

# Bezodiazepiner og Z-hypnotika

## Hva er benzodiazepiner?

---

Benzodiazepiner er en gruppe stoffer som virker angstdempende, sløvende, søvndyssende, muskelavslappende og krampestillende. I tillegg svekker benzodiazepiner en rekke mentale og motoriske ferdigheter. Ved høyere doser kan virkningene av benzodiazepiner oppleves som rus (1).

Alle benzodiazepiner gir de samme virkningene, men skiller seg fra hverandre i hvilke doser som skal til før de ulike virkningene oppstår, hvor raskt virkningene inntreffer, og hvor lenge stoffene er til stede i kroppen etter inntak (1).

Flere benzodiazepiner er registret som legemidler (se avsnittet «Medisinsk bruk»). I tillegg dukker det stadig opp nye benzodiazepiner som fremstilles og omsettes ulovlig (såkalte designer-benzodiazepiner). Både legemiddelgodkjente og illegale benzodiazepiner, omsettes på det ulovlige markedet, og er i utstrakt bruk som rusmidler.

## Historie

---

Det første benzodiazepinet, klordiazepoksid, ble fremstilt av Leo Sternbach i 1955. Sternbach utviklet etter hvert flere andre benzodiazepiner som fortsatt er i bruk i dag (2).

Da de første benzodiazepinene fikk markedsføringstillatelse i 1960, ble stoffene ansett som relativt ufarlige å ta i bruk i medisinerings av angst og andre psykiske symptomer. I starten ble de regnet som medisiner med lite bivirkninger sammenlignet med alternativene som fantes fra før (for eksempel barbiturater). Bruken økte raskt, og på midten av 70-tallet var benzodiazepinene de mest forskrevne legemidlene i verden. Utover 80-tallet begynte man imidlertid å oppdage at stoffene hadde mer alvorlige bivirkninger og et høyere potensial for misbruk og avhengighet enn først antatt (2-5). Helsemyndigheter og fagfolks oppmerksomhet rundt dette har ført til at forskrivningen av benzodiazepiner har gått ned i Norge de siste ti årene (6).

## Hva er Z-hypnotika?

---

De tre sovemidlene zopiklon, zolpidem og zaleplon dukket opp på markedet på 90-tallet (7). Disse kalles ofte Z-hypnotika, og er også kjent som benzodiazepinlignende sovemidler. De skiller seg fra benzodiazepinene i sin kjemiske oppbygging, men har tilnærmet lik virkning (8). Z-hypnotika skal først og fremst virke søvndyssende, og i mindre grad angstdempende og muskelavslappende ved normale doser. Sammenlignet med de mest brukte benzodiazepinene utskilles Z-hypnotika raskere fra kroppen, og har derfor mindre «dagen derpå»-effekter. Misbruks- og avhengighetspotensial eksisterer også for Z-hypnotika, og de er ikke nødvendigvis tryggere i bruk enn benzodiazepiner (9, 10).

## Utbredelse

---

I perioden 2009–2018 var det en nedgang på 19 prosent i forskrivningen av benzodiazepiner og Z-hypnotika i Norge. Midler med virkestoffene diazepam, oksazepam, nitrazepam, zopiklon og zolpidem var mest forskrevet (6). ifølge [Reseptregisteret](#). fikk 280 000 nordmenn i 2019 forskrevet minst én resept med zopiklon og 106 000 minst én resept med diazepam. Det norske reseptregisteret gir kun oversikt over lovlig forskrivning og bruk av legemiddelgodkjente benzodiazepiner og Z-hypnotika. Ulovlig bruk av godkjente legemidler og bruk av designerbenzodiazepiner er ikke inkludert i statistikken.

Ifølge Europeisk narkotikarapport 2019 har antall, typer og tilgjengelighet av designerbenzodiazepiner økt i Europa de siste årene. I perioden 2014–2019 ble 23 nye designerbenzodiazepiner påvist i beslag, mesteparten i form av tablett (11).

