

Benzodiazepineverslaving; een stille verslaving onder ouderen

Auteurs: Richard C. Oude Voshaar

Samenvatting

Benzodiazepinen worden frequent langdurig voorgeschreven voor de behandeling van angst en slaapproblemen, ondanks verschillende richtlijnen hiermee terughoudend te zijn. Deze richtlijnen zijn gebaseerd op de balans tussen de effectiviteit op langere termijn en de bijwerkingen (verslaving, anterograde amnesie en verhoogd risico op (onge)vallen en mortaliteit). De verslavende eigenschappen van benzodiazepinen blijken ook op te treden bij gebruik van laag-therapeutische doseringen. Hoewel aanvankelijk de aandacht uitging naar het optreden van ontwenningsverschijnselen bij staken, is de laatste decennia meer en meer aandacht gekomen voor de psychologische aspecten van deze verslaving. Recentelijk werd in dierexperimenteel onderzoek het effect van benzodiazepinegebruik op het beloningssysteem in de hersenen aangetoond. Wanneer langdurig benzodiazepinegebruik als probleem wordt onderkend door arts en patiënt blijken verschillende behandelmodaliteiten effectief. Eén op de vier langdurig gebruikers kan op eigen kracht stoppen na goede psycho-educatie en aanmoediging. Twee op de drie kunnen stoppen met behulp van systematische dosisreductie onder begeleiding van een arts of psycholoog. In geval van een onderliggende slaap- of angststoornis, verdient het aanbeveling deze laatste behandeling aan te vullen met cognitieve gedragstherapie. In tegenstelling tot wat vaak gedacht wordt, blijken ook de oudste ouderen goed te kunnen profiteren van deze behandelingen.

Benzodiazepin addiction: a silent addiction among older people

Abstract

Benzodiazepines are frequently prescribed for a longer period of time for anxiety disorders and insomnia in spite of the many guidelines to prescribe these drugs only short-term. These guidelines are based on the risk-benefit balance between long-term effectiveness and side effects like addiction, anterograde amnesia, and increased risk on falling (resulting in hip fractures), traffic accidents and even mortality. Also low-dose benzodiazepine use can lead to benzodiazepine dependence. Although initially most attention has been paid to the physical withdrawal syndrome, psychological aspects of benzodiazepine dependence have received more and more attention in the past decades. Recently, a relationship between the brain-reward system, involved in addiction, and benzodiazepine use, was demonstrated.

When long-term benzodiazepine use is recognised as problematic by both physician and patient, different treatment modalities are available to support patients in achieving abstinence. One of every four patients is able to stop by themselves with the aid of a minimal intervention providing psychoeducation and encouragement. Two out of three long-term users are able to stop their usage with the aid of systematic tapering protocols guided by a physician or psychologist. In case of an underlying insomnia or anxiety disorder, cognitive-behavioural therapy should be added to the tapering protocol. In contrast to the general opinion, advanced old age has no negative impact on the treatment response.

Kernwoorden: benzodiazepine, langdurig gebruik, onttrekking, ouderen, slaap- en kalmeringstabletten, systematische dosisreductie, verslaving

Keywords: Abstinence, Addiction, Benzodiazepines, Hypnotics and sedatives, Systematic tapering protocols

Inleiding

Benzodiazepine is de verzamelnaam voor een groep geneesmiddel die aangrijpen op de GABA-A receptor in het brein. Deze receptor komt voor op ongeveer 40% van alle neuronen en leidt bij stimulatie tot remming van het neuron. Dit generalistisch werkingsmechanisme van benzodiazepinen leidt tot anxiolytische, anticonvulsieve, sederende en spierrelaxerende eigenschappen. In de klinische praktijk worden benzodiazepinen echter vooral gebruikt voor behandeling van slaap- en angstklachten.

