger og problemer knyttet til rusvirkninger særlig viktige. Evidens for slike negative effekter hos personer med avhengighetsproblemer er dokumentert i kunnskapsoppsummeringen. Resultater fra 14 randomiserte kontrollerte forsøk viste at benzodiazepiner førte til rusopplevelser og kan skape avhengighet hos rusmisbrukere og hos kroniske brukere av benzodiazepiner. Benzodiazepiner brukt hos rusmisbrukere, som hos andre personer, har dermed både ruspotensial og avhengighetspotensial. De studiene som ble inkludert ga derfor holdepunkt for at foreskrivning av benzodiazepiner til personer med rusmiddelproblemer gir fare for forverrede problemer.

Rusmiddelbrukere har som gruppe en høyere forekomst av skader og ernæringssvikt, og mange har kliniske eller subkliniske kognitive funksjonsproblemer. Det er derfor viktig at 12 randomiserte kontrollerte forsøk viste at benzodiazepiner ga redusert psykomotorisk og kognitiv funksjon hos rusmisbrukere og kroniske brukere av benzodiazepiner. Populasjonen vil utvikle toleranse for noen benzodiazepineffekter, men toleransen er begrenset, og nedsatt psykomotorisk og kognitiv funksjon vil dermed allikevel foreligge. To tidligere publiserte metaanalyser støtter dette funnet. Benzodiazepinbrukere har fortsatt forringede kognitive ferdigheter etter langtids kontinuerlig bruk. Noe av dette bedrer seg når benzodiazepinbruken opphører slik at det er grunnlag for å anbefale avvenning (82;83).

Det er dessuten av betydning at det er høy grad av samvariasjon mellom rusmiddelbruk og personlighetsproblemer, særlig preget av problemer med impuls kontroll og planlagt adferd. Særlig viktig er det derfor at studiene viste at benzodiazepinene har en negativ

effekt på høyere kognitive funksjoner, økte impulsivitet/aggressivitet samt ga nedsatt verdsetting av fremtidige goder. Dette er funksjoner som er sentrale i behandling av avhengighet og en forringelse av disse kan gjøre en rehabiliteringsprosess vanskeligere. Mange har dessuten problemer med impulsivitet (refleksjonsimpulsivitet er en slik høyere kognitiv funksjon) og studiene viste forsterkning av slike vansker ved benzodiazepinbruk.

---

## AVVENNING FRA BENZODIAZEPINAVHENGIGHET

---

### Behandling av avhengighet i allmennpraksis

Det ble funnet 13 studier foretatt i allmennpraksis. Dette er pasienter uten rusbruk og som bruker medikament i terapeutiske doser. Disse pasientene faller således utenfor den klassiske avhengighetsdefinisjonen, der et av kriteriene er et forbruksmønster av medikamenter som fører til betydelig sosial, yrkesmessig eller medisinsk svekkelse. Begrunnelsen for behandling av slik avhengighet må derfor være at pasienten vil få det bedre uten medikamentene. Dette er vist i flere studier (101-103).

### Poliklinisk behandling

Det har tidligere vært vanlig praksis å benytte langsom nedtrapping fremfor bråseponering, og dette støttes av studiene inkludert i foreliggende rapport. Pasientgruppene som fikk placebo, har mer abstinenssymptomer og mer rapportert påvist sidemisbruk enn de som trappes ned på aktivt medikament. Studiene viste også at de som bråseponerer eller trappes raskt ned, selv med betablokade (propranolol), får mer abstinenssymptomer og sjeldnere blir medikamentfrie, enn de som trappes langsomt ned. Pasienter som trappes ned på diazepam får abstinenssymptomer senere enn de som trappes ned på oxazepam. Dette kan reflektere medikamentenes halveringstid, og kan neppe sies å være praktisk viktig for valg av medikament til nedtrapping. Flere studier viste at ikke-medikamentelle støtteterapier har god effekt på nedtrapping. Dette kan forstås som et behandlingstiltak direkte rettet mot "feillæringen" som er sentral i utviklingen av avhengighet. Psykologiske tilleggbehandlinger representerer selvsagt også god alternativ behandling til medikamenter, slik at de ikke bare bidrar til redusert medikamentbruk, men også bidrar til å sette pasienten bedre i stand til å mestre sine problemer ved hjelp av ikke-medikamentelle metoder.

### Behandling i institusjon

Kunnskapsgrunnlaget er sterkest i forhold til pasienter som kan samarbeide over lengre tid i en poliklinisk behandlingsinstitusjon. Dette gjelder i liten grad de som har betydelige rusmiddelproblemer, og disse vil derfor trenge et skjermet miljø slik det er i institusjoner. Det gjør at raskere nedtrapping er nødvendig. Flere typer medikamenter kan forebygge komplikasjoner som abstinenskramper og sterkere former for uro, men det mangler undersøkelser som gir kunnskapsgrunnlag for slike behandlingsformer.

Med henvisning til funnene i vår rapport er flumazenil et mulig valg. Dette medikamentet har vist god effekt på abstinenssymptomer. Det er først og fremst aktuelt for behandling i sykehus fordi medikamentet gis som injeksjon flere ganger daglig.

---

## BRUK AV BENZODIAZEPINER I ALKOHOLAVVENNING

---

Rapporten redegjør i det vesentligste for konklusjonen i en publisert Cochrane-oversikt av høy kvalitet med tillegg av noen studier publisert etter 2004.

Konklusjonen er at alkoholavvenning kan gi betydelige symptomer når konsumet har vært høyt. Dette skaper fare for abstinensutløste kramper og utvikling av et abstinens delirium.

Når det gjelder symptomlindring, er benzodiazepiner bedre enn placebo. Det er ikke kunnskapsgrunnlag for å anbefale benzodiazepiner fremfor symptomlindrende preparater, som for eksempel klonidin, som er et medikament uten tilvenningsfare. Karbamazepin har også god symptomlindrende effekt.

Ved utvikling av kramper oppstår også fare for nevrobiologiske komplikasjoner slik som for eksempel kindlingfenomener (økt sensitivitet og tendens til for eksempel kramper). Det er imidlertid ikke grunnlag for å konkludere at benzodiazepiner har sikrere eller sterkere krampeforebyggende virkninger enn antiepileptika som er uten ruseffekt og avhengighetstendens. Karbamazepin er det medikamentet som er mest sammenlignet med benzodiazepiner, og har like sterk krampeforebyggende effekt og dermed samme forebyggende effekt i forhold til for eksempel kindling. Bivirkningsprofilen er imidlertid forskjellig og bør vektlegges. Det tar også noe lengre tid før karbamazepin er trappet opp til terapeutisk nivå.

---

## SKADELIG BRUK OG AVHENGIGHET AV BENZODIAZEPINER

---

Praktisk, diagnostisk og terapeutisk er bruken preget av høye og svingende doseringer, med en motivering av bruken knyttet direkte til rusvirkningen av midlene eller til forsterkning av andre rusmidler. Det gjelder særlig i forhold til alkohol og opioider. I disse tilfellene er kriteriene for avhengighet klart tilfredsstilt, og om dette er usikkert, i alle fall kriteriene for skadelig bruk (ICD 10) og misbruk (DSM IV) oppfylt. Her dokumenterer rapporten klart negative effekter av slik bruk, og det er ikke vist en eneste studie som peker i retning av at slike pasienter får mindre problemer om de foreskrives benzodiazepiner for å redusere angst og fortvilelse når dette er følger av rusmiddelvanskene. Slik foreskrivning mangler kunnskapsgrunnlag enten dette gjelder angst, søvnvansker eller krampeforebygging. Det er imidlertid ikke kunnskapsgrunnlag for å si at slike pasienter aldri kan ha angstlidelser eller affektive lidelser som kan berettige foreskrivning. Det er i foreliggende rapport ikke funnet at personer med langvarig misbruk kan stabiliseres ved kronisk bruk av benzodiazepiner.

### **Benzodiazepiner ved alkoholmisbruk**

Studiene som fokuserer på nevrobiologisk samvirke, viser at det er farmakodynamiske interaksjoner i forhold til rusvirkning og svekket psykomotorisk og kognitiv funksjon. Foreskrivning av benzodiazepiner til personer med alkoholproblemer er derfor kontraindisert. Kunnskapsoppsummeringen viser videre at selv om benzodiazepiner reduserer symptomene knyttet til alkoholabstinens, kan dette oppnås like godt med andre midler som har den fordelen at det ikke er dynamisk samvirke i forhold til ruseffekt. Dette gjelder også bruk som krampeforebyggende middel. Benzodiazepiner øker også faren for alkoholintoksitasitet.

### **Benzodiazepiner ved skadelig bruk og avhengighet av sentralstimulerende midler**

Rapporten har ikke identifisert studier som direkte undersøker dette. Benzodiazepiner vil kunne dempe angst knyttet til midlenes sentralnervøse virkninger. Slik virkning vil på den ene siden kunne gjøre rusmiddelbruken enklere og bidra til å opprettholde den, men på den annen side også lindre utvilsomme subjektive vansker og dessuten understøtte kontakten med behandlingsapparatet. Studiene som fokuserer på nevrobiologisk samvirke, viser at benzodiazepiner deler effekter med sentralstimulerende midler med hensyn til rus, impulsivitet, aggressivitet og forringelse av kognitive evner.

Det er ikke funnet studier som vurderer det empiriske grunnlaget. Benzodiazepiner har ingen selvstendig plass som middel i avvenning.

### **Benzodiazepiner ved skadelig bruk og avhengighet av cannabis**

Det er ikke funnet studier som direkte undersøker dette. Cannabis har en dempende effekt og gir svekket kognisjon, psykomotorisk funksjon og hukommelse under bruken. Disse virkningene vil kunne forsterkes farmakodynamisk av benzodiazepiner. Cannabisbruk kan noen ganger utløse akutt angst som er tilgjengelig for behandling med et benzodiazepin, men som også går over uten slik behandling.

### **Benzodiazepiner ved skadelig bruk og avhengighet av opioider**

Opioider har en sterk sentral dempende effekt. Det er vist i flere studier at benzodiazepiner forsterker denne effekten. Dette gjelder både kognitive og psykomotorisk funksjon og funksjoner som respirasjon og våkenhet. Et høyt antall studier viser samvirke ved tilfeller av fatale og ikke-fatale overdoser.

Det er også funnet en rekke studier som viser farmakodynamiske effekter i forhold til rusvirkning. Det vil si at sambruk av benzodiazepiner gir mer intensiv virkning av opioider og effekt ved lavere doseringer. Det er ikke funnet noen studie som peker mot at samtidig behandling med et benzodiazepin reduserer bruken av opioider hos dem som bruker slike preparater.

Det er ikke funnet noen studier som støtter bruk av benzodiazepiner hos pasienter i medikamentell vedlikeholdsbehandling.



Det er vanlig å anta at benzodiazepiner kan redusere en del av abstinensplagene for personer som vil avvennes fra opioider. Dette kan dreie seg om angst- eller stressreaksjoner og søvnvansker. Det er funnet én studie som peker mot at personer som har avvendt og bruker naltrekson (antagonist) som tilbakefallsforebygging, har mindre symptomer og i større grad gjennomfører opplegget dersom behandlingen støttes av egnet benzodiazepinbehandling. En annen studie viser at kombinasjon av buprenorfin og karbamazepin bør foretrekkes fremfor oxazepam og karbamazepin ved avvenning fra opiater.

---

## ETISKE ASPEKTER

---

### Autonomi versus paternalisme

En av de største utfordringene knyttet til bruk av benzodiazepiner i behandling av personer med rusmiddelproblemer er knyttet til forholdet mellom personens autonomi og samfunnets og fagfolks oppfatning av hva som er til beste for personen og for samfunnet (paternalisme). En person kan ønske å etterspørre noe som vedkommende oppfatter som et gode, men som faglig eller samfunnsmessig sett ikke oppfattes slik. Generelt skal det gode grunner til å hindre mennesker i å maksimere nytten av sine handlinger, for eksempel i betydningen av å søke nytelse og å unngå smerte, så lenge det ikke hindrer andre i å gjøre det samme. Spørsmålet blir i hvilken grad det finnes slike grunner.

Selv om man tradisjonelt skal respektere den enkeltes selvbestemmelse og det skal gode grunner for å begrense borgeres autonomi, er plikten til å sørge for at den enkelte virkeliggjør sine mål begrenset. Plikten til ikke å gripe inn overfor den enkeltes ønsker om å tilfredsstille sine behov fordrer derfor ikke automatisk en plikt til å sørge for tilfredsstillelse av den enkeltes behov.

Det som kompliserer forholdene ved rusmiddelavhengighet er hvorvidt rusmiddelavhengige personer er autonome. Det kan argumenteres for at rusmiddelavhengige personer ikke er autonome, for eksempel fordi de ikke klarer å styre sin adferd, eller mer presist fordi de ikke klarer å underordne sine førsteordens preferanser under sine andreordens preferanser med hensyn på sitt rusmiddelforbruk. Dersom de ikke er autonome, kan det hevdes at det å begrense bruken av benzodiazepiner er en form for berettiget paternalisme. Selv om en rusmiddelavhengig person ikke er autonom med hensyn på sitt rusmiddelforbruk, kan det hevdes at det er lite som tilsier at de ikke er beslutningskompetente med hensyn til andre forhold i livet. Spørsmålet blir da hvorvidt bruken av benzodiazepiner inngår i rusmiddelavhengigheten. Noen vil hevde at personene ikke er autonome med hensyn på sitt rusmiddelforbruk, men kan være det med hensyn på sin bruk av medikamenter.

Mens det er spesielt utfordrende å bruke medikamenter på personer som har redusert autonomi, er det prinsipielt utfordrende å bruke medisinske midler som kan redusere personers autonomi. Avhengighet (addiction) utfordrer så vel teorier som praksis med hensyn på vurdering av personers autonomi, og det finnes ingen enkle løsninger på disse utfordringene. Dessuten kan behandlere oppleve det som svært ubehagelig å avslå

pasienters ønsker om konkret behandling, særlig i tider med sterkere søkelys på pasienters preferanser og rettigheter. Spørsmålet som reises i den forbindelse er hvorvidt det finnes grenser for selvbestemmelsen med hensyn på risiko, for eksempel avhengighet. Dessuten finnes det en asymmetri med hensyn på pasienters autonomi: Retten til å nekte er mer omfattende enn retten til å forlange.

### **Avhengighet, velgjørenhet og skade**

Dessuten reises spørsmålet om hvorvidt man skal bruke metoder som kan skade pasienten (*non nocere*). Dersom avhengighet oppfattes som en skade på pasienten kan det argumenteres for at man ikke skal bruke metoder som kan medføre avhengighet, eller at dersom det tillates, så må dette veies nøye mot den forventede nytten medikamentet har (velgjørenhet). Det at ett medikament gis for å øke suksessraten til en annen behandling kan komplisere denne avveilingen av nytte versus risiko. Derimot er det problematisk dersom frykten for avhengighet gjør at pasienter ikke får adekvat behandling.

---

## **KONKLUSJONER**

---

- Det ble ikke funnet noen forsøk som undersøkte effekten av benzodiazepiner på indikasjonene angst, epilepsi eller søvnforstyrrelser til pasienter med rusmiddelproblemer
- Randomiserte kontrollerte studier (12) viste at benzodiazepiner har potensiale for å skape rus og avhengighet hos personer som har en fortid med bruk av rusmidler
- Randomiserte kontrollerte studier (12) viste at benzodiazepiner ga nedsatt psykomotorisk funksjon og kognisjon hos personer som har en fortid med bruk av rusmidler
- Diazepam viste høyere misbrukspotensial enn oxazepam
- Diazepam, lorazepam og oxazepam viste like effekter på ulike psykomotoriske og kognitive funksjoner, men oxazepam utviklet mer toleranse enn diazepam
- Nedtrapping av benzodiazepinbruk ga en signifikant bedring av psykomotorisk funksjon sammenlignet med kontrollgruppe som fortsatte med benzodiazepiner
- Kunnskapsgrunnlaget for avvenning fra benzodiazepiner hos rusmisbrukere mangler. Studiene som ble funnet, gjelder personer med langtidsbruk av benzodiazepiner, men uten klar rusanamnese
- Kunnskapsgrunnlaget viste bedre effekt av langsom enn av rask avvenning
- Kunnskapsgrunnlaget viste bedre effekt av diazepam enn av placebo som symptomlindrende middel og som krampeforebyggende middel ved alkoholavvenning.
- Kunnskapsgrunnlaget viste at benzodiazepiner ikke er bedre enn andre midler for symptomlindring eller krampeforebygging ved alkoholavvenning
- Bruken av benzodiazepin i opioid vedlikeholdsbehandling er ikke systematisk undersøkt
- Det finnes omfattende dokumentasjon på uheldige farmakodynamiske interaksjoner. Benzodiazepinbruk til personer med skadelig bruk og avhengighet av opioider gir økt fare for fatale og ikke-fatale overdoser, svekket kognitiv funksjon og psykomotorisk kontroll

---

## Referanser

1. [www.sirus.no/cwobjekter/RiN\\_2005\\_norsk.pdf](http://www.sirus.no/cwobjekter/RiN_2005_norsk.pdf)
2. [www.fhi.no](http://www.fhi.no)
3. Waal H, Clausen T, Aamodt C, Lillevold PH. SKR-rapport nr 1/2006. LAR i Norge - Statusrapport 2005. Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer, UiO; 2006.
4. [www.borgestadklinikken.no](http://www.borgestadklinikken.no)
5. Wafford KA. GABAA receptor subtypes: any clues to the mechanism of benzodiazepine dependence? *Curr Opin Pharmacol* 2005;5(1):47-52.
6. Rowlett JK, Platt DM, Lelas S, Atack JR, Dawson GR. Different GABAA receptor subtypes mediate the anxiolytic, abuse-related, and motor effects of benzodiazepine-like drugs in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(3):915-20.
7. Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S. Flumazenil provocation of panic attacks. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(10):917-25.
8. Ator NA. Contributions of GABAA receptor subtype selectivity to abuse liability and dependence potential of pharmacological treatments for anxiety and sleep disorders. *CNS Spectr* 2005;10(1):31-9.
9. Liang JH, Chen F, Krstew E, Cowen MS, Carroll FY, Crawford D, et al. The GABA(B) receptor allosteric modulator CGP7930, like baclofen, reduces operant self-administration of ethanol in alcohol-preferring rats. *Neuropharmacology* 2006;50(5):632-9.
10. Vocci FJ, Elkashef A. Pharmacotherapy and other treatments for cocaine abuse and dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18(3):265-70.
11. Malcolm RJ. GABA systems, benzodiazepines, and substance dependence. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 3:36-40.
12. [www.legemiddelhandboka.no](http://www.legemiddelhandboka.no)
13. Stromstedt A. Benzodiazepines are the right choice i certain anxiety disorders. A recent report from the WHO confirms the evidence-based experience. *Lakartidningen* 1998;95(35):3696-9.

14. Baadstøe Hansen M, Kornør H, Waal H. SKR-rapport nr 7/2004. Bidrag til evaluering av legemiddelassistert rehabilitering i Norge.: Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer, UiO; 2006.
15. Skurtveit S, Abotnes B, Christophersen AS. Drugged drivers in Norway with benzodiazepine detections. *Forensic Sci Int* 2002;125(1):75-82.
16. Additional information on sedative-, hypnotic-, or anxiolytic-related disorders I: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. (4th edition). American psychiatric association, Washington DC; 2005.
17. Ingum J, Beylich KM, Morland J. Amnesic effects and subjective ratings during repeated dosing of flunitrazepam to healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45(3):235-40.
18. Tamblyn R, Abrahamowicz M, du B, McLeod P, Bartlett G. A 5-year prospective assessment of the risk associated with individual benzodiazepines and doses in new elderly users. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(2):233-41.
19. Landi F, Cesari M, Russo A, Onder G, Sgadari A, Bernabei R. Benzodiazepines and the risk of urinary incontinence in frail older persons living in the community. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(6):729-34.
20. Woods JH, Katz JL, Winger G. Benzodiazepines: use, abuse, and consequences. *Pharmacol Rev* 1992;44(2):151-347.
21. Golombok S, Moodley P, Lader M. Cognitive impairment in long-term benzodiazepine users. *Psychol Med* 1988;18(2):365-74.
22. Daderman AM, Lidberg L. Flunitrazepam (Rohypnol) abuse in combination with alcohol causes premeditated, grievous violence in male juvenile offenders. *J Am Acad Psychiatry Law* 1999;27(1):83-99.
23. Fontaine R, Chouinard G, Annable L. Rebound anxiety in anxious patients after abrupt withdrawal of benzodiazepine treatment. *Am J Psychiatry* 1984;141(7):848-52.
24. Chouinard G. Rebound anxiety: incidence and relationship to subjective cognitive impairment. *J Clin Psychiatry* 1986;4:12-6.
25. Chouinard G. Additional comments on benzodiazepine withdrawal. *Can Med Assoc J* 1988;139:119-20.
26. Wolf B, Griffiths RR. Physical dependence on benzodiazepines: differences within the class. *Drug Alcohol Depend* 1991;29(2):153-6.
27. Hajak G. New paradigms in the pharmacological treatment of insomnia. *Sleep Med* 2006;Suppl 1:S20-S26.
28. Pirnay S, Borron SW, Giudicelli CP, Tourneau J, Baud FJ, Ricordel I. A critical review of the causes of death among post-mortem toxicological investigations: analysis of 34 buprenorphine-associated and 35 methadone-associated deaths. *Addiction* 2004;99(8):978-88.
29. Koski A, Ojanpera I, Vuori E. Alcohol and benzodiazepines in fatal poisonings. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26(7):956-9.
30. Chan GM, Stajic M, Marker EK, Hoffman RS, Nelson LS. Testing positive for methadone and either a tricyclic antidepressant or a benzodiazepine is associ-

ated with an accidental overdose death: analysis of medical examiner data. *Acad Emerg Med* 2006;13(5):543-7.