## Bruksmåter

---

Legalt forskrevne benzodiazepiner inntas vanligvis i form av tablett, men stoffene kan også inntas ved hjelp av sprøyte (injeksjon), stikkpille eller på andre måter. Illegale benzodiazepiner har de siste årene blitt observert i form av tablett, kapsler, «blotters» (små papirlapper) og rent stoff i pulverform (12).

Ved bruk av benzodiazepiner til rusformål, er det ikke uvanlig å kombinere benzodiazepiner med andre rusmidler. Benzodiazepiner i tablettform blir av og til knust slik at stoffene kan sniffes eller injiseres.

## Virkinger

---

### **Virkningsmekanisme**

GABA (gammaaminosmørsyre) er et signalstoff som finnes i hjernen. GABA binder seg til og aktiverer en gruppe mottakermolekyler som kalles GABA-reseptorer. Funksjonen til GABA-reseptorer er å dempe overføring av signaler mellom nerveceller. Benzodiazepiner og Z-hypnotika binder seg til et spesielt område på GABA-reseptorene som gir økt følsomhet for aktivering av GABA. GABA-reseptorer finnes i store deler av hjernen, og benzodiazepiner og Z-hypnotika har derfor en dempende virkning på mange av hjernens funksjoner (13).

### **Virkinger på mentale funksjoner og adferd**

Benzodiazepiner virker angstdempende og beroligende. Etter inntak vil tankeaktivitet og emosjoner roes ned. Den hypnotiske (søvndyssende) effekten gjør at man blir trøttere. En rekke mentale og motoriske ferdigheter blir svekket, inkludert oppmerksomhet, konsentrasjonsevne, innlæringsevne, lagring av minner, reaksjonsevne og bevegelseskontroll (14). Svekkelsen av disse ferdighetene er ikke nødvendigvis noe brukeren selv merker, men er avdekket i eksperimenter der psykomotoriske ferdigheter og kognitiv funksjon måles før og etter inntak av benzodiazepiner (15).

Rusvirkninger i form av hevet stemningsleie, reduserte hemninger og økt impulsivitet kan forekomme, spesielt ved inntak av høye doser (1, 13, 16-18)

Eksperimentelle studier har vist at inntak av selv lave doser benzodiazepiner kan føre til økt aggressivitet ved provokasjon. Det ser særlig ut til at slik adferd utløses og forsterkes hos personer som allerede er tilbøyelige til det (19–21). Det foreligger også noen rapporter på økt selvmordsrisiko hos benzodiazepinbrukere med psykisk lidelse, sammenlignet med personer med samme grad av psykisk lidelse som ikke bruker benzodiazepiner (22–25).

Flere metaanalyser har konkludert med at bruk av benzodiazepiner kan øke risikoen for utvikling av demens (26–29).

Studier av langtidsvirkninger av benzodiazepinbruk har vist at hukommelse, evne til problemløsning og andre kognitive funksjoner gradvis blir bedre når bruken opphører, men at en viss kognitiv svekkelse fortsatt kan påvises hos en del brukere etter mer enn et halvt år (14, 15, 30, 31).

### **Virkninger på søvn**

Benzodiazepiner gjør det lettere å sovne. Z-hypnotika har kortere virketid, og brukes primært til innsovning. Benzodiazepiner med lang virketid gjør også at man sover dypere, slik at det skal mer til for å våkne i løpet av natten. Bruk av denne typen legemidler mot søvnproblemer i korte perioder (f.eks. noen få dager i strekk) regnes som relativt trygt. Mer enn 2–4 ukers kontinuerlig bruk anbefales ikke, fordi dette faktisk kan forverre søvnproblemene (32). Se avsnittet «Toleranse, avhengighet og abstinens».

### **Kroppslige virkninger**

Benzodiazepiner har muskelavslappende effekt og svekker motoriske ferdigheter. Man kan oppleve at talen blir sløret (13), å bli svimmel, få dårligere balanse og koordinasjon, bli ustø i gangen og tregere i bevegelsene. Disse virkningene øker risikoen for fallskader, spesielt for personer som allerede har balanseproblemer eller er dårlige til beins (7). Bruk av benzodiazepiner gir økt risiko for lårhalsbrudd hos eldre (33–35).