Door hun relatief lage toxiciteit bij overdosering werden benzodiazepinen bij hun introductie in de jaren '60 gezien als goede vervangers voor de barbituraten. In de jaren '70 heeft het gebruik van benzodiazepinen een hoge vlucht genomen. In de jaren hierna kwamen de nadelen van deze middelen steeds duidelijker naar voren, waaronder het risico op verslaving, geheugenproblemen ten tijde van gebruik (anterograde amnesie), een verhoogde kans op vallen (circa 1350 heupfracturen in Nederland kunnen worden toegeschreven aan benzodiazepinegebruik) en een verhoogd risico op verkeersongevallen.¹ Zeer recent bleek dat slaapmiddelen uit de groep van de benzodiazepinen (inclusief de moderne slaapmiddelen) het mortaliteitsrisico en de kans op kanker sterk vergroten.² Deze nadelen, alsmede het feit dat enkel de effectiviteit op korte termijn onomstotelijk is aangetoond, hebben geleid tot richtlijnen om benzodiazepinen zo kort mogelijk en in een zo laag mogelijke dosering voor te schrijven. Bovendien zijn benzodiazepinen voor geen enkele indicatie de behandeling van eerste keus en dus bestaat het gevaar dat gebruikers een meer geëigende behandeling wordt onthouden. In Nederland worden benzodiazepinen sinds 2009 niet meer vergoed. Hoewel het gebruik sindsdien met circa 20-25% is gedaald, gebruiken naar schatting nog steeds 500 000 Nederlanders deze middelen langdurig. Van deze groep is twee derde vrouw en twee derde ouder van 65 jaar. Heeft Malcolm Lader dan toch gelijk gekregen met zijn reeds in 1964 gepostuleerde bewering dat benzodiazepinen "the opium for the masses" zijn?

Historisch perspectief

Vrijwel direct na de introductie van het eerste benzodiazepine in 1960, chloordiazepoxide (Librium®), verschenen meldingen over lichamelijke afhankelijkheid bij psychiatrisch patiënten die hoge doseringen abrupt stopten.³ Begin jaren '70 verschenen de eerste casusbeschrijvingen van patiënten die hun dosering hadden verhoogd tot ver boven de aanbevolen dosering.⁴ Deze publicaties kregen aanvankelijk weinig aandacht. Benzodiazepinen waren immers duidelijk veiliger bij overdosering dan hun voorgangers, de barbituraten, en in de dagelijkse praktijk bleef het aantal patiënten met dosisescalatie gering. Dit laatste is inmiddels bevestigd in farmaco-epidemiologische studies; slechts één tot twee procent van de langdurig benzodiazepinegebruikers verhoogt hun dosering boven de 40 mg diazepam equivalenten per dag over de loop van enkele jaren.⁵ Echter, de eerste studie over lichamelijke afhankelijkheid bij therapeutische doseringen verscheen eveneens begin jaren '70. Covi en collega's (1973) beschreven een onttrekkingssyndroom bij het staken van chloordiazepoxide na 20 weken therapeutisch gebruik.⁶ Gecontroleerd onderzoek jaren later toonde aan dat 15-25% van de benzodiazepinegebruikers een onttrekkingssyndroom ontwikkelt na het staken van therapeutische doseringen.⁷ In deze eerste decaden bleef de nadruk sterk liggen op de lichamelijke afhankelijkheid van benzodiazepinen.⁸ Midden tot eind jaren '90 kwam naar voren dat ook psychologische aspecten een belangrijke rol speelden bij afhankelijkheid van benzodiazepinen.⁹ De eerste prevalentiestudie op basis van DSM-III-R criteria rapporteerde een jaarprevalentie voor afhankelijkheid van benzodiazepinen van 40% onder gebruikers in een huisartspraktijk en 63% onder gebruikers op een psychiatrische polikliniek.¹⁰ Deze getallen zijn mogelijk vertekend, doordat de criteria voor verslaving in de DSM-IV zijn gewijzigd. Een recente epidemiologische studie onder Canadese ouderen rapporteerde een jaarprevalentie voor afhankelijkheid van benzodiazepinen van 2,3%, hetgeen overeenkomt met 10% van alle ouderen die het afgelopen jaar tenminste eenmaal een benzodiazepine hebben gebruikt.¹¹