31. Preston KL, Griffiths RR, Cone EJ, Darwin WD, Gorodetzky CW. Diazepam and methadone blood levels following concurrent administration of diazepam and methadone. *Drug Alcohol Depend* 1986;18(2):195-202.
32. Maddux JF, Desmond DP. Addiction or dependence? *Addiction* 2000;95(5):661-5.
33. Robinson TE, Berridge KC. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 2001;96(1):103-14.
34. Ator NA, Griffiths RR. Principles of drug abuse liability assessment in laboratory animals. *Drug Alcohol Depend* 2003;70(3 Suppl):S55-S72.
35. Griffiths RR, Bigelow GE, Ator NA. Principles of initial experimental drug abuse liability assessment in humans. *Drug Alcohol Depend* 2005;70(3 Suppl):S41-S54.
36. Griffiths RR, Mcleod DR, Bigelow GE, Liebson IA, Roache JD. Relative abuse liability of diazepam and oxazepam: behavioral and subjective dose effects. *Psychopharmacology* 1984;84(2):147-54.
37. Lessov CN, Phillips TJ. Cross-sensitization between the locomotor stimulant effects of ethanol and those of morphine and cocaine in mice. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(4):616-27.
38. File SE. The history of benzodiazepine dependence: a review of animal studies. *Neurosci Biobehav Rev* 1990;14(2):135-46.
39. Bjørner T. Benzodiazepine and minor opiate prescribing in primary health care: Department of General Practice and Community Medicine, University of Oslo and Bogstadveien legegruppe (Thesis); 2003.
40. Griffiths RR, Johnson MW. Relative abuse liability of hypnotic drugs: a conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds. *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 9:31-41.
41. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten-2006. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.
42. Evans SM, Troisi JR, Griffiths RR. Tandospirone and alprazolam: comparison of behavioral effects and abuse liability in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;271(2):683-94.
43. Farré M, Terán MT, Roset PN, Mas M, Torrens M, Camí J. Abuse liability of flunitrazepam among methadone-maintained patients. *Psychopharmacology* 1998;140(4):486-95.
44. Funderburk FR, Bigelow GE, Liebson IA, Mackenzie A, Mcleod DR, Nemeth-Coslett R, et al. Behavioral differentiation of anxiolytic medications: Alone and in combination with alcohol. *Curr Ther Res, Clin Exp* 1989;45(1):21-32.
45. Funderburk FR, Griffiths RR, Mcleod DR, Bigelow GE, Mackenzie A, Liebson IA, et al. Relative abuse liability of lorazepam and diazepam: an evaluation in 'recreational' drug users. *Drug Alcohol Depend* 1988;22(3):215-22.
46. Griffiths RR, Bigelow G, Liebson I. Human drug self-administration: double-blind comparison of pentobarbital, diazepam, chlorpromazine and placebo. *J Pharmacol Exp Ther* 1979;210(2):301-10.

47. Mintzer MZ, Griffiths RR. Flunitrazepam and triazolam: A comparison of behavioral effects and abuse liability. *Drug Alcohol Depend* 1998;53(1):49-66.
48. Mintzer MZ, Griffiths RR. An abuse liability comparison of flunitrazepam and triazolam in sedative drug abusers. *Behav Pharmacol* 2005;16(7):579-84.
49. Mumford GK, Rush CR, Griffiths RR. Abecarnil and alprazolam in humans: behavioral, subjective and reinforcing effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272(2):570-80.
50. Mumford GK, Rush CR, Griffiths RR. Alprazolam and DN-2327 (Pazinaclone) in humans: Psychomotor, memory, subjective, and reinforcing effects. *Exp Clin Psychopharmacol* 1995;3(1):39-48.
51. Rush CR, Frey JM, Griffiths RR. Zaleplon and triazolam in humans: acute behavioral effects and abuse potential. *Psychopharmacology* 1999;145(1):39-51.
52. Singh RK, Jain R, Ray R, Gupta YK. Abuse liability of diazepam through different routes. *Indian J Physiol Pharmacol* 2001;45(2):181-90.
53. Curran HV, Collins R, Fletcher S, Kee SC, Woods B, Iliffe S. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychol Med* 2003;33(7):1223-37.
54. Griffiths RR, Bigelow GE, Liebson I. Differential effects of diazepam and pentobarbital on mood and behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40(8):865-73.
55. Dietze P, Jolley D, Fry C, Bammer G. Transient changes in behaviour lead to heroin overdose: results from a case-crossover study of non-fatal overdose. *Addiction* 2005;100(5):636-42.
56. Drummer OH, Gerostamoulos J, Batziris H, Chu M, Caplehorn J, Robertson MD, et al. The involvement of drugs in drivers of motor vehicles killed in Australian road traffic crashes. *Accid Anal Prev* 2004;36(2):239-48.
57. Koski A, Ojanpera I, Vuori E. Alcohol and benzodiazepines in fatal poisonings. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26(7):956-9.
58. Longo MC, Hunter CE, Lokan RJ, White JM, White MA. The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants amongst injured drivers and their role in driver culpability: part ii: the relationship between drug prevalence and drug concentration, and driver culpability. *Accid Anal Prev* 2000;32(5):623-32.
59. Ashton CH, Rawlins MD, Tyrer SP. A double-blind placebo-controlled study of buspirone in diazepam withdrawal in chronic benzodiazepine users. *Br J Psychiatry*;1990;157:232-8.
60. Bashir K, King M, Ashworth M. Controlled evaluation of brief intervention by general practitioners to reduce chronic use of benzodiazepines. *Br J Gen Pract*;1994;44(386):408-12.
61. Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, Cappell H, Sanchez-Craig M, Sykora K. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med* 1986;315(14):854-9.
62. Cappell H, Busto U, Kay G, Naranjo CA, Sellers EM, Sanchez-Craig M. Drug deprivation and reinforcement by diazepam in a dependent population. *Psychopharmacology* 1987;91(2):154-60.

63. Elliott L, Glenday J, Freeman L, Ajeda D, Johnston B, Christie M, et al. Reducing diazepam prescribing for illicit drug users: a randomised control study. *Drug Alcohol Rev* 2005;24(1):25-31.
64. Elsesser K, Sartory G, Maurer J. The efficacy of complaints management training in facilitating benzodiazepine withdrawal. *Behav Res Ther* 1996;34(2):149-56.
65. Gerra G, Marcato A, Caccavari R, Fertoni-Affini G, Fontanesi B, Zaimovic A, et al. Effectiveness of flumazenil (Ro 15-1788) in the treatment of benzodiazepine withdrawal. *Curr Ther Res Clin Exp* 1993;54(5):580-7.
66. Gerra G, Zaimovic A, Giusti F, Moi G, Brewer C. Intravenous flumazenil versus oxazepam tapering in the treatment of benzodiazepine withdrawal: a randomized, placebo-controlled study. *Addict Biology* 2002;7(4):385-95.
67. Hayward P, Wardle J, Higgitt A, Gray J. Changes in "withdrawal symptoms" following discontinuation of low-dose diazepam. *Psychopharmacology* 1996;125(4):392-7.
68. Lader M, Farr I, Morton S. A comparison of alpidem and placebo in relieving benzodiazepine withdrawal symptoms. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8(1):31-6.
69. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiat* 2004;161(2):332-42.
70. Morton S, Lader M. Buspirone treatment as an aid to benzodiazepine withdrawal. *J Psychopharmacol* 1995;9(4):331-5.
71. Cantopher T, Olivieri S, Cleave N, Edwards JG. Chronic benzodiazepine dependence. A comparative study of abrupt withdrawal under propranolol cover versus gradual withdrawal. *Br J Psychiatr* 1990;156:406-11.
72. Ntais C, Kyzas P, Pakos E, Ioannidis JPA. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005063. DOI: 10.1002/14651858. CD005063.pub2.
73. Day E, Patel J, Georgiou G. Evaluation of a symptom-triggered front-loading detoxification technique for alcohol dependence: A pilot study. *Psychiatr Bulletin* 2004;28(11):407-10.
74. Dobrydnjov I, Axelsson K, Berggren L, Samarutel J, Holmstrom B. Intrathecal and oral clonidine as prophylaxis for postoperative alcohol withdrawal syndrome: a randomized double-blinded study. *Anesth Analg* 2004;98(3):738-44.
75. D'Onofrio G, Rathlev NK, Ulrich AS, Fish SS, Freedland ES. Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. *N Engl J Med* 1999;340(12):915-9.
76. Favre J-D, Allain H, Aubin H-J, Frija-Orvoen E, Gillet C, Lejoyeux M, et al. Double-blind study of cyamemazine and diazepam in the alcohol withdrawal syndrome. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005;20(7):511-9.
77. Sellers EM, Spies CD, Otter HE, Huske B, Sinha P, Neumann T, et al. Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Med* 2003;12(2):2230-8.

78. Paetzold W, Eronat V, Seifert J, Holze I, Emrich HM, Schneider U. Detoxification of poly-substance abusers with buprenorphine. Effects on affect, anxiety, and withdrawal symptoms] *Der Nervenarzt* 2000;71(9):722-9.
79. Stella L, D'Ambra C, Mazzeo F, Capuano A, Del Franco F, Avolio A, et al. Naltrexone plus benzodiazepine aids abstinence in opioid-dependent patients. *Life Sciences* 2005;77(21):2717-22.
80. Alessi SM, Roll JM, Reilly MP, Johanson C-E. Establishment of a diazepam preference in human volunteers following a differential-conditioning history of placebo versus diazepam choice. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002;(2):77-83.
81. Baekeland F, Lundwall LK. Effects of discontinuity of medication on the results of a double-blind drug study in outpatient alcoholics. *J Stud Alcohol* 1975;36(9):1268-72.
82. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2004;18(1):37-48.
83. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arc Clin Neuropsychol* 2004;19:437-54.
84. Busto UE, Pain T, Lanctot KL, Einarson TR, Naranjo CA. Assessment of the risk of therapeutic dose benzodiazepine withdrawal reactions with meta-analysis. *Can J Clin Pharmacol* 1998;(3):161-8.
85. Chutuape MA, de W. Relationship between subjective effects and drug preferences: ethanol and diazepam. *Drug Alcohol Depend* 1994;34(3):243-51.
86. Evans SM, Levin FR. The effects of alprazolam and buspirone in light and moderate female social drinkers. *Behav Pharmacol* 2002;(5-6):427-39.
87. Farré M, Terán MT, Camí J. A comparison of the acute behavioral effects of flunitrazepam and triazolam in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1996;125(1):1-12.
88. Gerra G, Zaimovic A, Rustichelli P, Fontanesi B, Zambelli U, Timpano M, et al. Rapid opiate detoxication in outpatient treatment: relationship with naltrexone compliance. *J Subst Abuse Treat* 2000;18(2):185-91.
89. Glyngdal P, Hansen K. Abuse of benzodiazepines among heroin addicts in Copenhagen. *Ugeskr Laeger* 1997;159(44):6523-7.
90. Griffiths RR, Mcleod DR, Bigelow GE. Comparison of diazepam and oxazepam: Preference, liking and extent of abuse. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;229(2):501-8.
91. Hallfors DD, Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis. *Am J Public Health* 1993;83(9):1300-4.
92. Hanin B, Marks J. Benzodiazepine dependence and withdrawal syndromes: A review of the literature. *Psych Psychobiol* 1988;3(5):347-64.
93. Hantouche EG, Guelfi JD, Comet D. alpha-beta L-aspartate magnesium in treatment of chronic benzodiazepine abuse: controlled and double-blind study versus placebo. *L'Encephale* 1998;24(5):469-79.
94. Joyce EM, Moodley P, Keshavan MS, Lader MH. Failure of clonidine treatment in benzodiazepine withdrawal. *J Psychopharmacol* 1990;4(1):42-5.



95. Mintzer MZ, Allen RP, Griffiths RR. Investigation of preference for nightly triazolam versus placebo in moderate social alcohol drinkers. *J Psychopharmacol* 2001;15(1):3-8.
96. Neutel CI, Patten SB. Risk of suicide attempts after benzodiazepine and/or antidepressant use. *Ann Epidemiol* 1997;7(8):568-74.
97. Pomara N, Willoughby LM, Ritchie JC, Sittis JJ, Greenblatt DJ, Nemeroff CB. Interdose elevation in plasma cortisol during chronic treatment with alprazolam but not lorazepam in the elderly. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(3):605-11.
98. Schik G, Wedegaertner FR, Liersch J, Hoy L, Emrich HM, Schneider U. Oxcarbazepine versus carbamazepine in the treatment of alcohol withdrawal. *Addict Biol* 2005;10(3):283-8.
99. Vormaa H, Naukkarinen H, Sarna S, Kuoppasalmi K. Symptom severity and quality of life after benzodiazepine withdrawal treatment in participants with complicated dependence. *Addict Behav* 2004;29(6):1059-65.
100. Lingjærde O. Psykofarmaka. Medikamentell behandling av psykiske lidelser. Høyskoleforlaget, Kristiansand: 2001.
101. Ashton H. Benzodiazepine withdrawal: an unfinished story. *Br Med J* 1984;288:1135-40.
102. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332(12):767-73.
103. Krogsaeter D, Straand J. Benzodiazepines--quality assurance of prescriptions in own general practice. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000;120(26):3121-5.

---

# Vedlegg

---

## VEDLEGG 1. SØKESTRATEGIER VED DATABASESØK

---

### Søkestrategi Ovid Medline:

**Prosjektleder:** Ellen Nilsen

**Søk:** Sari Ormstad

**Database:** Medline <1966 to June Week 1 2005>

**Dato:** 10.06.2005

**Antall treff:**

Benzodiazepiner + Stoffmisbruk: 306 (244 systematiske oversikter og 62 RCTer)

Benzodiazepiner + Alkoholmisbruk: 38

**Totalt antall treff:** 317 (27 duplikater)

**Kommentarer:** Ved alkoholmisbruk søkes det kun etter sekundærlitteratur. Vi har valgt å bruke søkefiltre utviklet av SIGN både i Medline og de andre databasene (med noen få tilleggsord). Dette på grunn av at bruk av CRDs filtre gir oss alt for mange treff. Søket etter RCTer er avgrenset til det siste året, fordi databasen CENTRAL inneholder RCTer publisert i de tidligere årene.

1. benzodiazepines/ or alprazolam/ or benzodiazepinones/ or bromazepam/ or clonazepam/ or diazepam/ or nordazepam/ or flunitrazepam/ or flurazepam/ or lorazepam/ or nitrazepam/ or oxazepam/ or prazepam/ or temazepam/ or chlor-diazepoxide/ or estazolam/ or medazepam/ or midazolam/ or triazolam/ or methadone/ or methadyl acetate/ or Morphine/
2. (benzodiazepin\$ or alprazolam or bromazepam or clonazepam or diazepam or nordazepam or flunitrazepam or flurazepam or lorazepam or nitrazepam or oxazepam or prazepam or temazepam or chlordiazepoxide or estazolam or medazepam or midazolam or triazolam or adinazolam or bentazepam or brotizolam or camazepam or clobazam or clotiazepam or cloxazolam or fluto-prazepam or halazepam or ketazolam or loflazepate or lormetazepam or meta-clazepam or mexazolam or propazepam or ripazepam or tofisolam or arfen-dazam or cinolazepam or dealkylflurazepam or delorazepam or demoxepam or doxefazepam or fludiazepam or fosazepam or gidazepam or girisopam or me-clonazepam or nerisopam or nimetazepam or nitrosochlordiazepoxide or norchlordiazepoxide or norclobazam or norfludiazepam or norflunitrazepam or phenazepam or pinazepam or quazepam or tetrazepam or tuclazepam or

- uxepam or zopiclone or zolpidem or zaleplon or methadone or morphine or laam or methadyl acetate or (levo adj alpha adj acetylmethadol)).tw.
3. or/1-2
  4. substance-related disorders/ or amphetamine-related disorders/ or cocaine-related disorders/ or marijuana abuse/ or opioid-related disorders/ or heroin dependence/ or morphine dependence/ or phencyclidine abuse/ or substance abuse, intravenous/ or substance withdrawal syndrome/ or Substance Abuse Treatment Centers/
  5. (substance adj related disorder\$).tw.
  6. (drug adj (abus\$ or addict\$ or physical dependen\$ or dependen\$ or habituation\$ or (use\$ adj disorder\$) or usage or overuser\$ or problem\$ or misuse)).tw.
  7. toxicomania.tw.
  8. multiple addiction\$.tw.
  9. ((multidrug or polydrug) adj (use\$ or abus\$)).tw.
  10. (substance adj (abus\$ or dependen\$ or (use\$ adj disorder\$) or addict\$)).tw.
  11. ((amphetamine or cocaine or marijuana or cannabis or hashish or heroin or opioid or opiate or opium or narcotic or morphine or phencyclidine or angel dust or pcp or analgesic) adj (related disorder\$ or abus\$ or addict\$ or dependen\$ or user\$)).tw.
  12. opium alkaloid addict\$.tw.
  13. (abstinence adj (symptom\$ or syndrome\$)).tw.
  14. craving.tw.
  15. (withdrawal adj (symptom\$ or syndrome\$)).tw.
  16. (detoxification\$ or desintoxi\$ or disintoxi\$ or disintossi\$).tw.
  17. enterosorption.tw.
  18. (drug adj abstinence).tw.
  19. drug withdrawal\$.tw.
  20. drug dehabituations\$.tw.
  21. (drug adj rehabilitation\$).tw.
  22. (drug treatment adj (center\$ or centre\$)).tw.
  23. (maintenance adj (treatment\$ or therap\$)).tw.
  24. ((drug or methadone) adj maintenanc\$).tw.
  25. or/4-24
  26. 3 and 25
  27. alcohol-related disorders/ or alcoholism/ or alcohol withdrawal delirium/ or alcohol withdrawal seizures/
  28. (alcohol adj related disorder\$).tw.
  29. alcoholism.tw.
  30. ((alcohol or ethanol) adj (dependen\$ or abus\$ or addict\$)).tw.
  31. alcoholic.tw.
  32. problem drink\$.tw.
  33. dipsomania.tw.
  34. alcohol withdrawal\$.tw.
  35. delirium tremens.tw.
  36. (alcohol\$ adj delirium).tw.
  37. (alcohol adj related adj (seizure\$ or delirium or hallucinosis)).tw.
  38. potomania.tw.
  39. (alcohol adj abstinence).tw.
  40. sobriety.tw.
  41. (alcohol adj rehabilitation\$).tw.
  42. or/27-41
  43. 3 and 42
  44. Meta-analysis/
  45. (meta adj analy\$).tw.
  46. metaanaly\$.tw.
  47. meta analysis.pt.
  48. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidences) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
  49. literature study.tw.
  50. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.

51. exp Review Literature/
52. cochrane.ab.
53. medline.ab.
54. embase.ab.
55. (psychlit or psyclit).ab.
56. (psychinfo or psycinfo).ab.
57. (cinahl or cinhal).ab.
58. science citation index.ab.
59. bids.ab.
60. cancerlit.ab.
61. reference list\$.ab.
62. bibliograph\$.ab.
63. hand-search\$.ab.
64. relevant journals.ab.
65. manual search\$.ab.
66. selection criteria.ab.
67. data extraction.ab.
68. 66 or 67
69. review.pt.
70. 68 and 69
71. comment.pt.
72. letter.pt.
73. editorial.pt.
74. animal/
75. human/
76. 74 not (74 and 75)
77. or/71-73,76
78. or/44-65,70
79. 78 not 77
80. 26 and 79
81. randomized controlled trial.pt.
82. controlled clinical trial.pt.
83. 81 or 82
84. limit 83 to human
85. 26 and 84
86. limit 85 to yr=2004-2005
87. 80 or 86
88. 43 and 79
89. 87 or 88

### **Søkestrategi Embase:**

**Prosjektleder:** Ellen Nilsen

**Søk:** Sari Ormstad

**Database:** Embase <1980 to 2005 Week 23>

**Dato:** 13.06.2005

**Antall treff:**

Benzodiazepiner + Stoffmisbruk: 1473 (528 systematiske oversikter og 1101 RCTer)

Benzodiazepiner + Alkoholmisbruk: 107

**Totalt antall treff:** 1510 (70 duplikater)

**Kommentarer:** Ved alkoholmisbruk søkes det kun etter sekundærlitteratur. Vi har valgt å bruke søkefiltre utviklet av SIGN i de ulike databasene (med noen få tilleggssord). Dette på grunn av at bruk av CRDs filtre gir oss alt for mange treff. Søket etter RCTer er avgren-

set til årene 2001-2005, fordi databasen CENTRAL inneholder RCTer publisert i de tidlige årene.