## **Forgiftning/overdose**

---

Overdose med benzodiazepiner alene gir sjelden svært alvorlige forgiftningsreaksjoner. I enkelte tilfeller kan allikevel overdoser føre til bevisstløshet og respirasjonsdempning, og behov for hjelp til å puste. Det gjelder særlig dersom brukeren samtidig inntar andre dempende stoffer, spesielt opioider (morfinlignende stoffer) (36). Da øker risikoen for potensielt dødelige forgiftningsreaksjoner.

Ved benzodiazepinoverdose uten at andre rusmidler er involvert, får personen redusert bevissthet, utydelig tale, muskelsvakhet, dårlig koordinasjon og hukommelsesproblemer. Han eller hun kan oppleve svimmelhet, forvirring, søvnighet, tåkesyn og noen ganger angst, agitasjon, og i enkelte tilfeller forvrengt virkelighetsoppfatning eller hallusinasjoner (36, 37).

## **Toleranse, avhengighet og abstinens**

---

Ved gjentatt bruk av benzodiazepiner over tid, kan man utvikle toleranse, avhengighet og abstinenssyndrom (38). Sannsynligheten for dette øker med brukens varighet, hyppighet og mengdene som inntas.

Toleranse betyr at man tilvennes stoffets virkninger og trenger høyere doser for å oppnå samme effekt som tidligere. Toleranse for benzodiazepiner kan opparbeides allerede etter 1–2 ukers kontinuerlig bruk (10). Toleransen er trolig større for de selvopplevde virkningene, enn for de virkningene som kan påvises gjennom objektive undersøkelser.

Avhengighet innebærer at man føler en vedvarende trang til å innta stoffene om igjen og om igjen til tross for de negative konsekvensene dette kan medføre. Avhengighet oppstår både ved at bruken blir et innlært adferdsmønster som er vanskelig å bli kvitt, og på grunn av abstinenssyndrom (39).

Abstinenssymptomer oppstår når personer som har toleranse kutter ut bruken av benzodiazepiner for raskt. Noen ukers sammenhengende bruk kan føre til milde abstinenssymptomer, mens bruk i månedsvis kan gi opphav til et potensielt livstruende abstinenssyndrom hvis man ikke trapper ned svært gradvis (22). Benzodiazepinabstinens kan arte seg som angst, skjelving, mareritt, søvnforstyrrelser, redusert matlyst, kvalme og oppkast, blodtrykksfall når man reiser seg, kramper, delirium (en alvorlig forvirringstilstand som ofte involverer hallusinasjoner) og feber (40).

Benzodiazepiner, særlig de med kort virketid, kan dessuten gi såkalt rebound-effekt. Det betyr at når virkningene har gått over, vil symptomene man forsøker å behandle kunne komme tilbake i økt intensitet, for eksempel i form av forverrede søvnproblemer og mer angst (41-46).

## Benzodiazepiner og graviditet

---

Resultater av undersøkelser om hvilke effekter bruk av benzodiazepiner og Z-hypnotika har på fostre spriker. Per dags dato er det ikke vist at sporadisk bruk av benzodiazepiner og Z-hypnotika har ugunstige virkninger på fosteret (47). Uansett gjelder den generelle anbefalingen om at mor kun bør bruke de medisinene hun trenger under graviditeten, særlig i de første tre måneder når organene dannes.

Benzodiazepiner overføres fra mor til fosteret (48), og dersom benzodiazepiner brukes jevnlig i løpet av siste trimester, kan barnet få abstinenssymptomer etter fødsel. Dersom benzodiazepiner inntas like før fødsel, kan dette påvirke barnet rundt fødsel (49).

Mange benzodiazepiner går over i morsmelk i stor nok grad til at det er en viss risiko for at barnet blir påvirket ved amming. Man må rådføre seg med lege for å vurdere om det er forsvarlig å bruke benzodiazepiner mens man ammer. Normal bruk av Z-hypnotika ser ut til å være forenelig med amming (50).

## Medisinsk bruk

---

Benzodiazepiner brukes til å behandle kortvarige og situasjonsbetingede episoder med angst, søvnvansker eller agitasjon. De brukes også mot muskelkramper, enkelte typer epilepsi, og som premedikasjon før medisinske og kirurgiske prosedyrer. Z-hypnotika har forbigående søvnvansker som eneste indikasjon.

Følgende benzodiazepiner og Z-hypnotika har markedsføringstillatelse som legemidler i Norge: alprazolam (produktnavn Xanor®), diazepam (Stesolid®, Valium®, Vival®), klonazepam (Rivotril®),

midazolam (Buccolam<sup>®</sup>, Dormicum<sup>®</sup>), nitrazepam (Apodorm<sup>®</sup>, Mogadon<sup>®</sup>) oksazepam (Sobril<sup>®</sup>), zolpidem (Stilnoct<sup>®</sup>, Zolpidem Aurobindo<sup>®</sup>, Zolpidem Vitabalans<sup>®</sup>) og zopiklon (Imovane<sup>®</sup>, Zopiclone<sup>®</sup>, Zopitin<sup>®</sup>). Andre land har godkjent andre benzodiazepiner og Z-hypnotika som legemidler.

## Påvisning i blod, spytt og urin

---

Benzodiazepiner (inkludert en rekke designer-benzodiazepiner), Z-hypnotika, og omdannelsesprodukter av disse stoffene kan påvises i blod og urin, og Avdeling for rettsmedisinske fag analyserer også for mange av disse stoffene i spytt og hår.

Påvisningstiden varierer fra stoff til stoff, fra person til person, og er avhengig av mange faktorer slik som mengden som er inntatt, inntaksmåte, hyppigheten av inntak og stoffets nedbrytningstid i kroppen.

### **Blod**

Påvisning i blod kan brukes til å avgjøre graden av påvirkning. Påvisningstiden i blod er som oftest kortere enn i spytt, urin og hår.

### **Urin**

Mange benzodiazepiner kan påvises i urin inntil en uke etter inntak, mens noen (slik som omdannelsesproduktene av diazepam) i enkelte tilfeller er påvisbare flere uker etter inntak.

### **Spytt**

Påvisningstiden i spytt er som oftest omtrent like lang som påvisningstiden i urin.

### **Hår**

Store og hyppige inntak av benzodiazepiner kan påvises i hår i måneder etter inntak, mens små, sporadiske inntak ikke nødvendigvis kan påvises i hår.

## Benzodiazepiner og bilkjøring

---

Det er godt dokumentert fra både befolkningsundersøkelser og eksperimentelle studier at selv vanlige terapeutiske doser av benzodiazepiner og Z-hypnotika kan medføre potensielt trafikkfarlig påvirkning (51–54). Dette gjelder også individer som er vant til å bruke slike stoffer over tid (53).

I førerkortforskriften er det angitt at man kan inneha førerrett om man får forskrevet oksazepam, diazepam, nitrazepam, zopiklon og zolpidem opp til en bestemt døgndose (55). Helsekrav til førerkort er ikke oppfylt ved bruk av andre benzodiazepiner.

I vegtrafikkloven er det også fastsatt faste konsentrasjonsgrenser for en rekke benzodiazepiner og Z-hypnotika, tilsvarende promillegrensene for alkohol. De faste konsentrasjonsgrensene gjelder ikke når legemidler er inntatt i henhold til gjeldende forskrivning fra lege eller tannlege (56).

## Behandling ved akutt forgiftning

---

Benzodiazepinforgiftninger forekommer hyppig. Behandlingen avhenger av forgiftningens alvorlighetsgrad, og er symptomrettet. Anbefalinger for utredning og behandling ved akutt benzodiazepinforgiftning er utarbeidet av Giftinformasjonen, se [Benzodiazepiner - behandlingsanbefaling ved forgiftning](#).

Det finnes en spesifikk motgift, flumazenil (Anexate®), som motvirker effektene på reseptornivå. Flumazenils raske reversering av virkningene til benzodiazepiner, vil potensielt kunne fremkalle akutte abstinensreaksjoner om man gir for mye. Det er derfor viktig med forsiktig titrering/økning av dosen etter vurdering av effekten underveis.