1. benzodiazepine derivative/ or arfendazam/ or benzodiazepine/ or bromazepam/ or camazepam/ or chlordiazeponide/ or cinolazepam/ or clobazam/ or clonazepam/ or dealkylflurazepam/ or delorazepam/ or demoxepam/ or diazepam/ or doxefazepam/ or ethyl loflazepate/ or fludiazepam/ or flunitrazepam/ or flurazepam/ or flutoprazepam/ or fosazepam/ or gidazepam/ or girisopam/ or halazepam/ or loflazepate/ or lorazepam/ or lormetazepam/ or meclonazepam/ or medazepam/ or metaclazepam/ or nerisopam/ or nimetazepam/ or nitrazepam/ or n nitrosochlordiazeponide/ or norchlordiazeponide/ or norclobazam/ or nordazepam/ or norfludiazepam/ or norflunitrazepam/ or oxazepam/ or phenazepam/ or pinazepam/ or prazepam/ or quazepam/ or temazepam/ or tetrazepam/ or tofisopam/ or tuclazepam/ or uxepam/ or zaleplon/ or zolpidem/ or zopiclone/ or levacetylmethadol/ or methadone/ or morphine/
2. (benzodiazepin\$ or alprazolam or bromazepam or clonazepam or diazepam or nordazepam or flunitrazepam or flurazepam or lorazepam or nitrazepam or oxazepam or prazepam or temazepam or chlordiazeponide or estazolam or medazepam or midazolam or triazolam or adinazolam or bentazepam or brotizolam or camazepam or clobazam or clotiazepam or cloxazolam or flutoprazepam or halazepam or ketazolam or loflazepate or lormetazepam or metaclazepam or mexazolam or propazepam or ripazepam or tofisopam or arfendazam or cinolazepam or dealkylflurazepam or delorazepam or demoxepam or doxefazepam or fludiazepam or fosazepam or gidazepam or girisopam or meclonazepam or nerisopam or nimetazepam or nitrosochlordiazeponide or norchlordiazeponide or norclobazam or norfludiazepam or norflunitrazepam or phenazepam or pinazepam or quazepam or tetrazepam or tuclazepam or uxepam or zopiclone or zolpidem or zaleplon or methadone or morphine or laam or methadyl acetate or (levo adj alpha adj acetylmethadol)).tw.
3. or/1-2
4. substance abuse/ or drug abuse/ or analgesic agent abuse/ or drug misuse/ or intravenous drug abuse/ or multiple drug abuse/ or withdrawal syndrome/ or drug dependence/ or cannabis addiction/ or cocaine dependence/ or narcotic dependence/ or heroin dependence/ or morphine addiction/ or opiate addiction/ or detoxification/ or drug detoxification/ or drug withdrawal/ or drug dependence treatment/ or methadone treatment/ or maintenance therapy/
5. (substance adj related disorder\$).tw.
6. (drug adj (abus\$ or addict\$ or physical dependen\$ or dependen\$ or habituation\$ or (use\$ adj disorder\$) or usage or overuser\$ or problem\$ or misuse)).tw.
7. toxicomania.tw.
8. multiple addiction\$.tw.
9. ((multidrug or polydrug) adj (use\$ or abus\$)).tw.
10. (substance adj (abus\$ or dependen\$ or (use\$ adj disorder\$) or addict\$)).tw.
11. ((amphetamine or cocaine or marijuana or cannabis or hashish or heroin or opioid or opiate or opium or narcotic or morphine or phencyclidine or angel dust or pcp or analgesic) adj (related disorder\$ or abus\$ or addict\$ or dependen\$ or user\$)).tw.
12. opium alkaloid addict\$.tw.
13. (abstinence adj (symptom\$ or syndrome\$)).tw.
14. craving.tw.

15. (withdrawal adj (symptom\$ or syndrome\$)).tw.
16. (detoxification\$ or desintoxi\$ or disintoxi\$ or disintossi\$).tw.
17. enterosorption.tw.
18. (drug adj abstinence).tw.
19. drug withdrawal\$.tw.
20. drug dehabituations\$.tw.
21. (drug adj rehabilitation\$).tw.
22. (drug treatment adj (center\$ or centre\$)).tw.
23. (maintenance adj (treatment\$ or therap\$)).tw.
24. ((drug or methadone) adj maintenanc\$).tw.
25. or/4-24
26. 3 and 25
27. alcohol abuse/ or alcoholism/ or Alcohol Withdrawal/ or Delirium Tremens/
28. (alcohol adj related disorder\$).tw.
29. alcoholism.tw.
30. ((alcohol or ethanol) adj (dependen\$ or abus\$ or addict\$)).tw.
31. alcoholic.tw.
32. problem drink\$.tw.
33. dipsomania.tw.
34. alcohol withdrawal\$.tw.
35. delirium tremens.tw.
36. (alcohol\$ adj delirium).tw.
37. (alcohol adj related adj (seizure\$ or delirium or hallucinosis)).tw.
38. potomania.tw.
39. (alcohol adj abstinence).tw.
40. sobriety.tw.
41. (alcohol adj rehabilitation\$).tw.
42. or/27-41
43. 3 and 42
44. meta analysis/
45. metaanalys\$.tw.
46. (meta adj analys\$).tw.
47. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidences) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
48. literature study.tw.
49. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
50. cochrane.ab.
51. medline.ab.
52. embase.ab.
53. (psychlit or psyclit).ab.
54. (psychinfo or psycinfo).ab.
55. (cinahl or cinhal).ab.
56. science citation index.ab.
57. bids.ab.
58. cancerlit.ab.
59. reference list\$.ab.
60. bibliograph\$.ab.
61. hand-search\$.ab.

62. relevant journals.ab.
63. manual search\$.ab.
64. selection criteria.ab.
65. data extraction.ab.
66. 64 or 65
67. review.pt.
68. 66 and 67
69. or/44-63,68
70. editorial.pt.
71. letter.pt.
72. 70 or 71
73. exp animal/
74. exp human/
75. 73 not (73 and 74)
76. exp nonhuman/
77. exp human/
78. 76 not (76 and 77)
79. 72 or 75 or 78
80. 69 not 79
81. 26 and 80
82. Clinical Trial/
83. Randomized Controlled Trial/
84. Randomization/
85. Double Blind Procedure/
86. Single Blind Procedure/
87. Crossover Procedure/
88. PLACEBO/
89. placebo\$.tw.
90. randomi?ed controlled trial\$.tw.
91. rct.tw.
92. random allocation.tw.
93. randomly allocated.tw.
94. allocated randomly.tw.
95. (allocated adj2 random).tw.
96. single blind\$.tw.
97. double blind\$.tw.
98. ((treble or triple) adj blind\$.tw.
99. Prospective study/
100. or/82-99
101. Case study/
102. case report.tw.
103. Abstract report/
104. Letter/
105. Human/
106. Nonhuman/
107. ANIMAL/
108. Animal Experiment/
109. 106 or 107 or 108

110. 109 not (105 and 109)
111. or/101-104,110
112. 100 not 111
113. 26 and 112
114. limit 113 to yr=2001 - 2005
115. 81 or 114
116. 43 and 80
117. 115 or 116

### **Søkestrategi Cochrane Library:**

**Prosjektleder:** Ellen Nilsen

**Søk:** Sari Ormstad

**Database:** The Cochrane Library 2005, Issue 2

**Dato:** 10.06.2005

**Antall treff:**

Benzodiazepiner + Stoffmisbruk: CDSR 22 treff, CENTRAL 1428 treff, DARE 12 treff, HTA 1 treff og NHS EED 17 treff: til sammen 1480 treff

Benzodiazepiner + Alkoholmisbruk: CDSR 1 treff, DARE 3 treff og HTA 0 treff: til sammen 4 treff

**Totalt antall treff:** 1482 (to duplikater)

**Kommentarer:** Ved alkoholmisbruk søkes det kun etter sekundærlitteratur.

- #1 [MeSH descriptor \*\*Benzodiazepines\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #2 [MeSH descriptor \*\*Alprazolam\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #3 [MeSH descriptor \*\*Benzodiazepinones\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #4 [MeSH descriptor \*\*Bromazepam\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #5 [MeSH descriptor \*\*Clonazepam\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #6 [MeSH descriptor \*\*Diazepam\*\* explode tree 1 in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #7 [MeSH descriptor \*\*Flunitrazepam\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #8 [MeSH descriptor \*\*Flurazepam\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #9 [MeSH descriptor \*\*Lorazepam\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #10 [MeSH descriptor \*\*Nitrazepam\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #11 [MeSH descriptor \*\*Oxazepam\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #12 [MeSH descriptor \*\*Prazepam\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #13 [MeSH descriptor \*\*Temazepam\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #14 [MeSH descriptor \*\*Chlordiazepoxide\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #15 [MeSH descriptor \*\*Estazolam\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #16 [MeSH descriptor \*\*Medazepam\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)



- #17 [MeSH descriptor \*\*Midazolam\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #18 [MeSH descriptor \*\*Triazolam\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #19 [MeSH descriptor \*\*Methadone\*\* explode all trees in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #20 [MeSH descriptor \*\*Morphine\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- [benzodiazepin\\* or alprazolam or bromazepam or clonazepam or diazepam or nordazepam or flunitrazepam or flurazepam or lorazepam or nitrazepam or oxazepam or prazepam or temazepam or chlordiazepoxide or estazolam or medazepam or midazolam or triazolam or adinazolam or bentazepam or brotizolam or camazepam or clobazam or clotiazepam or cloxazolam or flutoprazepam or halazepam or ketazolam or loflazepate or lormetazepam or metaclazepam or mexazolam or propazepam or ripazepam or tofisopam or arfendazam or](#)
- #21 [cinolazepam or dealkylflurazepam or delorazepam or demoxepam or doxefazepam or fludiazepam or fosazepam or gidazepam or girisopam or meclonazepam or nerisopam or nimetazepam or nitrosochlordiazepoxide or norchlordiazepoxide or norclobazam or norfludiazepam or norflunitrazepam or phenazepam or pinazepam or quazepam or tetrazepam or tuclazepam or uxepam or zopiclone or zolpidem or zaleplon or methadone or morphine or laam or \(methadyl next acetate\) or \(levo near alpha near acetylmethadol\) in \*\*Record Title\*\*, from 1800 to 2005 in \*\*all products\*\*](#)
- [benzodiazepin\\* or alprazolam or bromazepam or clonazepam or diazepam or nordazepam or flunitrazepam or flurazepam or lorazepam or nitrazepam or oxazepam or prazepam or temazepam or chlordiazepoxide or estazolam or medazepam or midazolam or triazolam or adinazolam or bentazepam or brotizolam or camazepam or clobazam or clotiazepam or cloxazolam or flutoprazepam or halazepam or ketazolam or loflazepate or lormetazepam or metaclazepam or mexazolam or propazepam or ripazepam or tofisopam or arfendazam or](#)
- #22 [cinolazepam or dealkylflurazepam or delorazepam or demoxepam or doxefazepam or fludiazepam or fosazepam or gidazepam or girisopam or meclonazepam or nerisopam or nimetazepam or nitrosochlordiazepoxide or norchlordiazepoxide or norclobazam or norfludiazepam or norflunitrazepam or phenazepam or pinazepam or quazepam or tetrazepam or tuclazepam or uxepam or zopiclone or zolpidem or zaleplon or methadone or morphine or laam or \(methadyl next acetate\) or \(levo near alpha near acetylmethadol\) in \*\*Abstract\*\*, from 1800 to 2005 in \*\*all products\*\*](#)
- #23 [\(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22\)](#)
- #24 [MeSH descriptor \*\*Substance-Related Disorders\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #25 [MeSH descriptor \*\*Amphetamine-Related Disorders\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #26 [MeSH descriptor \*\*Cocaine-Related Disorders\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #27 [MeSH descriptor \*\*Marijuana Abuse\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #28 [MeSH descriptor \*\*Opioid-Related Disorders\*\* explode all trees in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #29 [MeSH descriptor \*\*Phencyclidine Abuse\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #30 [MeSH descriptor \*\*Substance Abuse, Intravenous\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #31 [MeSH descriptor \*\*Substance Withdrawal Syndrome\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)
- #32 [MeSH descriptor \*\*Substance Abuse Treatment Centers\*\*, this term only in \*\*MeSH products\*\*](#)

- #33 (substance near related) next disorder\* in Record Title or (substance near related) next disorder\* in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #34 drug next (abus\* or addict\* or (physical next dependen\*) or dependen\* or habituation\* or (use next disorder\*) or usage or overuser\* or problem\* or misuse) in Record Title or drug next (abus\* or addict\* or (physical next dependen\*) or dependen\* or habituation\* or (use next disorder\*) or usage or overuser\* or problem\* or misuse) in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #35 toxicomania in Record Title or toxicomania in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #36 multiple next addiction\* in Record Title or multiple next addiction\* in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #37 (multidrug or polydrug) next (use or abus\*) in Record Title or (multidrug or polydrug) next (use or abus\*) in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #38 substance next (abus\* or dependen\* or (use next disorder\*) or addict\*) in Record Title or substance next (abus\* or dependen\* or (use next disorder\*) or addict\*) in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #39 ((amphetamine or cocaine or marijuana or cannabis or hashish or heroin or opioid or opiate or opium or narcotic or morphine or phencyclidine or (angel next dust) or pcp or analgesic) next (abus\* or addict\* or dependen\* or user\*)) or (((amphetamine or cocaine or marijuana or cannabis or hashish or heroin or opioid or opiate or opium or narcotic or morphine or phencyclidine or (angel next dust) or pcp or analgesic) near related) next disorder\*) in Record Title or ((amphetamine or cocaine or marijuana or cannabis or hashish or heroin or opioid or opiate or opium or narcotic or morphine or phencyclidine or (angel next dust) or pcp or analgesic) next (abus\* or addict\* or dependen\* or user\*)) or (((amphetamine or cocaine or marijuana or cannabis or hashish or heroin or opioid or opiate or opium or narcotic or morphine or phencyclidine or (angel next dust) or pcp or analgesic) near related) next disorder\*) in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #40 opium next alkaloid next addict\* in Record Title or opium next alkaloid next addict\* in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #41 abstinence next (symptom\* or syndrome\*) in Record Title or abstinence next (symptom\* or syndrome\*) in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #42 craving in Record Title or craving in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #43 withdrawal next (symptom\* or syndrome\*) in Record Title or withdrawal next (symptom\* or syndrome\*) in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #44 detoxification\* or desintoxi\* or disintoxi\* or disintossi\* in Record Title or detoxification\* or desintoxi\* or disintoxi\* or disintossi\* in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #45 enterosorption in Record Title or enterosorption in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #46 drug next abstinence in Record Title or drug next abstinence in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #47 drug next withdrawal\* in Record Title or drug next withdrawal\* in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #48 drug next dehabituation\* in Record Title or drug next dehabituation\* in Abstract, from 1800

- to 2005 in all products
- #49 drug next rehabilitation\* in Record Title or drug next rehabilitation\* in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #50 drug next treatment next (center\* or centre\*) in Record Title or drug next treatment next (center\* or centre\*) in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #51 maintenance next (treatment\* or therap\*) in Record Title or maintenance next (treatment\* or therap\*) in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #52 (drug or methadone) next maintenanc\* in Record Title or (drug or methadone) next maintenanc\* in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #53 (#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52)
- #54 (#23 AND #53)
- #55 MeSH descriptor Alcohol-Related Disorders, this term only in MeSH products
- #56 MeSH descriptor Alcoholism, this term only in MeSH products
- #57 MeSH descriptor Alcohol Withdrawal Delirium, this term only in MeSH products
- #58 MeSH descriptor Alcohol Withdrawal Seizures, this term only in MeSH products
- #59 (alcohol near related) next disorder\* in Record Title or (alcohol near related) next disorder\* in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #60 alcoholism in Record Title or alcoholism in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #61 (alcohol or ethanol) next (dependen\* or abus\* or addict\*) in Record Title or (alcohol or ethanol) next (dependen\* or abus\* or addict\*) in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #62 alcoholic in Record Title or alcoholic in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #63 problem next drink\* in Record Title or problem next drink\* in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #64 dipsomania in Record Title or dipsomania in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #65 alcohol next withdrawal\* in Record Title or alcohol next withdrawal\* in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #66 delirium next tremens in Record Title or delirium next tremens in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #67 alcohol\* next delirium in Record Title or alcohol\* next delirium in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #68 (alcohol near related) next (seizure\* or delirium or hallucinosis) in Record Title or (alcohol near related) next (seizure\* or delirium or hallucinosis) in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #69 potomania in Record Title or potomania in Abstract, from 1800 to 2005 in all products
- #70 alcohol next abstinence in Record Title or alcohol next abstinence in Abstract, from 1800 to 2005 in all products

- #71 [sobriety in Record Title or sobriety in Abstract, from 1800 to 2005 in all products](#)
- #72 [alcohol next rehabilitation\\* in Record Title or alcohol next rehabilitation\\* in Abstract, from 1800 to 2005 in all products](#)
- #73 [\(#55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72\)](#)
- #74 [\(#23 AND #73\), from 1800 to 2005](#)
- #75 [\(#54 OR #74\)](#)

### Søkestrategi PsycINFO:

**Prosjektleder:** Ellen Nilsen

**Søk:** Sari Ormstad

**Database:** PsycINFO <1872 to June Week 1 2005>

**Dato:** 14.06.2005

**Antall treff:**

Benzodiazepiner + Stoffmisbruk: 1089 (273 systematiske oversikter og 858 RCTer)

Benzodiazepiner + Alkoholmisbruk: 55

**Totalt antall treff:** 1101 (43 duplikater)

**Kommentarer:** Ved alkoholmisbruk søkes det kun etter sekundærlitteratur. Vi har brukt søkefiltre hvor emneord er hentet fra "PDQ: evidence-based principles and practice" av Ann McKibbin, tekstord fra SIGN (med noen få tilleggsord).