## Behandling ved langvarig bruk

---

Benzodiazepiner er avhengighetsskapende legemidler, som det kan være vanskelig å slutte med. Fastlegen kan hjelpe til med en styrt nedtrapping, men hvis dette ikke lykkes, kan behandling i spesialisthelsetjenesten være aktuelt. Utredning og behandling ved langvarig bruk og avhengighet er beskrevet i [retningslinje for behandling og rehabilitering av rusmiddelproblemer](#).

Ved utredning bør personens medisinske, psykiske og sosiale utfordringer utredes og ressurser kartlegges. Behandling bør deretter utformes ut fra de behov som er blitt identifisert. En utredning vil også fastslå ruslidelsens alvorlighetsgrad og hvilke tilleggsvansker personen har.

Trening i mestringsteknikker, tilbakefallsforebygging, og terapi med sikte på å forsterke motivasjon for å avslutte eller kontrollere bruk, har vist seg effektive, og all behandlingen bør inkludere hjelp med å forebygge tilbakefall og annen oppfølging.

På helsenorge.no finner du [oversikt over undersøkelser og behandlinger av rus- og avhengighetslidelser](#). Henvisning til tverrfaglig spesialisert behandling i spesialisthelsetjenesten kan gis av NAV, barneverntjenesten, fastlege/allmennpraktiserende lege, privatpraktiserende legespesialist, lege ved andre deler av spesialisthelsetjenesten eller lege i fengselshelsetjenesten.

På hvilket nivå behandlingen skal gis, vil bestemmes av hvilken alvorlighetsgrad og grad av tilleggsvansker pasienten har, ifølge en [prioriteringsveileder](#).

## Råd og veiledning

---

Dersom du har spørsmål om egen helse, bør du ta kontakt med fastlegen din.

- [RUStelefonen](#) er en landsdekkende bekymringstelefon for ungdom og pårørende. Telefonsjeneren gir råd og veiledning om rusmiddelproblematikk, tlf 08588 eller internett.
- [Forebygging.no](#) er en kunnskapsbase med spesielt fokus på forebyggende arbeid.
- [Giftinformasjonen](#) det nasjonale rådgivnings- og kompetanseorganet vedrørende akutte forgiftninger og forgiftningsfare. Giftinformasjonen er i beredskap hele døgnet, alle dager i året. Den nås på tlf. 22 59 13 00.
- [Folkehelseinstituttet](#) gir informasjon om alkohol, rusmidler, doping og avhengighet under menyen «Miljø og levevaner»
- [KRIPOS](#) fører narkotikastatistikk fra politiet.
- [Helsebiblioteket](#) har temaside om forgiftninger for helsepersonell.

- [RELIS](#) tilbyr produsentuavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell.
- [Avdeling for rettsmedisinske fag, Oslo universitetssykehus](#) har temaside for statistikk, fakta og rapporter om alkohol og andre rusmidler.
- Nasjonal kompetansetjeneste TSB har [Mestrerus.no](#) - en ressurside med råd om mestring av ulike rusmidler og pekere til hjelpetjenester.
- For oversikt over selvhjelpsprogrammer og apper, se [Selvhjelp ved rusproblemer](#).
- For oversikt over samtale- og rådgivningstjenester, se [Samtaletjenester om rus](#).

Internasjonalt:

- [The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction](#) (EMCDDA) - om narkotikasituasjonen i Europa
- [NIDA](#) - Det nasjonale instituttet for misbruk av rusmidler, nikotin og andre avhengighetsskapende stoffer, USA
- [WHO](#) (Verdens helseorganisasjon) har utarbeidet en rekke faktaark om narkotiske stoffer