1. exp benzodiazepines/ or methadone/ or morphine/
2. (benzodiazepin\$ or alprazolam or bromazepam or clonazepam or diazepam or nordazepam or flunitrazepam or flurazepam or lorazepam or nitrazepam or oxazepam or prazepam or temazepam or chlordiazepoxide or estazolam or medazepam or midazolam or triazolam or adinazolam or bentazepam or brotizolam or camazepam or clobazam or clotiazepam or cloxazolam or fluto-prazepam or halazepam or ketazolam or loflazepate or lormetazepam or metaciazepam or mexazolam or propazepam or ripazepam or tofisolam or arfendazam or cinolazepam or dealkylflurazepam or delorazepam or demoxepam or doxefazepam or fludiazepam or fosazepam or gidazepam or girisopam or meclonazepam or nerisopam or nimetazepam or nitrosochlordiazepoxide or norchlordiazepoxide or norclobazam or norfludiazepam or norflunitrazepam or phenazepam or pinazepam or quazepam or tetrazepam or tuclazepam or uxepam or zopiclone or zolpidem or zaleplon or methadone or morphine or laam or methadyl acetate or (levo adj alpha adj acetylmethadol)).tw.
3. or/1-2
4. drug abuse/ or drug dependency/ or polydrug abuse/ or drug abstinence/ or drug addiction/ or drug withdrawal/ or detoxification/ or drug rehabilitation/ or heroin addiction/
5. (substance adj related disorder\$).tw.
6. (drug adj (abus\$ or addict\$ or physical dependen\$ or dependen\$ or habituation\$ or (use\$ adj disorder\$) or usage or overuser\$ or problem\$ or misuse)).tw.
7. toxicomania.tw.
8. multiple addiction\$.tw.
9. ((multidrug or polydrug) adj (use\$ or abus\$)).tw.
10. (substance adj (abus\$ or dependen\$ or (use\$ adj disorder\$) or addict\$)).tw.
11. ((amphetamine or cocaine or marijuana or cannabis or hashish or heroin or opioid or opiate or opium or narcotic or morphine or phencyclidine or angel dust

- or pcp or analgesic) adj (related disorder\$ or abus\$ or addict\$ or dependen\$ or user\$).tw.
12. opium alkaloid addict\$.tw.
  13. (abstinence adj (symptom\$ or syndrome\$)).tw.
  14. craving.tw.
  15. (withdrawal adj (symptom\$ or syndrome\$)).tw.
  16. (detoxification\$ or desintoxi\$ or disintoxi\$ or disintossi\$).tw.
  17. enterosorption.tw.
  18. (drug adj abstinence).tw.
  19. drug withdrawal\$.tw.
  20. drug dehabituations\$.tw.
  21. (drug adj rehabilitation\$).tw.
  22. (drug treatment adj (center\$ or centre\$)).tw.
  23. (maintenance adj (treatment\$ or therap\$)).tw.
  24. ((drug or methadone) adj maintenanc\$).tw.
  25. or/4-24
  26. 3 and 25
  27. methadone maintenance/
  28. 26 or 27
  29. alcohol abuse/ or alcoholism/ or alcohol withdrawal/ or alcoholic hallucinosis/ or delirium tremens/ or alcohol rehabilitation/ or sobriety/
  30. (alcohol adj related disorder\$).tw.
  31. alcoholism.tw.
  32. ((alcohol or ethanol) adj (dependen\$ or abus\$ or addict\$)).tw.
  33. alcoholic.tw.
  34. problem drink\$.tw.
  35. dipsomania.tw.
  36. alcohol withdrawal\$.tw.
  37. delirium tremens.tw.
  38. (alcohol\$ adj delirium).tw.
  39. (alcohol adj related adj (seizure\$ or delirium or hallucinosis)).tw.
  40. potomania.tw.
  41. (alcohol adj abstinence).tw.
  42. sobriety.tw.
  43. (alcohol adj rehabilitation\$).tw.
  44. or/29-43
  45. 3 and 44
  46. meta analysis/
  47. (metaanaly\$ or (meta adj analy\$)).tw.
  48. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidences\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
  49. literature study.tw.
  50. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
  51. "literature review"/
  52. meta analysis.fc.
  53. "literature review".fc.
  54. cochrane.ab.
  55. embase.ab.
  56. (cinahl or cinhal).ab.
  57. (psychlit or psyclit).ab.
  58. medline.ab.
  59. science citation index.ab.
  60. bids.ab.
  61. cancerlit.ab.
  62. reference list.ab.
  63. bibliograph\$.ab.
  64. (handsearch\$ or hand search\$).ab.
  65. relevant journals.ab.
  66. manual search\$.ab.
  67. data extraction.ab.

68. selection criteria.ab.
69. or/46-68
70. comment.fc.
71. clinical case report.fc.
72. case study non clinical.fc.
73. journal editorial.fc.
74. journal letter.fc.
75. animal.po.
76. human.po.
77. 75 not (75 and 76)
78. or/70-74,77
79. 69 not 78
80. 28 and 79
81. empirical methods/
82. Experimental methods/
83. Quasi experimental methods/
84. experimental design/
85. between groups design/
86. followup studies/
87. repeated measures/
88. experiment controls/
89. experimental replication/
90. exp "sampling (experimental)"/
91. placebo/
92. clinical trials/
93. treatment effectiveness evaluation/
94. experimental replication.fc.
95. followup study.fc.
96. clinical trial.fc.
97. double blind design.fc.
98. single blind design.fc.
99. placebo\$.tw.
100. (randomi?ed adj3 (trial\$ or stud\$3)).tw.
101. rct.tw.
102. random allocation.tw.
103. (randomly adj1 allocated).tw.
104. (allocated adj2 random).tw.
105. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
106. (clinic\$ adj (trial? or stud\$3)).tw.
107. or/81-106
108. comment.fc.
109. clinical case report.fc.
110. journal editorial.fc.
111. journal letter.fc.
112. case study non clinical.fc.
113. animal.po.
114. human.po.
115. 113 not (113 and 114)
116. or/108-112,115
117. 107 not 116
118. 28 and 117
119. 80 or 118
120. 45 and 79
121. 119 or 120

**Søkestrategi SveMed:**

**Prosjektleder:** Ellen Nilsen

**Søk:** Sari Ormstad

**Database:** SveMed+

**Dato:** 27.07.2005

**Antall treff:**

Benzodiazepiner (MeSH) + Stoffmisbruk (MeSH): 126

Benzodiazepiner (MeSH) + Alkoholmisbruk (MeSH) + avgrensning til oversiktsartikler: 0

**Totalt antall treff:** 126

**Kommentarer:**

#### Søkhistorik:

Søkmængd	Søkvillkor	Antal poster
<a href="#">S1</a>	Benzodiazepines.fm.	132
<a href="#">S2</a>	Alprazolam.fm.	1
<a href="#">S3</a>	Benzodiazepinones.fm.	2
<a href="#">S4</a>	Bromazepam.fm.	0
<a href="#">S5</a>	Clonazepam.fm.	5
<a href="#">S6</a>	Diazepam.fm.	23
<a href="#">S7</a>	Nordazepam.fm.	0
<a href="#">S8</a>	Flunitrazepam.fm.	15
<a href="#">S9</a>	Flurazepam.fm.	0
<a href="#">S10</a>	Lorazepam.fm.	11
<a href="#">S11</a>	Nitrazepam.fm.	3
<a href="#">S12</a>	Oxazepam.fm.	6
<a href="#">S13</a>	Prazepam.fm.	0
<a href="#">S14</a>	Temazepam.fm.	0
<a href="#">S15</a>	Chlordiazepoxide.fm.	0
<a href="#">S16</a>	Estazolam.fm.	0
<a href="#">S17</a>	Medazepam.fm.	0
<a href="#">S18</a>	Midazolam.fm.	19
<a href="#">S19</a>	Triazolam.fm.	13
<a href="#">S20</a>	Methadone.fm.	95
<a href="#">S21</a>	Methadyl-Acetate.fm.	2
<a href="#">S22</a>	Morphine.fm.	82
<a href="#">S23</a>	s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6 or s7 or s8 or s9 or s10 or s11 or s12 or s13 or s14 or s15 or s16 or s17 or s18 or s19 or s20 or s21 or s22	394
<a href="#">S24</a>	Substance-Related-Disorders.fm.	617
<a href="#">S25</a>	Amphetamine-Related-Disorders.fm.	9
<a href="#">S26</a>	Cocaine-Related-Disorders.fm.	8

<a href="#">S27</a>	Marijuana-Abuse.fm.	27
<a href="#">S28</a>	<i>Explodesökning på Opioid-Related-Disorders</i>	244
<a href="#">S29</a>	Phencyclidine-Abuse.fm.	0
<a href="#">S30</a>	Substance-Abuse, Intravenous.fm.	0
<a href="#">S31</a>	Substance-Withdrawal Syndrome.fm.	0
<a href="#">S32</a>	Substance-Abuse Treatment Centers.fm.	0
<a href="#">S33</a>	s24 or s25 or s26 or s27 or s28 or s29 or s30 or s31 or s32	858
<a href="#">S34</a>	Alcohol-Related-Disorders.fm.	150
<a href="#">S35</a>	Alcoholism.fm.	516
<a href="#">S36</a>	Alcohol-Withdrawal Delirium.fm.	0
<a href="#">S37</a>	Alcohol-Withdrawal Seizures.fm.	0
<a href="#">S38</a>	s34 or s35 or s36 or s37	612
<a href="#">S39</a>	S23 AND S33	126
<a href="#">S40</a>	S23 AND S38	5
<a href="#">S41</a>	S40 (avgrenset til oversiktsartikler)	0
<a href="#">S42</a>	S39 or S41	126

#### Søkestrategi i CRD databasene:

**Prosjektleder:** Ellen Nilsen

**Søk:** Sari Ormstad

**Database:** Centre for Reviews and Dissemination: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) og Health Technology Assessment Database (HTA)

**Dato:** 28.07.2005

**Antall treff:** 44

**Kommentarer:**

benzodiazepines/Subject Headings Exploded

OR

methadone OR methadyl-acetate OR morphine/Subject Headings



---

## VEDLEGG 2. SKJEMA FOR KVALITETSVURDERINGER

---

### Kritisk vurdering av randomiserte kontrollerte studier:

		JA	UKLART	NEI
1	Er utvalget tilfeldig fordelt (randomisert) til tiltaks- og kontrollgruppe?			
2	Er denne randomiseringen skjult?			
3	Er gruppene like ved oppstart av studien?			
4	Er gruppene behandlet likt bortsett fra for tiltaket som evalueres?			
5	Er deltakere/pasienter uvitende (blindet) med hensyn til hvilken gruppe de er i?			
6	Er utøverne eller behandlerne uvitende om hvem som er i hvilken gruppe?			
7	Er den som vurderte resultatene og evt. analyserte dataene uvitende om hvilket tiltak deltakerne fikk?			
8	Er deltakerne analysert i sin opprinnelige gruppe? ("intention to treat")?			
9	Er det gjort rede for alle deltakerne ved slutten av studien?			
10	Er måling av alle relevante utfall/endepunkter utført standardisert, gyldig og pålitelig?			
11	Er resultatene presise? (Er det oppgitt konfidensintervall eller p-verdier?)			

### Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)

Høy kvalitet (ingen begrensinger)

Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Middels kvalitet (noen begrensinger)

Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Lav kvalitet (alvorlige begrensinger)

Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan bli endret.

## Kritisk vurdering av en overkrysningsstudie:

		JA	UKLART	NEI
1	Er utvalget tilfeldig fordelt (randomisert) til tiltaks- og kontrollgruppe?			
2	Er denne randomiseringen skjult?			
3	Er gruppene like ved oppstart av studien (er det lik fordeling av prognostiske faktorer, se etter tabell over karakteristika for tiltaks- og kontrollgruppen)?			
4	Er gruppene behandlet likt bortsett fra for tiltaket som evalueres?			
5	Er deltakere/pasienter uvitende (blindet) med hensyn til hvilken gruppe de er i?			
6	Er utøverne eller behandlerne uvitende om hvem som er i hvilken gruppe?			
7	Er den som vurderte resultatene og evt. analyserte dataene uvitende om hvilket tiltak deltakerne fikk?			
8	Er deltakerne analysert i sin opprinnelige gruppe? ("intention to treat")?			
9	Er det gjort rede for alle deltakerne ved slutten av studien?			
10	Er måling av alle relevante utfall/endepunkter utført standardisert, gyldig og pålitelig?			
11	Er resultatene presise? (Er det oppgitt konfidensintervall eller p-verdier?)			
12	Er utvaskingsperioden tilstrekkelig og drøftet?			
13	Er det blitt trent på testene før målingene startet (tilvenning til læringsformene, "habituation")			

### Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)

Høy kvalitet (ingen begrensinger)

Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Middels kvalitet (noen begrensinger)

Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Lav kvalitet (alvorlige begrensinger)

Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan bli endret.

### Kritisk vurdering av en kasus-kontrollstudie:

		JA	UKLART	NEI
1	Var kasus- og kontrollpersoner hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?			
2	Er gruppene (kasus og kontroll) sammenlignbare i forhold til viktige forvekslingsfaktorer (konfoundere)?			
3	Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet og/eller diagnosen validert?			
4	Er det tydelig at kontrollgruppen var fri for den aktuelle tilstanden?			
5	Har forfatterne tatt hensyn til viktige forvekslingsfaktorer i studiens design og/eller analyse?			
6	Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert på samme måte i kasus- og kontrollgruppen?			
7	Var den som målte eksposisjonen blindet mht hvem som var kasus eller kontroll (og spiller det eventuelt noen rolle om forskeren var blindet eller ikke)?			
8	Var responsraten (svarprosenten) tilstrekkelig i begge grupper?			

### Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)

Høy kvalitet (ingen begrensinger)

Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Middels kvalitet (noen begrensinger)

Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Lav kvalitet (alvorlige begrensinger)

Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan bli endret.

### Kritisk vurdering av en tverrsnittstudie:

		JA	UKLART	NEI
1	Var befolkningen (populasjonen) utvalget er hentet fra, klart definert?			
2	Var utvalget representativt for befolkningsgruppen?			
3	Er det gjort rede for om (og eventuelt hvordan) respondentene skiller seg fra dem som ikke har respondert?			
4	Er svarprosenten høy nok?			
5	Var datainnsamlingen standardisert?			
6	Er objektive kriterier benyttet for vurdering av utfallsmålene?			
7	Har man i dataanalysen brukt adekvate metoder?			

### Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)

Høy kvalitet (ingen begrensinger)

Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Middels kvalitet (noen begrensinger)

Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Lav kvalitet (alvorlige begrensinger)

Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan bli endret.

### VEDLEGG 3. EVIDENSTABELLER

#### Kunnskapsgrunnlaget vedrørende skadevirkninger ved bruk av benzodiazepiner

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Curran HV. et al. 2003. UK</p> <p><b>Journal</b> Psychol Med</p> <p><b>Title:</b> Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled study</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group 1:</i> benzodiazepine dose was tapered from week 1 of the trial, then remain on placebo through to week 24 <i>Study group 2:</i> were given their usual dose for 12 weeks and then it was tapered <i>Control group:</i> continuers</p> <p>All patients were assessed at 0, 12 and 24 weeks and 50% were reassessed at 52 weeks.</p> <p>Urine samples were collected from patients in the two study groups at baseline and at 52 weeks</p> <p><b>Population and age:</b> N = 138</p>	<p><b>Results:</b> Of all patients beginning the trial, 80% had successfully withdrawn six months later</p> <p>There was little difference between the two study groups, but these groups differed from the control group in that the performance of the withdrawers on several cognitive/psychomotor tasks showed relative improvements at 24 or 52 weeks.</p> <p>Withdrawers and continuers did not differ in sleep or benzodiazepine withdrawal symptoms.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Withdrawal from benzodiazepines produces some subtle cognitive advantages for older people, yet little in the way of withdrawal symptoms or emergent sleep difficulties.</p>	<p><b>Comments:</b> Random allocation to the control group was precluded for ethical reasons.</p> <p>The majority of patients were taking temazepam, about a third were taking nitrazepam and the remainder were taking loprazolam</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>

	<p><i>Study group 1: 55</i>  <i>Study group 2: 49</i>  <i>Control group: 34</i></p> <p><i>Age: ≥ 65 years (mean 77 ± 6.9 years)</i></p> <p><b>Indication:</b>  Chronic benzodiazepine users.  60% had taken benzodiazepines for &gt; 10 years  27% had taken benzodiazepines for &gt; 20 years</p> <p><b>Observation time:</b> 52 weeks</p> <p><b>Endpoints:</b>  Withdrawal symptoms, cognitive function, sleep,  mood, quality of life</p>	<p>The findings also suggest that, taken long-term,  benzodiazepines do not aid sleep</p>	
--	--	---	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Evans SM et al. 1994. UK</p> <p><b>Journal</b> J Pharmacol Exp Ther</p> <p><b>Title:</b> Tandospirone and Alprazolam: Comparison of Behavioral Effects and Abuse Liability in Humans</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled study. A dose-effect cross-over study</p> <p><b>Intervention:</b> Subjects were administered a test dose of 160 mg tandospirone followed by a washout placebo session</p> <p>Then the subjects entered a 14 session trial with tandospirone (40, 80 or 160 mg) or alprazolam (0,5, 1 or 2 mg) with placebo in intervening days.</p> <p><b>Population and age:</b> 16 male volunteers with history of substance abuse but without significant other disturbances. Two subjects dropped out after inclusion before placebo washout face.</p> <p><i>Intervention group:</i> N= 14 Age: 23-40 years (mean 31 years) Ten Afro-American, four Caucasian Benzodiazepin use: 4-20 years (mean 13 years)</p> <p><b>Observation time:</b> Direct registration of effects</p>	<p><b>Results:</b> Similar dose-related time course, subjective rating of drug strength and circular light estimates.</p> <p>Differential effects with dose- related increase in liking after alprazolam and disliking after tandospirone.</p> <p>Alprazolam but not tandospirone impaired performance relative to placebo on all performance tasks. Tandospirone had a weak negative effect on circular light test and a comparable negative effect on recall test relative to placebo.</p> <p>Both drugs were registered with sedative effects by observer rating but signs of intoxication only for alprazolam.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Both drugs have similar dose-related time course effects. Alprazolam has strong and tandospirone only weak sedative. Alprazolam effect produces strong and tandospirone only weak dose-related impairments in performance.</p>	<p><b>Comments:</b> Comprehensive study with convincing conclusions. Blinding of observers not described. Only male test subjects.</p> <p><b>The study was of high quality</b></p>

	<p><b>Endpoints:</b>  Measurements in individual test-stations with subjective effects in pencil-paper or responding on PC-based questionnaires and tests (circular light, balance task, DSST (responding to random digits), choice reaction time, enter and recall and picture recall. In addition observer-rated questionnaires on behaviour and self rating of drug effect (comparisons) and subjective effect, ARCI for measures of drug type effects, POMS for state of mind, after-effects by an “end of the day” questionnaire after 6 hours and “next-day questionnaire for after-effects and liking the day after. The estimated subjective worth in dollars.</p>	<p>Alprazolam but not tandospirone functions as a reinforcer and has abuse potential.</p>	
--	--	---	--



Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Farré M. et al. 1998. Spain</p> <p><b>Journal</b> Psychopharmacology</p> <p><b>Title:</b> Abuse liability of flunitrazepam among methadone-maintained patients</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled cross-over study</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group 1:</i> Flunitrazepam (1, 2 and 4 mg) <i>Study group 2:</i> Triazolam (0.5 and 0.75 mg) <i>Control group:</i> Placebo</p> <p><b>Title:</b> Subjects participated in one training session (received placebo) and six experimental sessions carried out with at least 2-day washout periods</p> <p><b>Population and age:</b> N=10 males Methadone-maintained males with history of benzodiazepine and alcohol use. All were cigarette smokers.</p> <p>Patients admitted to the methadone maintenance program at least three weeks before their selection and took methadone at daily doses between 40-50 mg (mean 44 mg)</p> <p><i>Age:</i> 22-44 years (mean 31 years)</p>	<p><b>Results:</b> All drugs but flunitrazepam (1 mg) caused an impairment of psychomotor tasks.</p> <p>Effects were more evident with the highest doses of both drugs (<math>p &lt; 0.01</math>).</p> <p>Only flunitrazepam (4 mg) produced a significant decrease in balance time (<math>p &lt; 0.0005</math>).</p> <p>Flunitrazepam (4 mg) caused euphoria-related effects as measured by increases in ARCI-MBG and “high” scores in the VAS.</p> <p>Triazolam 0.75 mg induced increases in sedation measured by ARCI-PCAG, depression in POMS, and VAS-drowsiness scores.</p> <p>None of the subjects presented symptoms of opioid withdrawal at baseline or during the experimental session</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> The presence of drug-induced euphoria in metha-</p>	<p><b>The study was of high quality</b></p>

	<p><b>Observation time:</b> Six hours</p> <p><b>Endpoints:</b>  Physiological measures, psychomotor performance tasks, self-administered subjective effects questionnaires (Addiction Research Center Inventory (ARCI), Profile of Mood States (POMS), visual analog scales (VAS))</p>	<p>done-maintained patients after oral administration of flunitrazepam together with the epidemiological evidence of its abuse in opioid-dependent patients, suggest that flunitrazepam may be included in the group of benzodiazepines with relatively high abuse potential</p>	
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Funderburk F et al. 1989. USA</p> <p><b>Journal</b> Curr Ther Res</p> <p><b>Title:</b> Behavioral differentiation of anxiolytic medications: Alone and in combination with alcohol.</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled mixed design</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group 1:</i> 5 mg diazepam <i>Study group 2:</i> 7,5 mg clorazepate <i>Study group 3:</i> 1 mg lorazepam <i>Control group:</i> placebo</p> <p>After the second drug dose on separate testing days all participants consumed one of the three doses of alcohol: placebo, 0,54 gm/kg and 1,08 gm/kg The subjects were monitored in laboratory. Each subject participated in three 8,5 hrs testing sessions.</p> <p>Drug treatment was a between groups factor and alcohol dose were within subject factors.</p> <p><b>Population and age:</b> 28 normal male volunteers <i>Age:</i> 20-31 years (mean 25 years)</p> <p><b>Observation time:</b> Three 8.5 hrs testing sessions.</p>	<p><b>Results:</b> Diazepam and lorazepam showed significantly higher rates for drug liking (<math>p&lt;0.05</math>) and drug effects (<math>p&lt;0.05</math>) than clorazepate and placebo</p> <p>Reaction time was significantly prolonged by lorazepam (<math>p&lt;0.05</math>) diazepam and clorazepate did not differ from placebo.</p> <p>(DSST) and was impaired by lorazepam (<math>p&lt;0.05</math>)</p> <p>Subjects in all drug treatments reported more drug effect and higher ratings of drug liking with increasing doses of alcohol.</p> <p>Reaction time was significantly affected by drug treatment, but no significant effects for alcohol dose were observed.</p> <p>Recall tasks were significantly decreased as alcohol doses were increased, and significantly most so for lorazepam.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Drug liking and drug effect were rated higher for diazepam and lorazepam than for lorazepate and</p>	<p><b>Comments:</b> Important study of differentiation of drug liking and drug effects among benzodiazepines commonly prescribed. The study also describes how alcohol increases drug effects. The study groups are small.</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>

	<p><b>Endpoints:</b>  Self report questionnaires (drug liking- and drug effect questionnaire)</p> <p>Short-form version of Addiction Research Centre Inventory (ARCI), MBG scale ( an index of euphoria), PCAG scale ( sensitive to sedative effects), LSD scale ( index of dysphoria ), POMS scale (for assessing transient, fluctuating mood states)</p> <p>Cognitive and psychomotor performance: A test battery developed by Behavioral Pharmacology Research Unit, sensitive to performance parameters that are involved in tasks such as driving and operating machinery: Circular light tasks and The digit symbol substitution task (DSST)</p> <p>Short-term recall test, reaction time</p>	<p>placebo. Lorazepam was associated with poorer performance. On the alcohol-drug combination condition, most measures showed strong alcohol-related dose effects. Higher doses of alcohol were associated with higher ratings of drug effects and more dysphoric mood effects inn all treatment groups. The behavioural effects of benzodiazepines may be differentiated, even at therapeutic levels.</p>	
--	---	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Funderburk F et al. 1988. Ireland</p> <p><b>Journal</b> Drug Alcohol Depend</p> <p><b>Title:</b> Relative abuse liability of lorazepam and diazepam: an evaluation in "recreational" drug users.</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled mixed design</p> <p><b>Intervention:</b> For each subject, drugs were administered over 4 test days in a 2drug by 4 dose levels mixed design.</p> <p><i>Study group 1:</i> 4 test days of oral doses of lorazepam (0, 1.5, 3 and 6 mg) <i>Study group 2:</i> 4 test days of oral doses of diazepam (0, 10, 20 and 40 mg) Test days were separated by at least 1 week</p> <p>Psychomotor and cognitive effects of oral doses of lorazepam (0, 1.5, 3 and 6 mg) and diazepam (0, 10, 20 and 40 mg) were studied under double-blind conditions in For each subject, drug was administered over 4 test days in a 2 (drug) by 4 (dose level) mixed design</p> <p><b>Population and age:</b> <i>Study group:</i> n = 14 Volunteers with histories of 'recreational' benzodiazepine use/abuse. Age 20-35 (mean=26,6) All subjects reported use of sedative/hypnotic drugs</p>	<p><b>Results:</b> No significant overall difference between diazepam and lorazepam was found on measures of drug effect or drug liking, but a t significant dose-related liking effect was demonstrated (<math>p &lt; 0.02</math>)</p> <p>The circular light tasks demonstrated that high doses of lorazepam produced a longer lasting performance decrement than did high doses of diazepam (<math>p &lt; 0.05</math>)</p> <p>The digit symbol substitution task revealed more severe performance deficits associated with the higher doses of lorazepam as compared with the higher doses of lorazepam (<math>p &gt; 0.01</math>)</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> The results showed that subjective ratings of drug 'liking' and the psychomotor and cognitive effects of lorazepam were generally similar to those of diazepam over the range of doses studied. Lorazepam, however, tended to produce effects of longer duration than diazepam. Since previous studies have shown that diazepam has a relatively high abuse liability among the benzodiazepines, the present</p>	<p><b>Comments:</b> No information about drop-outs. The number of subjects seems unclear as presented in the figures. The study groups are small. The subjects were all men, so this study gives no information of eventual gender differences More information could have been given about the subjects-drug history, methadone use etc.</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>

	<p>recreationally at least 4 times during the previous year. Most (12/14) reported use of these recreational drugs at least 1 time per month.</p> <p><b>Observation time:</b> Eight hours</p> <p><b>Endpoints:</b>  Assessment of subjective response to drug on a VAS scale.  Assessment of cognitive and psychomotor performance by a computer-based test battery: Circular light tasks and The digit symbol substitution task.</p>	<p>findings suggest that lorazepam shares this property with diazepam in subjects with a history of 'recreational' drug use/abuse.</p>	
--	---	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Griffiths RR et al. 1979. USA</p> <p><b>Journal</b> J Pharmacol Exp Ther</p> <p><b>Title:</b> Human drug self-administration: double blind comparison of pentobarbital, diazepam, chlorpromazine and placebo</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled, partly cross-over design</p> <p><b>Intervention:</b> Available ingestions of placebo, diazepam 10 and 20 mg, pentobarbital 30 and 90 mg and chlorpromazine 25 and 50 mg.</p> <p>Available up to 10 doses each daily session, at least 15 min between doses. All but first day 15 min bicycling required for each dose. For each person, the same drug was available the whole daily session and for app. 10 consecutive daily sessions. Drug-effect ratings at end of each daily session.</p> <p><b>Population and age:</b> N = 19 male volunteers. History of sedative drug abuse including benzodiazepines and barbiturates. Eight subjects on concurrently methadone treatment.</p> <p><b>Observation time:</b> 3-8 days observation before start of the study. Study-period variably from subject to subject, app 10 days exposure to each drug, 1-5 drugs tested per person. 2</p>	<p><b>Results:</b> Chlorpromazine self-administered comparable to placebo. Diazepam and pentobarbital dose-dependent more self-administered than placebo. Highest dose pentobarbital more self-administered than highest dose diazepam.</p> <p>Staff and subject rated dose effects 1. day: placebo low, chlorpromazine both doses moderate, diazepam and pentobarbital low doses low to moderate, high doses diazepam and pentobarbital moderate to high. Drug-effects consecutive days: No clear evidence of tolerance to the drug effects. Only rough correspondence between drug-effects and number of drugs taken.</p> <p>Large inter-individual variations in both self-administration and drug-effects.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Although similar drug-effects, differences in self-administration. Results consistent with animal studies and clinical experiences.</p>	<p><b>Comments:</b> Methadone treatment: these subjects' results did not differ from the rest.</p> <p>Maximum 200 mg diazepam each daily session gives high concentration of diazepam the next day. Unclear if the wash-out period is between each daily session or between each drug-period.</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>

	<p>days washout between each drug day or between drug periods</p> <p><b>Endpoints:</b> Number of self-administrations of each drug, subject and staff-ratings of drug effect (no effect to very strong drug effect)</p>		
--	---	--	--



Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Griffiths RR et al. 1983. USA</p> <p><b>Journal</b> Arch Gen Psychiatry</p> <p><b>Title:</b> Differential effects of diazepam and pentobarbital, on mood and behaviour</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, in 6 different sequences of low dose, high dose, placebo</p> <p><b>Intervention:</b> Daily administrations at 11:00 of 1 drug per day 5 consecutive days of placebo, diazepam 50mg, diazepam 100 mg or placebo, pentobarbital 200, pentobarbital 400 mg. ARCI and POMS at 13:00. Drug-effect and liking ratings and psychomotor performance measures at 13:00, 15:00 and 17:00. Global mood and behaviour questionnaire 21:00. Observer rated questionnaires at several points.</p> <p><b>Population and age:</b> Twelve male volunteers, history of sedative drug abuse including benzodiazepines and barbiturates. Three subjects on concurrently methadone treatment.</p> <p><b>Observation time:</b> 4-7 days observation before start of the study. Study-period 5 days each drug condition, wash out 10-14 days between drug conditions.</p>	<p><b>Results:</b> Similar dose-related effects on psychomotor performance and similar magnitude of dose effects. For diazepam but not for pentobarbital: Carryover effects. Decrease in self rated mood and social interaction and staff-rated increase in hostility, complaining and unusual behaviour, that increased during the first 3-4 days.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Diazepam, but not pentobarbital is associated with deleterious changes in mood and behaviour. Subjects are relatively less aware of the degree of impairment/effect produced by diazepam and are poor at judging the extent of adverse drug produced changes in their mood and social behaviour.</p>	<p><b>Comments:</b> Methadone treatment: these subjects` results did not differ from the rest.</p> <p><b>The study was of high quality</b></p>

	<b>Endpoints:</b> Subject and staff-ratings of drug effects and psychomotor performance		
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Griffiths RR. 1984. USA</p> <p><b>Journal</b> Psychopharmacology</p> <p><b>Title:</b> Relative abuse liability of diazepam and oxazepam: behavioral and subjective dose effects</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled cross-over design</p> <p><b>Intervention:</b> Dose-effect protocol (n=12): Placebo, diazepam 10, 20, 40, 80, 160 mg and oxazepam 30, 60, 120, 240, 360, 480 mg. All doses to all subjects. Choice-protocol (n=9): repeated administration of 160 mg diazepam and 480 mg oxazepam, 2 doses of each</p> <p><b>Population and age:</b> N = 12 healthy volunteers, history of drug abuse including benzodiazepines. Nine of these in choice-protocol  Age: 28-49 years</p> <p><b>Observation time:</b> 4-6 days before start of the study. Study period: Dose-effect protocol: 12 conditions every third day. Choice-protocol: 4 conditions every third day.</p>	<p><b>Results:</b> Dose-related effects of diazepam and oxazepam relative to placebo for circular lights, DSST, drug effects (subject and staff-rated). No difference between diazepam and oxazepam in AUC-values (except from staff-rated drug-effect). Diazepam higher peak effects and quicker onset on many measures.  Equivalent doses with respect to AUC of all measures: 1 mg diazepam=2.6(psychomotor impairment) - 5.7(drug-liking) mg oxazepam.  Categorization of drug effects: diazepam and oxazepam equally often as bzd, diazepam more often as a barbiturate, oxazepam more often as placebo.  Repeated administration: circular lights and DSST: oxazepam less impairment administration 2 and 3 than diazepam. Drug effect and drug liking: increasing on administration 2 and 3 for both diazepam and oxazepam, higher for diazepam.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Diazepam and oxazepam comparable effects, but higher peak-effects and quicker onset for diazepam.</p>	<p><b>Comments:</b> Accumulation of nordiazepam, but no accumulation after oxazepam. According to the authors not a great problem because return to baseline before next dose. Highest doses both diazepam and oxazepam not totally eliminated before next dose.  Limited data to conclude on more tolerance to psychomotor impairment for oxazepam than diazepam.</p> <p><b>The study was of high quality</b></p>

	<p><b>Endpoints:</b>  Subject drug questionnaire (drug-effect and drug-liking+49 item ARCI) and circular light/ DSST + staff drug questionnaire (drug-effect) before drug-consumption and at 1, 2, 4, 6, 8, 12 and 24 h post-drug.</p>	<p>Diazepam higher abuse liability than oxazepam because of: relatively more potent in drug liking than psychomotor impairment, categorized more often as barbiturate, higher peak liking and more rapid onset.</p> <p>More tolerance to psychomotor impairment for oxazepam and diazepam</p>	
--	--	---	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Mintzer MZ and Griffiths RR. 1998. USA</p> <p><b>Journal</b> Drug Alcohol Depend</p> <p><b>Title:</b> Flunitrazepam and triazolam: a comparison of behavioural effects and abuse liability</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled cross-over design</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group 1:</i> Flunitrazepam (2, 4 and 8 mg/70 kg) <i>Study group 2:</i> Triazolam (0.25, 0.5 and 1 mg/70 kg) <i>Control group:</i> Placebo</p> <p><b>Population and age:</b> N = 14 sedative drug abusers (two females)  Mean age 34 years (range 21-44 years) All reported regular use of cigarettes  No participant was physically dependent at the time of the study</p> <p><b>Observation time:</b> 24 h after drug administration</p> <p><b>Endpoints:</b> Performance, observer-rated, participant-rated effects</p>	<p><b>Results:</b> Both flunitrazepam and triazolam produced dose-related decrements in memory and psychomotor/cognitive performance, and increases in many participant- and observer-rated measures.</p> <p>Effects of flunitrazepam had an earlier onset than those of triazolam (0.5 h versus 1 h).</p> <p>Effects of flunitrazepam had a longer duration than those of triazolam (7-8 h versus 4-5 h).</p> <p>The highest flunitrazepam dose produced effects that were significantly greater than those of the highest triazolam dose on next-day ratings of good effects, take again, and worth.</p> <p>All tested flunitrazepam doses produced effects greater than any triazolam dose on next-day ratings of liking and take again.</p> <p>The highest flunitrazepam dose, but no triazolam dose, significantly increased the maximum dollar value at which participants chose drug over money in a Drug versus Money Choice Procedure</p>	<p><b>The study was of high quality</b></p>

		<p><b>Conclusions as stated by the authors:</b></p> <p>Both flunitrazepam and triazolam produced dose and time-related decrements in psychomotor and cognitive performance, and increases on many subject- and observer-rated measures.</p> <p>The differences between flunitrazepam and triazolam which emerged from analysis of the next-day participant-rated measures suggest that flunitrazepam may have a greater abuse liability than triazolam when the assessment is made 24 h after drug administration</p>	
--	--	---	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Mintzer MZ and Griffiths RR. 2005. USA</p> <p><b>Journal</b> Behav Pharmacol</p> <p><b>Title:</b> An abuse liability comparison of flunitrazepam and triazolam in sedative drug abusers</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled cross-over study</p> <p><b>Intervention:</b> For the duration of the study participants resides on a closed 14-bed residential unit.</p> <p>During each of the two phases, participants completed six drug administration sessions with a 1-2 day washout period between successive sessions.</p> <p>Across the six sessions in each phase, participants received two exposures to each of the following single-dose conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- placebo</li> <li>- flunitrazepam (6 mg/70 kg)</li> <li>- triazolam (1 mg/70 kg in one phase; 2 mg/70 kg in the other phase)</li> </ul> <p><b>Population and age:</b> N = 9 Age: mean 38 years (31-45)</p> <p><b>Indication:</b> Histories of drug abuse, including sedatives, and</p>	<p><b>Results:</b> Both triazolam and flunitrazepam produced significant increases relative to placebo in participant and observer ratings and significant decreases relative to placebo in psychomotor performance.</p> <p>The effects of triazolam across phases were dose-related i.e. on all measures, 2 mg/70 kg triazolam produced larger magnitude effects than 1 mg/70 kg triazolam</p> <p>For within-day measures of abuse liability, both triazolam and flunitrazepam produced significant increases relative to placebo in all measures, and the effects of triazolam were dose-related.</p> <p>In contrast, for next-day measures of abuse liability, only flunitrazepam but neither triazolam dose produced significant increases relative to placebo in next-day ratings of liking, drug worth and willing to pay for the drug on the street</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Only flunitrazepam, but neither triazolam dose, pro-</p>	<p><b>Comments:</b> Randomization of phase order resulted in an unbalanced distribution such that more participants were assigned to undergo the 2 mg triazolam phase first. Therefore, to minimize the influence of initial drug exposure effects, only data from the second of the two exposures to each drug condition in each phase are presented</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>

	<p>without any other significant medical or psychiatric disturbances.</p> <p>All participants reported recreational use of barbiturates and/or benzodiazepines during the previous year</p> <p><b>Observation time:</b> 24 hours</p> <p><b>Endpoints:</b> Drug-effect liking/disliking (Drug Effect Questionnaire), drug liking (Subjective Effects Questionnaire), good effects (Subjective Effects Questionnaire) and next-day measures of drug liking, good/bad effects, willingness to take the drug again and amount of money willing to pay for the drug on the street</p>	<p>duced significant increases relative to placebo in several next-day ratings of abuse liability.</p> <p>The findings suggests that flunitrazepam may have greater abuse liability than triazolam when assessed 24 h after drug administration</p>	
--	--	---	--



Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Mumford GK. et al. 1995. USA</p> <p><b>Journal</b> J Pharmacol Exp Ther</p> <p><b>Title:</b> Abecarnil and alprazolam in humans: behavioural, subjective and reinforcing effects</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled cross-over design</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group 1:</i> Alprazolam (1, 2 and 4 mg) <i>Study group 2:</i> Abecarnil (10, 20 and 40 mg) <i>Control group:</i> Placebo</p> <p>The first two days subjects participated in practice sessions for training. Beginning on day 3 experimental sessions were conducted every other day</p> <p><b>Population and age:</b> N = 14 male volunteers with histories of drug abuse</p> <p>Mean age 34 years (range 23-45 years) Ten reported regular use of cigarettes</p> <p><b>Observation time:</b> 24 h after drug administration</p> <p><b>Endpoints:</b> Behavioral, subjective and reinforcing effects</p>	<p><b>Results:</b> Alprazolam and abecarnil produced comparable dose-dependent decreases in behavioural performance on balance, circular lights, digit-recall and digit-symbol-substitution tasks that peaked 2-4 h after drug administration.</p> <p>Both drugs produced a profile of sedative effects and were categorized by subjects as predominantly barbiturate- or benzodiazepine-like.</p> <p>Alprazolam (4 mg) increased subject-ratings of sleepy, fatigued and tired; these ratings were significantly different from both placebo and all doses of abecarnil (<math>p \leq 0.05</math>).</p> <p>Both drugs produced comparable dose-dependent increases in ratings of drug strength.</p> <p>Alprazolam (4 mg) produced increases in Next day ratings of drug liking, good effects, monetary value of the drug, and desire to take the drug again that were significantly greater than placebo and the highest dose of abecarnil (<math>p \leq 0.05</math>).</p>	<p><b>The study was of moderate quality</b></p>

		<p>Alprazolam (4 mg) produced increases in a direct measure of drug reinforcement that were significantly greater than placebo and all doses of abecarnil (<math>p \leq 0.05</math>).</p> <p>Abecarnil, but not alprazolam, produced increases in Next day ratings of “bad effects” that were significantly greater than placebo (<math>p \leq 0.05</math>).</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Abecarnil may have less potential for abuse than alprazolam in a sedative-abusing population</p>	
--	--	---	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Mumford GK. et al. 1995. USA</p> <p><b>Journal</b> Exp Clin Psychopharmacol</p> <p><b>Title:</b> Alprazolam and DN-2327 (Pazinaclone) in humans: psychomotor, memory, subjective, and reinforcing effects</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled cross-over design</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group 1:</i> Alprazolam (0.5, 1 and 2 mg) <i>Study group 2:</i> DN-2327 (8, 16 and 32 mg) <i>Control group:</i> Placebo</p> <p>There were 17 experimental sessions, where the first two were practice sessions for training (received placebo)</p> <p><b>Population and age:</b> N = 14 male volunteers with histories of drug abuse</p> <p>Age 24-45 years (mean 34 years) All reported regular use of cigarettes</p> <p><b>Observation time:</b> Six hours after drug administration</p> <p><b>Endpoints:</b> Psychomotor, memory, subjective and reinforcing effects</p>	<p><b>Results:</b> The onset time was similar for both drugs. The highest doses of both drugs produced the first significant effects at 0.5-1 h on various measures.</p> <p>Alprazolam and DN produced similar maximal impairment on psychomotor and memory performance.</p> <p>Alprazolam produced greater increases in participant ratings of sedation and a variety of somatic symptoms that were absent following DN.</p> <p>Abuse liability measures showed both drugs increased liking and good effects and were categorized by participants as sedative-hypnotics.</p> <p>Two of three indirect and one direct measure of drug reinforcement were greater with alprazolam than with DN</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Both drugs produced dose-related impairment and similar maximal effects on all measures of psychomotor-cognitive performance. In contrast to the similar profiles on performance measures, alpra-</p>	<p><b>Comments:</b> DN-2327: a novel partial agonist at benzodiazepine receptors</p> <p>.</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>

		zolam produced significantly greater increases than DN-2327 in participant ratings of sedation and sleepiness and also produced a variety of somatic symptoms that were absent following DN-2327	
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Rush CR et al. 1999. USA</p> <p><b>Journal</b> Psychopharmacology</p> <p><b>Title:</b> Zaleplon and triazolam in humans: acute effects and abuse potential</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled cross-over study</p> <p><b>Intervention:</b> Placebo, zaleplon 25 mg, zaleplon 50 mg, zaleplon 75 mg, triazolam 0.25 mg, triazolam 0.50 mg, triazolam 0.75 mg.</p> <p><b>Population and age:</b> N = 14 healthy volunteers (13 men, 1 female), History of drug abuse including sedatives. Age 18-44 years.</p> <p><b>Observation time:</b> Drug-free urine sample before start of the study. 2 days practice session. Study start day 3. Drug administration 10.00 am. Tests and questionnaires pre-drug, and up to 24 hours post-drug. 1 day was-out between sessions.</p> <p><b>Endpoints:</b> Pre-drug and 9 times 0.5-12 hours post-drug: Psychomotor tests. Subject rated: Drug effect, pharmacological class, ARCI. Observer rated: drug effect.</p>	<p><b>Results:</b> Drug strength, drug liking and other measures of abuse potential increased relative to placebo in both triazolam and zaleplon. Dose-dependent, comparable effects. Psychomotor effects dose dependent and comparable for triazolam and zaleplon. Effects of lowest dose of zaleplon on more measures than lowest dose of triazolam. Effects faster onset, faster peak and shorter duration with zaleplon (explained by pharmacological differences). No difference from placebo in drug vs money-test for neither triazolam nor zaleplon.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Zaloplon similar behavioural pharmacological profile as triazolam in both abuse potential and psychomotor impairment. Zaleplon faster onset and shorter duration because of pharmacological profile.</p>	<p><b>Comments:</b> Doses of zaleplon generally higher than triazolam. Might explain the effects of lowest dose of zaleplon, but not the lowest dose of triazolam on some measures. Also commented by the authors, doses are selected after a pilot study to find comparable doses</p> <p>Zaleplon and triazolam short half lives, one day wash out sufficient.</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>