## Referanser

---

1. Norsk legemiddelhåndbok. Benzodiazepiner [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L5.1.1>].
2. Wick JY. The history of benzodiazepines. The Consultant pharmacist : the journal of the American Society of Consultant Pharmacists. 2013;28(9):538-48.
3. Washton AM, Zweben JE. Treating Alcohol and Drug Problems in Psychotherapy Practice: Doing What Works. 2011.
4. Helsedirektoratet. Avrusning fra rusmidler og vanedannende legemidler - Kapittel 14.1: Benzodiazepiners virkning. 2016.
5. King MB. Is there still a role for benzodiazepines in general practice? The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners. 1992;42(358):202-5.
6. Legemiddelforbruket i Norge 2014–2018. Folkehelseinstituttet; 2019.
7. Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. Drugs in R&D. 2017;17(4):493-507.
8. Norsk legemiddelhåndbok. Benzodiazepinlignende hypnotika [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L5.1.2>].
9. Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. The international journal of neuropsychopharmacology. 2019;22(4):270-7.
10. Mellingsæter TC, Bramness JG, Slørdal L. Er z-hypnotika bedre og tryggere sovemedisiner enn benzodiazepiner? Tidsskriftet for Den norske legeforening. 2006;126(126):2954-6.
11. Europeisk narkotikarapport 2019. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; 2019.

12. Moosmann B, King LA, Auwärter V. Designer benzodiazepines: A new challenge. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2015;14(2):248.
13. Griffin CE, 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *The Ochsner journal*. 2013;13(2):214-23.
14. 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.
15. Stewart SA. The Effects of Benzodiazepines on Cognition. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2005;66(Suppl2):9-13.
16. Mørland J, Waal H. *Rus og avhengighet*: Universitetsforlaget; 2016.
17. Paton C. Benzodiazepines and disinhibition: a review. *J Psychiatric Bulletin*. 2002;26(12):460-2.
18. Bond AJCD. Drug- Induced Behavioural Disinhibition. 1998;9(1):41-57.
19. Hoaken PNS, Stewart SH. Drugs of abuse and the elicitation of human aggressive behavior. *Addictive behaviors*. 2003;28(9):1533-54.
20. Albrecht B, Staiger PK, Hall K, Miller P, Best D, Lubman DI. Benzodiazepine use and aggressive behaviour: A systematic review. 2014;48(12):1096-114.
21. Tomlinson M, Brown M, N.S. Hoaken P. Recreational Drug Use and Human Aggressive Behavior: A Comprehensive Review Since 2003. *Aggression and Violent Behavior*. 2016;27.
22. Michelini S, Cassano GB, Frare F, Perugi G. Long-term use of benzodiazepines: tolerance, dependence and clinical problems in anxiety and mood disorders. *Pharmacopsychiatry*. 1996;29(4):127-34.
23. Dodds TJ. Prescribed Benzodiazepines and Suicide Risk: A Review of the Literature. *The primary care companion for CNS disorders*. 2017;19(2).
24. Fontaine R, Beaudry P, Le Morvan P, Beauclair L, Chouinard G. Zopiclone and triazolam in insomnia associated with generalized anxiety disorder: a placebo-controlled evaluation of efficacy and daytime anxiety. *International clinical psychopharmacology*. 1990;5(3):173-83.
25. Kripke DF. Greater incidence of depression with hypnotic use than with placebo. *BMC psychiatry*. 2007;7:42.
26. Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: Data Mining of Different Medical Databases. *International journal of medical sciences*. 2016;13(11):825-34.
27. Islam MM, Iqbal U, Walther B, Atique S, Dubey NK, Nguyen PA, et al. Benzodiazepine Use and Risk of Dementia in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2016;47(3-4):181-91.
28. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127836.
29. Lucchetta RC, da Mata BPM, Mastroianni PC. Association between Development of Dementia and Use of Benzodiazepines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacotherapy*. 2018;38(10):1010-20.



30. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2004;19(3):437-54.
31. Crowe SF, Stranks EK. The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2018;33(7):901-11.
32. Helsedirektoratet. Vanedannende sovemedisin. 2015.
33. Khong TP, de Vries F, Goldenberg JSB, Klungel OH, Robinson NJ, Ibáñez L, et al. Potential Impact of Benzodiazepine Use on the Rate of Hip Fractures in Five Large European Countries and the United States. 2012;91(1):24-31.
34. Bakken MS, Engeland A, Engesaeter LB, Ranhoff AH, Hunskaar S, Ruths S. Risk of hip fracture among older people using anxiolytic and hypnotic drugs: a nationwide prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(7):873-80.
35. Treves N, Perlman A, Kolenberg Geron L, Asaly A, Matok I. Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults—a systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*. 2017;47(2):201-8.
36. Kang M, Ghassemzadeh S. Benzodiazepine Toxicity. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2019.
37. Medscape. Benzodiazepine toxicity 2018 [updated 13.06.2018. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/813255-overview>.
38. Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABA(A) Receptor Modulators? *Advances in pharmacological sciences*. 2012;2012:416864.
39. Bramnes J. Avhengighet. Store medisinske leksikon 2019.
40. Helsedirektoratet. Avrusning fra rusmidler og vanedannende legemidler - Kapittel 14.2: Benzodiazepinabstinenser 2016 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/avrusning-fra-rusmidler-og-vanedannende-legemidler/avrusning-fra-benzodiazepiner/benzodiazepinabstinenser>.
41. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Kales JD. Rebound insomnia and rebound anxiety: a review. *Pharmacology*. 1983;26(3):121-37.
42. Kales A, Scharf MB, Kales JD, Soldatos CR. Rebound insomnia. A potential hazard following withdrawal of certain benzodiazepines. *Jama*. 1979;241(16):1692-5.
43. Gillin JC, Spinweber CL, Johnson LC. Rebound insomnia: a critical review. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1989;9(3):161-72.
44. Lader M. Rebound insomnia and newer hypnotics. *Psychopharmacology*. 1992;108(3):248-55.
45. Roehrs T, Merlotti L, Zorick F, Roth TJP. Rebound insomnia and hypnotic self administration. 1992;107(4):480-4.
46. Adam K, Oswald I. Can a rapidly-eliminated hypnotic cause daytime anxiety? *Pharmacopsychiatry*. 1989;22(3):115-9.

47. Mørch-Johnsen GH, Andersen JM, Høiseth G. Rapport om konsekvenser for fosteret/barnet ved bruk av rusmidler/avhengighetsskapende legemidler i svangerskapet. In: folkehelseinstitutt N, editor.: Helsedirektoratet; 2015.
48. Griffiths SK, Campbell JP. Placental structure, function and drug transfer. BJA Education. 2014;15(2):84-9.
49. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. Reproductive toxicology (Elmsford, NY). 1994;8(6):461-75.
50. Kimmel MC, Meltzer-Brody S. Safety of infant exposure to antidepressants and benzodiazepines through breastfeeding: UpToDate; 2017 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/safety-of-infant-exposure-to-antidepressants-and-benzodiazepines-through-breastfeeding>].
51. Smink BE, Egberts ACG, Lusthof KJ, Uges DRA, de Gier JJ. The relationship between benzodiazepine use and traffic accidents: A systematic literature review. CNS drugs. 2010;24(8):639-53.
52. LEUNG SY. Benzodiazepines, opioids and driving: An overview of the experimental research. 2011;30(3):281-6.
53. van der Sluiszen NNJJM, Vermeeren A, Verster JC, van de Loo AJAE, van Dijken JH, Veldstra JL, et al. Driving performance and neurocognitive skills of long-term users of benzodiazepine anxiolytics and hypnotics. Human psychopharmacology. 2019;34(6):e2715-e.
54. Rapoport MJ, Lanctôt KL, Streiner DL, Bédard M, Vingilis E, Murray B, et al. Benzodiazepine use and driving: a meta-analysis. The Journal of clinical psychiatry. 2009;70(5):663-73.
55. Lovdata. Forskrift om førerkort m.m. (førerkortforskriften) - Kapittel 14. Midler som kan påvirke kjøreevnen.
56. Fakta om rusmiddelgrenser i trafikken: Oslo universitetssykehus; 2017 [updated 03.01.2017. Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/rettsmedisinske-fag/alkohol-og-rusmidler/rusmidler-og-avhengighet/fakta-om-rusmiddelgrenser-i-trafikken>].