	Next day: subject rated overall effects of the drug + drug vs money.		
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Singh RK et al. 2001. India</p> <p><b>Journal</b> Indian J Physiol Pharmacol</p> <p><b>Title:</b> Abuse liability of diazepam through different routes</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Single-blind study</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group 1:</i> Diazepam (15mg iv ) <i>Study group 2:</i> Diazepam (30 mg oral)</p> <p><b>Population and age:</b> N = 16 male volunteers. 20-50 years with substance disorder. No medication or abuse which could interfere with diazepam on time of study (urine sample verified).</p> <p><b>Observation time:</b> Acclimatization in the study ward. Assessment 30 min pre-drug and from 5-240 min post-drug.</p> <p><b>Endpoints:</b> Subject effects (SDQ). Assessment of euphoria and sedation (MBG-euphoria, PCAG-sedation, ARCI). Observer rating. VAS (euphoria and sedation). Plasma concentrations.</p>	<p><b>Results:</b> Plasma concentrations higher Cmax and earlier Tmax for iv route. Effects generally at 15 min with iv and at 45 min (VAS) or 120 min (rest of tests) with oral route. Sedation later (120 min) in both groups. The peak effects (VAS) higher for iv route than what was later achieved with oral route. The authors otherwise state both that magnitude of euphoria were equal, and that effects were higher in iv group, but all data are not shown.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Diazepam higher abuse potential when administered iv than oral.</p>	<p><b>Comments:</b> Author stated one place that effects were higher with the iv route, another place, they state that the magnitude of euphoria was equal.</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Dietze P et al. 2005. Australia</p> <p><b>Journal</b> Addiction</p> <p><b>Title:</b> Transient changes in behaviour lead to heroin overdose: results from a case-crossover study of non-fatal overdose</p>	<p><b>Study design:</b> Case-crossover design</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Hazard period:</i> Recall of risk behaviours in the 12 h prior to overdose <i>Control period:</i> Recall of risk behaviours in the 12 h prior to a selected non-overdose heroin injection</p> <p>Ambulance paramedics were issued with numbered contact cards to distribute to eligible overdose patients after resuscitation.</p> <p><b>Population and age:</b> N = 257 non-fatal heroin overdose survivors were recruited into the study.</p> <p>All participants were not able to provide accurate details regarding their heroin use prior to the hazard period. Therefore: N = 155 cases included</p> <p>Cases being a sample of heroin injectors recruited</p>	<p><b>Results:</b> Risk factors for non-fatal heroin overdose: Benzodiazepines: OR 28 (95% CI, 3.8-205.8) Alcohol: OR 2.9 (95% CI, 1.3-6.4)</p> <p>The effect of alcohol was attenuated by the effect of benzodiazepines</p> <p>Shifting from private to public locations between control and hazard periods was also related to increased risk of overdose</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Overdose prevention messages need to highlight the impact of the transient changes in behaviour and to emphasize the risks of using higher doses of heroin as well as continuing to emphasize the risks of combining heroin with other central nervous system depressant</p>	<p><b>Comments:</b> A total of 2031 contact cards were distributed to ambulances during the recruitment period. However, not all cards were distributed to overdose patients as it is known that some were discarded or lost as ambulances rotated between branches or were removed from service.</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>



	<p>into the study after resuscitation by ambulance paramedics in Melbourne</p> <p><b>Observation time:</b> 12 h Patients recruited over the period July 1999-May 2001</p> <p><b>Endpoints:</b> Questions about the circumstances and characteristics (other drug use, location, others present etc.)</p>		
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Drummer OH et al. 2004. Australia</p> <p><b>Journal</b> Accid Anal Prev</p> <p><b>Title:</b> The involvement of drugs in drivers of motor vehicles killed in Australian road traffic crashes</p>	<p><b>Study design:</b> Multicenter case control study From three Australian states (Victoria, New South Wales and Western Australia)</p> <p><b>Intervention:</b> A central forensic laboratory performed a full toxicological investigation on all driver fatalities. The testing included testing for alcohol, drugs of abuse with screens for neutral drugs and basic psychotropic drugs</p> <p>A previously validated method of responsibility analysis was used to classify drivers as either culpable or non-culpable.</p> <p><b>Population and age:</b> <i>Study group:</i> n = 1694 fatally-injured drivers <i>Control group:</i> n = 1704 drug- and alcohol-free drivers</p> <p>(89% of the driver fatalities identified from each jurisdiction)</p> <p>Only cases that were on-road motor vehicle crashes were included</p>	<p><b>Results:</b> Drivers positive to psychotropic drugs were significantly more likely to be culpable than drug-free drivers.</p> <p>There were non-significant, weakly positive associations of opiates and benzodiazepines with culpability.</p> <p>Drivers positive to any psychoactive drug were significantly more likely to be culpable (OR: 1.8; 95% CI, 1.3-2.4)</p> <p>Gender differences were not significant, but differences were apparent with age. Drivers showing the highest culpability rates were in the under 25 and over 65 age groups.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> The study presents good evidence that drivers killed in motor vehicle crashes and taking psychoactive drugs, particularly cannabis and strong stimulants, or two or more drugs in combination were more likely to be responsible for the crash than those tak-</p>	<p><b>Comments:</b> Cases were excluded where toxicology was not conducted due to unavailability of specimens.</p> <p>Cases were excluded if the time from the crash to the time of death was more than four hours and a blood specimen was not obtained in hospital within four h of the incident.</p> <p><b>The study was of high quality</b></p>

	<p>Cases in which the driver “contributed” to the crash (n=188) were excluded.</p> <p><b>Observation time:</b> 10 years</p> <p><b>Endpoints:</b> Presence of drugs in drivers of vehicles killed in road traffic crashes</p>	<p>ing neither drugs or alcohol</p>	
--	--	-------------------------------------	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Koski A. et al. 2002. Finland</p> <p><b>Journal</b> Alcohol Clin Exp Res</p> <p><b>Title:</b> Alcohol and benzodiazepines in fatal poisonings</p>	<p><b>Study design:</b> Retrospective statistical analysis</p> <p><b>Intervention:</b> A retrospective statistical analysis of alcohol and benzodiazepine concentrations in post-mortem blood samples</p> <p><b>Population and age:</b> N = 808 autopsy cases analyzed at the Forensic Toxicology Division of the University of Helsinki during the years 1995-2000</p> <p>All cases diagnosed as fatal alcohol or drug intoxication involving</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ethanol alone (n = 615)</li> <li>2. ethanol with temazepam (n = 32)</li> <li>3. ethanol with any combination of diazepam, chlordiazepoxide, and nordazepam (n = 161)</li> </ol> <p>The material was restricted to cases in which the pathologist had determined the cause of death as poisoning by ethanol and/or benzodiazepine(s), and in which at least one of these substances had been positively identified in post-mortem femoral blood.</p>	<p><b>Results:</b></p> <p>The median concentration of ethanol: Cases with ethanol alone: 3.3‰ (3.3-3.4) Cases with temazepam: 2.5‰ (2.1-2.7) Cases with diazepam, chlordiazepoxide and nordazepam: 3.5‰ (3.3-3.6)</p> <p>The median concentration of ethanol was 2.2‰ in cases with high concentrations (&gt; 0.9 mg/l) of temazepam and 2.7‰ in cases with therapeutic (≤ 0.9 mg/l) concentrations</p> <p>The median concentration of benzodiazepine: Cases with temazepam: 0.75 mg/l (0.10-10) Cases with diazepam, chlordiazepoxide and nordazepam: 0.40 mg/l (0.1-12.5)</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Diazepam and chlordiazepoxide pose a smaller risk of death by poisoning than does temazepam when given as a hypnotic to patients suffering from alcoholism</p>	<p><b>The study was of high quality</b></p>

	<p><b>Observation time:</b> 1995-2000</p> <p><b>Endpoints:</b> Concentrations of alcohol and benzodiazepine in post-mortem blood</p>		
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Longo MC. et al. 2000. Australia</p> <p><b>Journal</b> Accid Anal Prev</p> <p><b>Title:</b> The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants amongst injured drivers and their role in driver culpability. Part II: The relationship between drug prevalence and drug concentration, and driver culpability</p>	<p><b>Study design:</b> Case control study</p> <p><b>Intervention:</b> Analyses for alcohol, cannabinoids (THC), benzodiazepines and stimulants</p> <p>Culpability was assigned by identifying any mitigating factors that may have reduced responsibility for the crash.</p> <p><b>Population and age:</b> N = 2500 injured drivers in South Australia</p> <p>Data from truck, ambulance and bus drivers were not included in the culpability analysis.</p> <p><b>Observation time:</b> April to August 1995 and December 1995 to August 1996</p> <p><b>Endpoints:</b> Blood samples tested for alcohol, cannabinoids (THC), benzodiazepines and stimulants</p>	<p><b>Results:</b> Nearly 55% of drivers were judged culpable for the crash and 39% were not culpable</p> <p>No significant differences between males and females with respect to culpability</p> <p>Drivers under 26 years and over 60 years were more likely to be culpable than other age groups , <math>p &lt; 0.001</math></p> <p>Drivers who tested positive for alcohol only, benzodiazepines only and the combinations of alcohol and THC and alcohol and benzodiazepines were significantly more likely to be culpable for the crash compared with the drug-free group.</p> <p>In multiple-vehicle crashes, car drivers testing positive for alcohol only or benzodiazepines only were more likely to be culpable for the crash compared with drug-free drivers.</p> <p>For motorcycle riders in both single- and multiple-vehicle crashes there were no significant differences between the drug-positive and drug-free groups.</p>	<p><b>Comments:</b> Har screenet for en begrenset gruppe drugs. Viktige drugs er ikke screenet for og det kan derfor ikke utelukkes at kontrollene har noe i seg.</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>

		<p><i>Percentage culpable:</i></p> <table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th><u>Benzos alone</u></th> <th><u>Benzos /other drugs</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Drug free:</td> <td>52.8</td> <td>52.8</td> </tr> <tr> <td>Sub-therap.:</td> <td>59.1</td> <td>75.0</td> </tr> <tr> <td>Therapeutic:</td> <td>78.9</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Above therap.</td> <td>80.0</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>For drivers with benzodiazepines at therapeutic concentrations and above, there was a significant increase in culpability</p> <p>There were 16 cases where drivers tested positive for both alcohol and benzodiazepines and in all but one case the driver was judged culpable</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b>  The study found a significant relationship between benzodiazepines and culpability. There was also a significant relationship between benzodiazepine concentration and culpability. Amongst those who had a benzodiazepine concentration at or above the therapeutic level, culpability was significantly greater than for the drug-free group.</p>		<u>Benzos alone</u>	<u>Benzos /other drugs</u>	Drug free:	52.8	52.8	Sub-therap.:	59.1	75.0	Therapeutic:	78.9	100	Above therap.	80.0	100	
	<u>Benzos alone</u>	<u>Benzos /other drugs</u>																
Drug free:	52.8	52.8																
Sub-therap.:	59.1	75.0																
Therapeutic:	78.9	100																
Above therap.	80.0	100																

## Kunnskapsgrunnlaget for avvenning fra benzodiazepin-avhengighet

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Ashton CH. et al. 1990. UK</p> <p><b>Journal</b> Brith J Psych</p> <p><b>Title:</b> A double-blind placebo-controlled study of buspirone in diazepam withdrawal in chronic benzodiazepine users</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Placebo-controlled study</p> <p><b>Intervention:</b> Buspirone versus placebo before, during and after withdrawal from benzodiazepines</p> <p><b>Population and age:</b> N = 23 Age: +/- 40 years All on continuous benzodiazepine therapy for more than six months, wishing withdrawal</p> <p><b>Indication:</b> Chronic users of benzodiazepines</p> <p><b>Observation time:</b> 20 weeks</p> <p><b>Endpoints:</b> Withdrawal symptoms, psychiatric symptoms, plasma diazepam and nordiazepam concentrations, adjuvant medication, retention</p>	<p><b>Results:</b></p> <p>Start of intervention: Higher plasma diazepam/nordiazepam concentrations and higher anxiety scores in buspirone group</p> <p>Start of withdrawal: No group differences</p> <p>During withdrawal: Increased withdrawal scores in both groups, higher symptom scores and dropout rate in buspirone group</p> <p>6 and 12 months post-withdrawal: Higher abstinence rate in placebo group</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Buspirone not helpful in alleviating benzodiazepine withdrawal symptoms</p>	<p><b>Comments:</b> Randomization and blinding procedures unclear.</p> <p>Groups different with regard to diazepam use at inclusion</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>



Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Bashir K. et al. 1994. UK</p> <p><b>Journal</b> Brith J Gen Psych</p> <p><b>Title:</b> Controlled evaluation of brief intervention by general practitioners to reduce chronic use of benzodiazepines</p>	<p><b>Study design:</b> RCT.</p> <p><i>Randomization method:</i> The birth date method was used where individuals having an even birth date received the intervention while those with an odd birth date received no intervention (control group)</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Intervention group:</i> Receiving brief advice during one consultation supplemented by a self-help booklet <i>Control group:</i> Receiving routine care</p> <p>The patients completed the 12-item general health questionnaire and a benzodiazepine withdrawal symptom questionnaire</p> <p><b>Population and age:</b> N = 109 chronic users of benzodiazepines. Intervention group; n = 51 (47%) Control group: n = 58 Age: 32-86 years (mean 62 years)</p>	<p><b>Results:</b> At the start of the study 30 patients were taking diazepam, 24 nitrazepam, 44 temazepam, 13 lorazepam, three oxazepam and one triazolam</p> <p>The questionnaires completed by all 109 patients (baseline), 89% (three months), 85% (six months)</p> <p>Reduction in benzodiazepine prescribing recorded in the notes: 18% (9/50) in the intervention group had a recorded reduction in benzodiazepine prescription compared with 5% (3/55) in the control group ( <math>X^2=4.07</math>, 1 df, 95% CI 0.3%-25%, <math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>43% (20/46) of the intervention group reported a reduction in intake of benzodiazepines compared with 25% (11/44), difference not significant.</p> <p>Nine of the intervention group (20%) reported stopping taking their benzodiazepines compared with three of the controls (7%), difference not significant.</p> <p><i>Intervention group:</i> 63% of patients had a score of two or more on the general health questionnaire at baseline compared</p>	<p><b>Comments:</b> A chronic user was defined as someone who had been on benzodiazepines for at least a year and who took tablets at least three times weekly.</p> <p>Benzodiazepine dosages were expressed in terms of diazepam equivalents using the conversion table in the 1989 British national formula, number 18</p> <p>Definition of recorded reduction: the mean daily dose being reduced by a minimum of 5 mg diazepam equivalent or by at least 75% in the six months prior to intervention</p> <p>Definition of reported reduction: refer to patients who reported decreasing or stopping their benzodiazepines at six months</p> <p>The study had no baseline characteristics of the included patients</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>

	<p>67 (61%) were women</p> <p>The mean duration of treatment with benzodiazepines was 14 years (2-26 years). Patients were recruited by their general practitioner, and 11 volunteer general practices in the London area took part in the study.</p> <p><b>Indication:</b> The initial prescription was for an overtly psychological reason in 57 patients, for a physical problem in 19 patients and for reasons unknown in the remaining 33 cases</p> <p><b>Observation time:</b> At outset of the study and at three and six months after this</p> <p><b>Endpoints:</b> Withdrawal of benzodiazepines</p>	<p>with 52% at six months.</p> <p>Of the 20 intervention patients reporting benzodiazepine reduction, 60% had a score of two or more at baseline compared with 40% at six months.</p> <p>Intervention patients had significantly more qualitative, but not quantitative, withdrawal symptoms at six months compared with baseline.</p> <p>Consultation rates were not increased in the intervention group.</p> <p>Two factors emerged as being predictive of reported reduction: taking a low baseline dose of benzodiazepine, that is, 4.5 mg daily or less of diazepam equivalent (OR = 3.8, 95% CI, 1.3-10.8), and being on a short acting drug (temazepam, oxazepam, lorazepam or triazolam)(OR = 4.1, 95% CI, 1.4-11.9)</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> The study indicates that some chronic users can successfully reduce their intake of benzodiazepines with simple advice from the general practitioner and a self-help booklet. This type of intervention does not lead to psychological distress or increased consultation</p>	
--	---	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Busto U. et al. 1986. Canada</p> <p><b>Journal</b> N Engl J Med</p> <p><b>Title:</b> Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled study</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group:</i> diazepam <i>Control group:</i> placebo</p> <p>Base-line period: the patients continued to take the prescribed benzodiazepine as usual for two weeks</p> <p>Experimental period: the patients were randomly assigned to receive diazepam or placebo</p> <p>The diazepam dose was tapered during an eight-week period.</p> <p>Patients were assessed clinically and psychologically and had weekly sessions of behavioural therapy.</p> <p><b>Population and age:</b> N = 40 Age: 18-69 years</p> <p><i>Study group:</i> n = 21 <i>Control group:</i> n = 19</p>	<p><b>Results:</b> The severity ratings of the patients in the placebo group were higher than those of the patients in the diazepam group.</p> <p>According to the self-report, the patients who received placebo had more symptoms and more severe symptoms than the patients who received diazepam shortly after being switched to the placebo.</p> <p>The patients who received diazepam did not have a change in their symptoms until much later.</p> <p>In both groups, the symptoms disappeared gradually and returned to base-line levels by the first follow-up (four weeks after end of treatment).</p> <p>The placebo group reported slightly higher levels of anxiety, but the difference was not significant.</p> <p>No severe withdrawal symptoms (e.g., psychosis or seizures) occurred.</p> <p>Withdrawal symptoms in patients who had used short-acting benzodiazepines occurred within the</p>	<p><b>Comments:</b> Two of the patients who received diazepam dropped out of the study after the first therapy session for reasons unrelated to their drug use</p> <p><b>The study was of high quality</b></p>

	<p><i>Months of benzodiazepine use before study:</i>  Study group: median 72 (9-198)  Control group: median 75 (20-240)</p> <p><b>Indication:</b>  Anxiety (31 patients, 74%), insomnia (7 patients, 17%), panic attacks (2 patients, 5%), back pain (1 patient, 2%) and restless leg (1 patient, 2%)</p> <p><b>Observation time:</b> Six weeks</p> <p><b>Endpoints:</b>  Withdrawal of benzodiazepines</p>	<p>first day after they began to take placebo, whereas patients who had used the long-acting compounds experienced the first symptoms on the fifth day of placebo administration.</p> <p>No difference between the groups (short- or long-acting drugs) with respect to the type and number of symptoms experienced.</p> <p>The patients who had used short-acting benzodiazepines rated their symptoms as more severe, but the difference was not significant.</p> <p>Compliance among the study group was much greater than that among the placebo group. The median time at which noncompliance with the drug regimen was detected 28.7 days in the study group and 7.5 days in the placebo group.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b>  Clinically important, mild, but distinct withdrawal syndrome occurs after discontinuation of long-term therapeutic use of benzodiazepines.</p>	
--	---	---	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Cappell H. et al. 1987. Canada</p> <p><b>Journal</b> Psychopharmacology</p> <p><b>Title:</b> Drug deprivation and reinforcement by diazepam in a dependent population</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled study</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group:</i> Their dose was to be tapered on a regime of active diazepam  <i>Control group:</i> Switched to placebo at the first treatment session and “tapered” from this pharmacologically inert substitute for diazepam.</p> <p><b>Population and age:</b> <i>Study group:</i> n = 23 <i>Control group:</i> n = 19</p> <p><b>Indication:</b> Chronic users of benzodiazepines with a cumulative benzodiazepine exposure higher than 2700 mg diazepam or its equivalent</p> <p><i>Mean duration of use:</i> <i>Study group:</i> 72 months (range 9-198) <i>Control group:</i> 75 months (range 20-240)</p> <p><b>Observation time:</b> Eight weeks</p>	<p><b>Results:</b> Plasma level determinations indicated a significantly greater frequency of supplementation for subjects in the control group</p> <p><i>Study group:</i> 7/21 (33%) <i>Control group:</i> 16 of 19 (84%)</p> <p>(Chi-Square 10.57, p &lt; 0.01)</p> <p>Among those subjects who did supplement, there was no statistical difference between groups in how frequently this occurred over the course of treatment</p> <p>No information was obtained on two subjects in the study group, who dropped out after their first treatment.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> The data support the assertion that dependence on low doses of benzodiazepines has a pharmacologic basis, and that there is a causal relationship between deprivation of a benzodiazepine and its self-administration in dependent persons.</p>	<p><b>Comments:</b> The study participants were not informed that they might receive a placebo</p> <p><b>The study was of high quality</b></p>

	<p><b>Endpoints:</b> Supplementation or use of a benzodiazepine other than that specifically authorized by the therapist. A number of behavioural and physical assessments, plasma benzodiazepine levels</p>		
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Curran HV. et al. 2003. UK</p> <p><b>Journal</b> Psychol Med</p> <p><b>Title:</b> Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind study</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group 1:</i> benzodiazepine dose was tapered from week 1 of the trial, then remain on placebo through to week 24 <i>Study group 2:</i> were given their usual dose for 12 weeks and then it was tapered <i>Control group:</i> continuers</p> <p>All patients were assessed at 0, 12 and 24 weeks and 50% were reassessed at 52 weeks.</p> <p>Urine samples were collected from patients in the two study groups at baseline and at 52 weeks</p> <p><b>Population and age:</b> N = 138 <i>Study group 1:</i> 55 <i>Study group 2:</i> 49 <i>Control group:</i> 34</p> <p>Age: <math>\geq 65</math> years (mean <math>77 \pm 6.9</math> years)</p>	<p><b>Results:</b> Of all patients beginning the trial, 80% had successfully withdrawn six months later</p> <p>There was little difference between the two study groups, but these groups differed from the control group in that the performance of the withdrawers on several cognitive/psychomotor tasks showed relative improvements at 24 or 52 weeks.</p> <p>Withdrawers and continuers did not differ in sleep or benzodiazepine withdrawal symptoms.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Withdrawal from benzodiazepines produces some subtle cognitive advantages for older people, yet little in the way of withdrawal symptoms or emergent sleep difficulties.</p> <p>The findings also suggest that, taken long-term, benzodiazepines do not aid sleep</p>	<p><b>Comments:</b> Random allocation to the control group was precluded for ethical reasons.</p> <p>The majority of patients were taking temazepam, about a third were taking nitrazepam and the remainder were taking lopraxolam</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>

	<p><b>Indication:</b> Chronic benzodiazepine users. 60% had taken benzodiazepines for &gt; 10 years 27% had taken benzodiazepines for &gt; 20 years</p> <p><b>Observation time:</b> 52 weeks</p> <p><b>Endpoints:</b> Withdrawal symptoms, cognitive function, sleep, mood, quality of life</p>		
--	---	--	--



Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Elliott L. et al. 2005. UK</p> <p><b>Journal</b> Drug Alcohol Rev</p> <p><b>Title:</b> Reducing diazepam prescribing for illicit drug users: a randomised control study</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind study</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group 1:</i> An enhanced intervention consisting of skills training and reinforcement.  <i>Study group 2:</i> A limited intervention where patients initially received skills training and thereafter only advice</p> <p>All patients were requested to undertake fortnightly visits during which their diazepam medication was reviewed.</p> <p><b>Population and age:</b> The sample was drawn from all illicit drug users placed on a prescribed diazepam tapered reduction program at the Tayside Drug Problems Service, Dundee, UK</p> <p>N = 119 patients were placed on the prescribed diazepam reduction programme</p> <p>N = 98 (78%) agreed access to prescribing records</p>	<p><b>Results:</b> Those who agree to randomisation made a significantly greater reduction in their prescribed diazepam during the six months; 6.4% per month compared with 5.4% among those who refused.</p> <p>Study group 1 reduced their daily dose of prescribed diazepam from a mean of 27.8 to 19.9 mg at six months (5.3% per month)</p> <p>Study group 2 reduced their daily dose of prescribed diazepam from a mean of 29.8 to 17.6 mg at six months (7.5% per month)</p> <p>There was no statistically significant difference in the reduction rate between the intervention groups.</p> <p>The mean number of visits made by the enhanced group was 12.6 (SD 4.8) and the limited intervention group 14 (SD 3.5) (p = 0.32 for the difference between medians)</p> <p>Six (21%) of the limited group and 1 (4%) of the enhanced group were prescribed anti-depressant medication during the study period (Fisher's Exact</p>	<p><b>Comments:</b> The rate of reduction of prescribed diazepam was set at 10% per month</p> <p>Block randomization was used and patients with high (&gt; 30 mgs per day) and low (&lt; 30 mgs per day) daily doses of prescribed diazepam were randomly allocated to the interventions resulting in approximately equal numbers in each</p> <p><b>The study was of high quality</b></p>

	<p>only</p> <p>N = 53 agree to randomisation</p> <p><i>Study group 1:</i> n = 24 <i>Study group 2:</i> n = 29</p> <p><i>Age:</i> <i>Study group 1:</i> 30.6 years (SD 6.4) <i>Study group 2:</i> 30.6 years (SD 6.6)</p> <p><b>Indication:</b> Those agreeing to be randomised had been pre-scribed diazepam for a mean of 2.9 years (SD 2.3) compared with 4.5 years (SD 2.94) among those refusing to be randomised (95% CI for difference between medians 0.25 to 2.7; Mann-Whitney test, p = 0.01)</p> <p><b>Observation time:</b> Six months</p> <p><b>Endpoints:</b> Daily diazepam dose, reported illicit drug use, severe of dependence scale, hospital anxiety and depression scale (HADS), Pittsburgh Sleep Quality Index</p>	<p>Test, p = 0.11)</p> <p>Five of the enhanced intervention and nine in the limited intervention either failed to turn up for a second interview or left the service.</p> <p>There was no statistically significant difference in the number in each group that suspended their diazepam reduction regime; 20 (74%) in limited and 18 (75%) in enhanced group, chi-square p = 0.94</p> <p>The enhanced intervention group reported a statistically and clinically greater reduction in the mean HADS depression score (10.6 at baseline and 7.7 at follow-up), compared with a rise from 8.9 to 11.2 in the limited intervention group.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> It is possible to reduce prescribed diazepam among illicit drug users but not at the rate of 10% per month set by the study.</p> <p>The difficulties of working with this population necessitate a flexible and possibly long-term approach to reducing prescribed benzodiazepines</p>	
--	---	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Elsesser K. et al. 1996. Germany</p> <p><b>Journal</b> Behav Res Ther</p> <p><b>Title:</b> The efficacy of complaints management training in facilitating benzodiazepine withdrawal</p>	<p><b>Study design:</b> RCT</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group 1:</i> Complaints management training that focused on techniques to alleviate reported withdrawal symptoms  <i>Study group 2:</i> Anxiety management training</p> <p>Both groups received nine weekly treatment sessions of 1 h each, and were assessed every other week.  Benzodiazepines were gradually withdrawn during the first four weeks</p> <p><b>Population and age:</b> N = 44 entered the study  <i>Study group 1:</i> n = 9 <i>Study group 2:</i> n = 10  Age: mean 50 years (range 27-81)</p> <p><b>Indication:</b></p>	<p><b>Results:</b> Eight patients refused to take part in the treatment study after the first session.</p> <p>Another 17 patients terminated treatment prematurely during the withdrawal phase (nine in study group 1 and eight in study group 2).</p> <p>Complaints management training group: Seven of the nine patients achieved abstinence by the end of the treatment and the average reduction rate was 97%</p> <p>Anxiety management training group: Five of the 10 patients achieved abstinence by the end of the treatment and the average reduction rate was 71%.</p> <p>The reported urge to take benzodiazepines showed no group differences.</p> <p>The complaints management training group showed a decline in the number of severe withdrawal symptoms over treatment and reported significantly fewer severe withdrawal symptoms by the end of the</p>	<p><b>The study was of moderate quality</b></p>

	<p>Chronic benzodiazepine users.</p> <p>Initial reasons for taking benzodiazepines: anxiety (50%), insomnia (21%), depression and medical reasons (17%) and stress (12%)</p> <p><i>Mean duration of use:</i> 12.2 years (range 0.5-31)</p> <p><b>Observation time:</b> Six months</p> <p><b>Endpoints:</b> Withdrawal symptoms, benzodiazepine-intake, relaxation exercise, Spielberger Anxiety Index, Trait form (STAI), Erlanger Depression Scale (EDS), complaints inventory, mood-scale, questionnaire of locus of control</p>	<p>treatment than the anxiety management training group (<math>p \leq 0.05</math>)</p> <p>At follow-up after six months 5/8 (62%) of the complaints management training group and 6/9 (67%) of the anxiety management training group reported being abstinent</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Complaints management training proved more successful than anxiety management training in terms of abstinence rate, reported number of severe withdrawal symptoms, depression and anxiety.</p>	
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Gerra G. et al. 1993. Italy</p> <p><b>Journal</b> Curr Ther Res</p> <p><b>Title:</b> Effectiveness of flumazenil (RO 15-1788) in the treatment of benzodiazepine withdrawal</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled study</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group 1:</i> flunitrazepam abusers treated with flumazenil <i>Study group 2:</i> lormetazepam abusers treated with flumazenil</p> <p><i>Control group 1:</i> flunitrazepam abusers treated with placebo <i>Control group 2:</i> lormetazepam abusers treated with placebo</p> <p>The study groups were treated in the first four days with flumazenil (2 mg). In the next three days, 0.5 mg flumazenil was injected twice a day.</p> <p>The two control groups were only treated with saline solution for seven days.</p> <p>Clinical evaluations were made every 4 h.</p> <p><b>Population and age:</b> N = 36</p>	<p><b>Results:</b> Mean withdrawal score was significantly higher on the first day after cessation of lormetazepam in control group 2 (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>During the following two days the two groups treated with placebo showed a significant increase in mean withdrawal scores (<math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>No rise in mean withdrawal symptom scores was seen in the groups treated with flumazenil</p> <p>Subjects in the study groups showed a significant decrease in mean score for anxiety measured with the HAM-D scale (<math>p &lt; 0.005</math>).</p> <p>Subjects in the control groups did not show any significant decrease in scores.</p> <p>Patients in the study groups reported a significant improvement in family relationships, attentiveness, and mood perceptions.</p> <p>Patients in the control groups experienced more family problems, including aggressive behaviour, poor level of attentiveness, and depressed mood</p>	<p><b>The study was of moderate quality</b></p>

	<p>Nine patients in each study group</p> <p>Age: 18-40 years</p> <p><b>Indication:</b> Chronic users of at least nine months</p> <p><b>Observation time:</b> Seven days</p> <p><b>Endpoints:</b> Withdrawal symptoms (15 main), Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), blood pressure and heart rate</p>	<p>One patient in study group 2 and two patients in study group 4 needed diazepam medication 72 h after withdrawal of benzodiazepines.</p> <p>No seizures or other side effects were seen after flumazenil infusion.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> High doses of benzodiazepines for a prolonged period may induce functional changes in the GABA-benzodiazepine receptor complex. Flumazenil appears to up-regulate GABA-benzodiazepine receptors and exert a weak agonist action that suppresses benzodiazepine withdrawal symptoms</p>	
--	---	---	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Gerra G. et al. 2002. Italy/UK</p> <p><b>Journal</b> Addict Biology</p> <p><b>Title:</b> Intravenous flumazenil versus oxazepam tapering in the treatment of benzodiazepine withdrawal: a randomized, placebo-controlled study</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Single-blind, placebo-controlled study</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group 1:</i> Flumazenil: 1 mg twice a day for 8 days Oxazepam: 30 mg during the first night, 15 mg during the second night and 7.5 mg during the third night</p> <p><i>Study group 2:</i> Tapering of oxazepam dosage from 120 mg Saline solution (as placebo) instead of flumazenil for 8 days</p> <p><i>Control group:</i> Received saline instead of flumazenil and placebo tablets instead of oxazepam for 8 days</p> <p>A 1 h daily individual counselling was provided to all patients</p> <p><b>Population and age:</b> <i>Study group 1:</i> n = 20 <i>Study group 2:</i> n = 20</p>	<p><b>Results:</b> Flumazenil immediately reversed benzodiazepine effects on balance task and significantly reduced withdrawal symptoms in comparison with oxazepam and placebo on both self-reported and observer-related withdrawal scales.</p> <p>The partial agonist also reduced craving scores during the detoxification procedure.</p> <p>During oxazepam tapering, the patients in study group 2 experienced paradoxical symptoms that were not apparent in flumazenil patients.</p> <p>Patients treated with flumazenil showed a significantly lower relapse rates on days 15, 23 and 30 after the detoxification week.</p> <p>Paradoxical reactions to benzodiazepines, including hostility, negativism, restlessness, psychomotor agitation and confusion were evidenced only in study group 2 patients, treated with oxazepam tapering.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b></p>	<p><b>The study was of moderate quality</b></p>

	<p><i>Control group:</i> n = 10</p> <p>Age: mean 36.5 years (19-44)</p> <p><b>Indication:</b> Chronic users of benzodiazepines Anxiety disorder, depression</p> <p><b>Observation time:</b> 30 days</p> <p><b>Endpoints:</b> Subject-rated symptoms, observer-rated measures, balance task, cardiovascular measures, craving scores</p>	<p>The data provide further evidence of flumazenil's ability to counteract benzodiazepine effects, control benzodiazepine withdrawal and normalize benzodiazepine receptor function.</p> <p>The effectiveness of flumazenil may reflect its capacity to upregulate benzodiazepine receptors and to reverse the uncoupling between the recognition sites of benzodiazepines and GABA, on the GABA<sub>A</sub> macromolecule complex that has been reported in tolerant subjects.</p>	
--	---	---	--



Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Hayward P. et al. 1996. UK</p> <p><b>Journal</b> Psychopharmacology</p> <p><b>Title:</b> Changes in “withdrawal symptoms” following discontinuation of low-dose diazepam</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled study</p> <p><b>Intervention:</b> During the first phase of the study, some subjects were switched from low dose diazepam to placebo, and others remained on diazepam.</p> <p><i>Benzodiazepine users:</i> <i>Study group:</i> diazepam <i>Control group:</i> placebo</p> <p><i>Non users:</i> <i>Study group:</i> diazepam <i>Control group:</i> placebo</p> <p><b>Population and age:</b> Ninety-seven patients entered the trial and 84 completed the drug transition stage. Of these 84, 62 filled out a withdrawal symptom measure at both assessments.</p> <p><i>Diazepam users:</i> n = 30 <i>Non users:</i> n = 32</p>	<p><b>Results:</b> At baseline, both users and non-users reported a substantial number of symptoms, with higher levels in the more anxious patients, but no differences between groups.</p> <p>After transition to either diazepam or placebo: benzodiazepine users switched to placebo reported significantly higher levels of symptoms than users switched to diazepam and non-users combined (t=1.98, p &lt; 0.05)</p> <p>Multiple regression analysis suggested that the increase in symptoms was associated with the increase in anxiety, which was higher in the withdrawing group than the other three groups (t=2.61, p &lt; 0.01)</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> The results raise questions concerning the extent to which withdrawal symptoms uniquely characterize benzodiazepine withdrawal.</p> <p>The results confirm the common assumption that an</p>	<p><b>Comments:</b> 13 patients (eight users and five non-users) dropped out without completing the drug transition stage</p> <p>Although the double-blinded design, about three patients out of five were able to report correctly whether they were on active drug or placebo, i.e. guesses were at better than chance level</p> <p><b>The study was of high quality</b></p>

	<p><b>Indication:</b> People with agoraphobia</p> <p>Diazepam users: used benzodiazepines regularly over the past year. Had been taking a mean dosage of 5.5 (<math>\pm</math> 3.1) mg for a period of 10.6 (<math>\pm</math> 7.3) years</p> <p>Non-users: not used benzodiazepine in the past year</p> <p><b>Observation time:</b> Four weeks</p> <p><b>Endpoints:</b> Withdrawal symptoms</p>	<p>increase in symptoms often accompanies withdrawal from benzodiazepines, but suggest that such symptoms are not so intense as to make withdrawal excessively difficult, at least in low-dose users</p>	
--	---	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Lader M. et al. 1993. UK</p> <p><b>Journal</b> Int Clin Psychopharm</p> <p><b>Title:</b> A comparison of alpidem and placebo in relieving benzodiazepine withdrawal symptoms</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled study</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group:</i> alpidem <i>Control group:</i> placebo</p> <p><i>The tapering programme:</i> Weeks 1-2: the dose of benzodiazepine was kept constant Weeks 3-4: the dose of benzodiazepine was halved and half-dose alpidem (25 mg twice daily) or placebo substituted Weeks 5-6: the benzodiazepine was discontinued and full-dose alpidem or placebo given Next alpidem or placebo were tapered to half-dose and then finally discontinued.</p> <p>Assessments were made at the beginning of the study and every week subsequently (except at weeks 1 and 9)</p> <p><b>Population and age:</b> <i>Study group:</i> n = 13 <i>Control group:</i> n = 12</p>	<p><b>Results:</b> Nine of 12 (75%) patients given placebo withdrew successfully compared with four of 13 (31%) alpidem-treated patients</p> <p>Anxiety and other symptom levels increased in the alpidem but not the placebo patients.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Alpidem is not helpful in helping patients withdrawing from a benzodiazepine withdrawal perhaps because of partial agonist properties.</p> <p>This actions may imply a lesser propensity to induce dependence on long-term use</p>	<p><b>Comments:</b> Alpidem is an imidazo-pyridine analogue, chemically distinct from the benzodiazepines. It displaces diazepam from its binding sites and its actions are reversed by flumazenil</p> <p>A urinary benzodiazepine drug screen was performed before and at weeks 4, 6, 8 and 10 to check the patients compliance</p> <p>The patients taking an antidepressant continued with it throughout the study to avoid any exacerbation of depression</p> <p><b>The study was of high quality</b></p>

	<p>Age: mean 45 (22-63) years</p> <p><b>Indication:</b> Chronic normal-dose benzodiazepine users. Anxiety</p> <p><b>Observation time:</b> Ten weeks</p> <p><b>Endpoints:</b> Anxiety and tranquillizer withdrawal rating.</p>		
--	---	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Morin CM. et al. 2004. Canada</p> <p><b>Journal</b> Am J Psychiatry</p> <p>Title: Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behaviour therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia</p>	<p><b>Study design:</b> RCT</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group 1:</i> supervised withdrawal <i>Study group 2:</i> cognitive behaviour therapy <i>Study group 3:</i> supervised withdrawal plus cognitive behaviour therapy</p> <p>A 10 week intervention programme.</p> <p>At each follow-up (3 and 12 months), patients were asked to complete the same questionnaires and sleep diaries</p> <p><b>Population and age:</b> N = 76 <i>Study group 1:</i> n = 25 <i>Study group 2:</i> n = 24 <i>Study group 3:</i> n = 27</p> <p>Age: mean 62.5 years (range 55-82)</p> <p><b>Indication:</b> Chronic insomnia.</p>	<p><b>Results:</b> Of the 76 patients enrolled in the study, 69 completed the 10-week treatment protocol</p> <p>The average nightly dose of benzodiazepine decreased from 9.54 mg at baseline to 0.96 mg at post-treatment and 0.91 mg at 3-month follow-up and then increased to 1.31 mg at 12 month follow-up. No significant group effect, but there was a significant time effect (<math>p = 0.0001</math>).</p> <p>There were a significant pre-treatment to post-treatment effect (<math>p = 0.0001</math>), with an overall reduction of 89.9%</p> <p>All three groups had significant decreases in the frequency of medicated nights from baseline to post-treatment (all <math>p &lt; 0.0001</math>), with an overall reduction of 80.4% for the three groups combined</p> <p>Within an average of seven weeks, 63% of the patients were drug-free</p> <p>Patients that were benzodiazepine-free after the initial intervention:</p>	<p><b>Comments:</b> Statistical analyses are based on data for all 76 patients who were randomised</p> <p>At post-treatment, all patients who reported not using benzodiazepine medication had negative results on the plasma benzodiazepine screening test</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>

	<p>Mean duration of benzodiazepine use: 19.3 years (range 2.5-35)</p> <p>The average nightly use was 9.52 mg (diazepam equivalents)</p> <p><b>Observation time:</b> Three and 12 months</p> <p><b>Endpoints:</b> Benzodiazepine use, sleep parameters, anxiety and depressive symptoms. Clinical outcome ratings: The Insomnia Severity Index, The Beck Depression Inventory and The Beck Anxiety Inventory</p>	<p>Study group 1: 48% Study group 2: 54% Study group 3: 85%</p> <p>Chi-square analysis showed a significant group difference (p = 0.002)</p> <p>The patients in the two groups that received cognitive behaviour therapy perceived greater subjective sleep improvements than those who received medication taper alone.</p> <p>Initial benzodiazepine reductions were well maintained up to the 12-month follow-up, and sleep improvements became more noticeable over this period.</p> <p>No significant withdrawal symptoms or adverse events were associated with benzodiazepine tapering</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> A structured, time-limited intervention is effective in assisting chronic users of benzodiazepine medication to discontinue or reduce their use of medication.</p> <p>The addition of cognitive behaviour therapy allevi-</p>	
--	---	---	--

		ates insomnia, but sleep improvements may become noticeable only after several months of benzodiazepine abstinence	
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Morton S and Lader M. 1995. UK</p> <p><b>Journal</b> J Psychopharmacol</p> <p><b>Title:</b> Buspirone treatment as an aid to benzodiazepine withdrawal</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled study</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group:</i> buspirone (mean 25 mg/day) <i>Control group:</i> placebo</p> <p>Weeks 1-2: both groups maintained their current dose of benzodiazepine medication Weeks 3-6: given buspirone/placebo</p> <p>After four weeks of stabilisation, both groups had their benzodiazepine medication tapered off, with reduction to zero in six weeks</p> <p><b>Population and age:</b> N = 24 (12 in each group)  Age: mean 46 (25-69) years</p> <p><b>Indication:</b> Chronic benzodiazepine users. Had taken diazepam or equivalent at normal dose (&lt; 30 mg/day) for more than six months</p>	<p><b>Results:</b> In both the study and control group, six out of 12 patients successfully completed withdrawal</p> <p>Buspirone-treated patients tended to have lower anxiety levels than placebo-treated patients.</p> <p>All patients who dropped out (in both groups) did so because of inefficacy in controlling benzodiazepine withdrawal symptoms</p> <p>The amount of previous benzodiazepine usage predicted outcome.</p> <p>The main adverse events were insomnia, drowsiness, giddiness, gastrointestinal symptoms and headache</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Success, defined as withdrawing completely from long-term benzodiazepine use, was not helped by treatment with buspirone as compared with placebo.</p> <p>It is worth considering the use of buspirone as an adjunct to benzodiazepine withdrawal, especially in patients with high anxiety levels prior to withdrawal,</p>	<p><b>The study was of high quality</b></p>



	<p><b>Observation time:</b> 20 weeks</p> <p><b>Endpoints:</b> Withdrawal symptoms. Observer ratings, self-rating scales. Success rate of patients completing the first 16 weeks of the study</p>	<p>and in those who have tried unsuccessfully to withdraw previously.</p>	
--	--	---	--

## Kunnskapsgrunnlaget om effekt av rask eller langsom avvenning

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Cantopher T. et al. 1990. UK</p> <p><b>Journal</b> Br J Psychiatry</p> <p><b>Title:</b> Chronic benzodiazepine dependence. A comparative study of abrupt withdrawal under propranolol cover versus gradual withdrawal</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, between-group design</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group 1:</i> Slow withdrawal Active diazepam was replaced by diazepam placebo in a stepwise manner over 10 weeks, while propranolol placebo was continued over 12 weeks</p> <p><i>Study group 2:</i> Abrupt withdrawal under propranolol cover. Diazepam was replaced by diazepam placebo and propranolol placebo by active propranolol (40 mg)</p> <p>All patients taking benzodiazepines other than diazepam were changed to diazepam before entering the trial</p> <p><b>Population and age:</b> N = 31 <i>Study group 1:</i> n = 16 <i>Study group 2:</i> n = 15</p>	<p><b>Results:</b> Of the 16 patients in study group 1 (slow withdrawal), 11 successfully withdrew from their drugs</p> <p>Of the 15 patients in study group 2 (abrupt withdrawal), 4 successfully withdrew from their drugs.</p> <p>Difference: 42.1%, 95% CI, 7.7-74.6%, <sup>2</sup> test, 1 d.f., p = 0.019</p> <p>Patients in study group 1 (slow withdrawal) had only mild withdrawal symptoms, while those in study group 2 (abrupt withdrawal) suffered more severe symptoms, which lasted around four weeks</p> <p>In all, 81% of the whole group suffered withdrawal symptoms of some kind.</p> <p>Patients in both groups were significantly less anxious at the end of the study than at baseline.</p> <p>Younger subjects and those who were more severely anxious at the start of the trial had more difficulty in</p>	<p><b>Comments:</b> People with present alcoholism or illicit drug abuse were excluded</p> <p>Patients in study group 2 had higher baseline scores on all symptom scales than did study group 1. This difference was considerably reduced by week 0</p> <p>Figure 1 lacks number of patients</p> <p>No information about the three withdrawals at the start of the study</p> <p>No discussion about differences between men and women</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>

	<p><i>Age:</i> 18-70 years</p> <p>Recruited from 58 general practitioners in 26 general practices in Portsmouth and Southampton</p> <p><b>Indication:</b> Benzodiazepines were taking for anxiety. Mean duration: <i>Study group 1:</i> 6.0 years <i>Study group 2:</i> 7.4 years</p> <p>Received at least 15 mg of diazepam daily or the equivalent doses of other benzodiazepines</p> <p><b>Observation time:</b> 17 weeks with a follow-up assessment ten weeks later</p> <p><b>Endpoints:</b> Hamilton Rating Scale for Anxiety, Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale, visual analogue scale (VAS), a withdrawal symptom check-list, a global assessment of severity of illness, a quantitative record of other substances used including alcohol, nicotine and caffeine, pulse rate and blood pressure</p>	<p>withdrawing than older and less anxious patients.</p> <p>All subjects who completed the withdrawal remained drug free at six-month follow-up</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Slow withdrawal over ten weeks was successful in the majority of cases and led to relatively mild withdrawal symptoms.</p> <p>Abrupt withdrawal, even under the cover of propranolol, led to more severe symptoms and a lower success rate.</p>	
--	--	---	--

## Kunnskapsgrunlaget ved behandling av alkoholabstinens og abstinens ved blandingsmisbruk

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Day E. et al. 2004. UK</p> <p><b>Journal</b> Psychiatr Bulletin</p> <p><b>Title:</b> Evaluation of a symptom-triggered front-loading detoxification technique for alcohol dependence: a pilot study</p>	<p><b>Study design:</b> RCT.</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group:</i> diazepam <i>Control group:</i> standard chlordiazepoxide</p> <p>Participants in the study group were assessed every 90 minutes by use of the CIWA-Ar. Those scoring <math>\geq 11</math> received 20 mg diazepam, whereas those with a score of <math>\leq 10</math> received no medication. The process was discontinued when the patient scored <math>\leq 10</math> on two consecutive occasions.</p> <p>Participants in the control group received 30 mg of chlordiazepoxide every 6 h on the first day, with the dose tapering to zero over 10 days</p> <p><b>Population and age:</b> N = 23 (in-patients) were randomised <i>Study group:</i> n = 11 <i>Control group:</i> n = 12</p>	<p><b>Results:</b> All 23 participants completed the full detoxification process</p> <p>The study group received a mean dosage of 74 mg diazepam (equivalent to 222 mg chlordiazepoxide) compared with 700 mg chlordiazepoxide in the control group <math>8p &lt; 0.001</math>.</p> <p>The mean length of the detoxification period was 8.2 h, compared with 242 h in the control group (<math>p &lt; 0.001</math>)</p> <p>There was no statistically difference in the severity of alcohol withdrawal symptoms in the two groups.</p> <p>The study group were slightly more satisfied with their treatment than the control group</p> <p>Feedback from the nursing staff was positive towards the new approach but highlighted some potential problems for its wider implementation</p>	<p><b>Comments:</b> People dependent on substances other than alcohol, or with current severe liver impairment or other major physical illness were excluded</p> <p>All nursing staff attended a training session on how to use the CIWA-Ar</p> <p>During the study period 39 patients were admitted to the unit for alcohol detoxification. A total of 16 patients were excluded from the study (unable, unwilling, severe current mental health problems, alcohol-related liver disease)</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>

	<p>Patients from the Church Road in-patient unit in Birmingham is a 12-bedded substance misuse treatment service with resident psychiatric nursing staff</p> <p><b>Indication:</b> All patients meeting ICD-10 criteria for alcohol dependence</p> <p><b>Observation time:</b> Four months</p> <p><b>Endpoints:</b> Amount of medication used, the duration of the detoxification period, adverse events and patient satisfaction</p>	<p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Symptom-triggered front-loading detoxification using diazepam was as effective as a standard taper technique in terms of withdrawal severity reduction, and was acceptable to both patients and staff</p> <p>This is potentially a useful technique for busy acute psychiatric wards</p>	
--	---	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Dobrydnjov I. et al. 2004. Sweden and Estonia</p> <p><b>Journal</b> Anesth Analg</p> <p><b>Title:</b> Intrathecal and oral clonidine as prophylaxis for postoperative alcohol withdrawal syndrome: a randomized double-blinded study</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind study</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group 1:</i> Diazepam (10 mg orally) <i>Study group 2:</i> Clonidine (150 µg intrathecally) and placebo (saline) <i>Study group 3:</i> Clonidine (150 µg orally)</p> <p><b>Population and age:</b> N = 45 (15 in each study group)  All participants were men who were undergoing transurethral prostatectomy  <i>Age:</i> Mean 55 ± 6.4</p> <p><b>Indication:</b> Alcohol dependence with a daily alcohol intake of &gt; 60 g of pure ethanol</p> <p><b>Observation time:</b> 72 hours</p> <p><b>Endpoints:</b> Alcohol withdrawal syndrome, CIWA-Ar, adverse</p>	<p><b>Results:</b> Twelve (80%) patients in study group 1 had symptoms of alcohol withdrawal syndrome, compared with two (13%) in study group 2 and one (7%) in study group 3.</p> <p>In the diazepam group, two patients had severe and ten patients had mild or moderate alcohol withdrawal syndrome</p> <p>The median CIWA-Ar score was 12 in study group 1 versus one in the two other groups. P &lt; 0.001 for the clonidine groups compared to the diazepam group</p> <p>Two patients in study group 1 had severe delirium.</p> <p>Patients in study group 3 had a slightly decreased mean arterial blood pressure 6-12 h after spinal anesthesia (p &lt; 0.05).</p> <p>Patients in study group 1 had a hyperdynamic circulatory reaction 24-72 h after surgery.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b></p>	<p><b>The study was of high quality</b></p>

	events	Preoperative clonidine (150 µg), intrathecally or orally, prevented significant postoperative alcohol withdrawal syndrome in ethanol-dependent patients	
--	--------	---	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> D'Onofrio G. et al. 1999. USA</p> <p><b>Journal</b> N Engl J Med</p> <p><b>Title:</b> Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind study</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group:</i> lorazepam (2 mg in 2 ml normal saline) <i>Control group:</i> placebo (4 ml of normal saline)</p> <p>The patients were observed for six hours after receiving treatment</p> <p><b>Population and age:</b> N =186 (of 229 initially evaluated) <i>Study group:</i> n = 100 <i>Control group:</i> n = 86</p> <p>All patients included were presented to the emergency departments of two hospitals in Boston after a witnessed, generalized seizure</p> <p><i>Age:</i> ≥ 21 years</p> <p><b>Indication:</b> Chronic alcohol abuse</p> <p><b>Observation time:</b> 21 months</p>	<p><b>Results:</b> In the lorazepam group, 3/100 (3%) patients had a second seizure, as compared with 21/86 (24%) patients in the control group (odds ratio for seizure with the use of placebo was 10.4; 95% CI, 3.6-30.2, p &lt; 0.001)</p> <p>A review of the records of the three patients in the lorazepam group who had a second seizure did not identify any specific characteristics that were predictive of a second seizure</p> <p>In the control group, 42% were admitted to hospital, as compared with 29% of the lorazepam group (odds ratio for admission was 2.1; 95% CI, 1.1-4.0, p = 0.02)</p> <p>Seven patients in the placebo group and one in the lorazepam group were transported to an emergency department with a second seizure within 48 h after hospital discharge</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Treatment with intravenous lorazepam is associated</p>	<p><b>Comments:</b> Sixteen patients met the exclusion criteria after enrollment but were included in the intention-to-treat analysis</p> <p><b>The study was of high quality</b></p>



	<b>Endpoints:</b> Occurrence of a second seizure during the observation period	with a significant reduction in the risk of recurrent seizures related to alcohol	
--	---	---	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Favre J-D. et al. 2005. France</p> <p><b>Journal</b> Hum Psychopharmacol Clin Exp</p> <p><b>Title:</b> Double-blind study of cyamemazine and diazepam in the alcohol withdrawal syndrome</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, multicenter study.</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group:</i> Cyamemazine (50 mg) <i>Control group:</i> Diazepam (10 mg)</p> <p>On day 1: cyamemazine or diazepam were administered at hourly intervals to reduce CIWA-Ar = 5</p> <p>From day 2: the compounds were given twice a day in progressively decreasing doses</p> <p><b>Population and age:</b> N = 89 patients N = 87 in the intention to treat population N = 61 in the per protocol population</p> <p><i>Age:</i> <i>Study group:</i> 41.9 ± 9.8 years <i>Control group:</i> 43.8 ± 7.9 years</p> <p><b>Indication:</b> Chronic alcohol abuse All participants had CIWA-Ar score between 10 and</p>	<p><b>Results:</b> Eight hours after the first treatment of day 1, therapeutic success (CIWA-Ar score &lt; 5) was achieved in 32/43 patients (74.4%) in the study group and in 32/44 patients (72.7%) in the control group.</p> <p>Safety analysis did not show substantial differences between the two treatments</p> <p>Four (9.1%) patients in the study group and one (2.3%) in the control group suffered serious withdrawal syndrome reactions.</p> <p>Ten of the 87 intention to treat patients terminated the treatment before the planned end; eight in the study group and two in the control group.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Cyamemazine showed similar efficacy and tolerability to diazepam for the treatment of alcohol withdrawal symptoms at therapeutic doses in the range 100-300 mg</p>	<p><b>The study was of high quality</b></p>

	30  <b>Observation time:</b> Three months  <b>Endpoints:</b> CIWA-Ar, anxiety, adverse events, compliance		
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Sellers EM. et al. 2003. Germany</p> <p><b>Journal</b> Intensive Care Med</p> <p><b>Title:</b> Alcohol withdrawal severity is decreases by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, multicenter study.</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group 1:</i> Infusion-titrated group. Continuous infusion course of flunitrazepam, clonidine, haloperidol (all intravenous) if needed  <i>Study group 2:</i> Bolus-titrated group. Flunitrazepam, clonidine, haloperidol bolus adjusted in response to the development of the signs and symptoms of alcohol-withdrawal syndrome</p> <p><b>Population and age:</b> N = 44 <i>Study group 1:</i> n = 21 / <i>Study group 2:</i> n = 23  <i>Age:</i> <i>Study group 1:</i> 33-68 years (median 41 years) <i>Study group 2:</i> 41-58 years (median 49 years)</p> <p><b>Indication:</b> Patients with trauma or gastrointestinal surgery, fulfilling criteria for possible alcohol abuse (not dependence), and with an alcohol consumption higher</p>	<p><b>Results:</b> The severity of alcohol-withdrawal syndrome did not differ between groups initially, but it significantly worsened over time in the infusion-titrated group.</p> <p>This required a higher amount of flunitrazepam, clonidine and haloperidol.</p> <p>Intensive care unit treatment was significantly shorter in the bolus-titrated group (median difference six days) due to a lower incidence of pneumonia (26% versus 43%).</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Symptom-orientated bolus-titrated therapy decreases the severity and duration of alcohol withdrawal syndrome and of medication requirements, with clinically relevant benefits such as fewer days of ventilation, lower incidence of pneumonia, and shorter stay in intensive care unit</p>	<p><b>The study was of moderate quality</b></p>

	<p>than 60 g/day</p> <p><b>Observation time:</b> 24 hours</p> <p><b>Endpoints:</b> Severity and duration of alcohol withdrawal syndrome, the medication requirements, and the effect on stay in intensive care unit</p>		
--	---	--	--

## Kunnskapsgrunnet om bruk av benzodiazepiner til pasienter under medikamentell behandling av opioid avhengighet

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Paetzold W. et al. 2000. Germany</p> <p><b>Journal</b> Nervenarzt</p> <p><b>Title:</b> Detoxifikation der polytoxikomane Patienten mit Buprenorphin Auswirkung auf Affektivität, Angst und Entzugssymptomatik</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Open-label study</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Intervention group:</i> Buprenorphine in dosages 3.0 to 0.4 mg tapering over 10 days. Carbamazepine 3x300 mg to 1x 150mg over 19 days. <i>Control group:</i> Oxazepam 3x30 mg to 3x2.5 mg taper over 14 days. Carbamazepine as in intervention group</p> <p><b>Population and age:</b> Opiate dependent patients voluntarily detoxifying from heroin or methadone diagnosed according to DSMIV and ICD 10 <i>Intervention group:</i> n = 15, age 31,3 yrs +/- 4,6 <i>Control group:</i> n = 12, age 29,6 yrs +/- 7,03</p> <p><b>Observation time:</b> 21 days</p> <p><b>Endpoints:</b> SOWS-scores for abstinence symptoms</p>	<p><b>Results:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. No unwanted events in any group, same level of premature termination</li> <li>2. Significant lower abstinence symptoms in intervention group (SOWS)</li> <li>3. Considerably lower score on depression at study end in intervention group (highly significant) HAMD)</li> <li>4. Anxiety markedly more reduced at study end in intervention group (ASI) ( significant)</li> <li>5. Somatisation, depression, anxiety more reduced at study end in intervention group (SCL 90)</li> </ol> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> The combination of buprenorphine and carbamazepine should be preferred to oxazepam/carbamazepine in detoxification service of opiate addicts. The main difference is related to antidepressive and anti-anxiety properties of buprenorphine</p>	<p><b>Comments:</b> The study demonstrates convincingly that an opioid (buprenorphine) performs better than a benzodiazepine (oxazepam) in treating opiate abstinence.</p> <p>The statements of superior antidepressive and anti-anxiety properties of buprenorphine seem presented without due weight to weaknesses in the study and might be largely related to prolonged dysphoric states in opiate abstinence.</p> <p>The study is open labelled a with small N and some although not significant differences in the study groups.</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>

	Hamilton depression scale (HAMD) Anxiety Status Inventory (ASI) SCL-90 for subjective physical and mental distress symptoms		
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Stella L. et al. 2005. Italy</p> <p><b>Journal</b> Life Sciences</p> <p><b>Title:</b> Naltrexone plus benzodiazepine aids abstinence in opioid-dependent patients</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, placebo-controlled study</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group 1:</i> naltrexone (50 mg) <i>Study group 2:</i> naltrexone (50 mg) + placebo <i>Study group 3:</i> naltrexone (50 mg) + prazepam (10 mg tablet twice daily) <i>Control group:</i> placebo</p> <p>All groups received psychological support and underwent urine tests for drug metabolites twice weekly</p> <p><b>Population and age:</b> N = 56 Four groups of 14</p> <p><b>Indication:</b> Opioid dependence</p> <p><b>Observation time:</b> Six months</p> <p><b>Endpoints:</b> Relapse rate, blood tests</p>	<p><b>Results:</b> Opioid-free patients after six months: <i>Study group 1:</i> 6 <i>Study group 2:</i> 6 <i>Study group 3:</i> 12 <i>Control group:</i> 3</p> <p>Morphine metabolites were detected in a significantly lower percent of study group 3 patients versus the other three groups</p> <p>Patients of study groups 3 and 4 with urine negative for <math>\Delta^9</math>-THC metabolites experienced insomnia, panic attack, anxiety and “hyperexcitability”</p> <p><i>Percentage of insomnia reported by patients:</i> <i>Study group 1:</i> 36 ± 5% <i>Study group 2:</i> 33 ± 4% <i>Study group 3:</i> 5 ± 0.2% <i>Control group:</i> 8 ± 1%</p> <p><i>Percentage of panic attack reported by patients:</i> <i>Study group 1:</i> 25 ± 3% <i>Study group 2:</i> 26 ± 4% <i>Study group 3:</i> 4 ± 0.03%</p>	<p><b>Comments:</b> Complete detoxification was obtained by methadone (18 patients) or symptomatic therapy (38 patients)</p> <p>There were only study group 2 and 3 that were double-blind</p> <p><b>The study was of high quality</b></p>



		<p><i>Control group: 5 ± 0.2%</i></p> <p><i>Percentage of anxiety reported by patients:</i></p> <p><i>Study group 1: 32 ± 4%</i></p> <p><i>Study group 2: 34 ± 3%</i></p> <p><i>Study group 3: 7 ± 0.5%</i></p> <p><i>Control group: 7 ± 0.6%</i></p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b></p> <p>Many patients remained opioid-free on naltrexone alone or combined with prazepam with a significant advantage for the naltrexone plus prazepam group</p>	
--	--	---	--