Hoewel deze getallen voor zich spreken, werd tot voor kort ook in wetenschappelijke kring getwijfeld aan de verslavende eigenschappen van benzodiazepinen. Een belangrijke voedingsbron voor deze twijfel was het ontbreken van kennis over het neurobiologisch mechanisme. Er was immers nooit een relatie aangetoond tussen het dopaminerg-gemedieerde beloningssysteem in de hersenen en benzodiazepineverslaving. In 2010 verscheen echter een publicatie in *Nature* over de

relatie tussen benzodiazepinen en het dopaminerge beloningssysteem, waarin deze ontbrekende schakel op overtuigende wijze werd aangetoond.¹² De nieuwere, nietbenzodiazepine, slaapmiddelen (zogenaamde z-drugs, zolpidem, zopiclon, zaleplon en recentelijk ook eszopiclon) grepen eveneens aan op dit systeem. Daarnaast wordt de aanvankelijke claim dat deze slaapmiddelen niet verslavend zouden zijn geleidelijk ingehaald door casusbeschrijvingen en farmaco-epidemiologische studies.^{13, 14}

Behandeling van afhankelijkheid van benzodiazepinen

De verslavende eigenschappen van benzodiazepinen en de discrepantie tussen het gebruik in de praktijk en de richtlijnen voor het voorschrijven van benzodiazepinen hebben geleid tot de ontwikkeling van interventies gericht op het terugdringen van langdurig gebruik. Globaal kunnen interventies worden verdeeld in minimale interventies en systematische dosisreductie programma's, waarbij laatstgenoemde aangevuld kunnen worden met psychologische of farmacologische ondersteuning.

Minimale interventies

Een minimale interventie is een interventie waarin patiënten worden uitgenodigd om op eigen kracht geleidelijk te stoppen, nadat zij bewust gemaakt zijn van de bezwaren van langdurig gebruik. Deze interventies zijn eenvoudig uit te voeren bij grote groepen patiënten, waardoor ze bij uitstek geschikt zijn voor toepassing in de eerste lijn. De best onderzochte minimale interventie is het zenden van een stopbrief door de huisarts.¹⁵ Andere minimale interventies zijn een adviesconsult bij de huisarts gevolgd door een zelfhulpboek of ontspanningstherapie bij een verpleegkundig specialist.¹⁶ Aggregatie van de resultaten van minimale interventies in een meta-analyse, toont aan dat de kans om te stoppen twee tot vier keer vergroot wordt.^{16, 17} Dit betekent dat ongeveer een kwart van de langdurig benzodiazepinegebruikers hun gebruik volledig stopt na een minimale interventie. Ongeveer de helft van deze stoppers blijft ook in de twee jaar daarna volledig abstinēt.¹⁸ Bovendien blijkt de helft van de niet-stoppers hun dagelijkse dosering meer dan te halveren.

Vaak wordt geopperd dat de attitude van de huisarts tegenover benzodiazepinegebruik een belangrijke determinant is voor het kunnen stoppen met benzodiazepinen van hun patiënten. Uit surveys komt naar voren dat in het algemeen artsen benzodiazepinen zien als effectieve en snel werkende middelen bij angst en depressie en dat patiënten tevreden zijn over het gebruik.¹⁹ Bovendien bagatelliseren artsen vaak de nadelen van benzodiazepinen (zie inleiding) en prioriteren zij noch een restrictief voorschrijfbeleid noch het monitoren van langdurig gebruikers. Tot slot zijn vele artsen sceptisch over de mogelijkheden van hun patiënten om te kunnen stoppen.¹⁹ Een multilevel analyse van één van de grootste benzodiazepine discontinueringstudies in de eerste lijn laat echter zien dat huisartskenmerken nauwelijks bijdragen aan het al dan niet kunnen staken van langdurig gebruik, terwijl patiëntkenmerken dit wel doen.²⁰ Helaas is niet bekend welke patiëntkarakteristieken de kans op succesvol stoppen beïnvloeden. Leeftijd en geslacht blijken geen bepalende rol. Vermoedelijk speelt de attitude van de patiënt tegenover benzodiazepinegebruik en copingvaardigheden in het omgaan met afhankelijkheid de belangrijkste rol.²¹

Systematische dosisreductie

Onder systematische dosisreductie verstaan we een geprotocolleerd afbouwprogramma onder begeleiding van een arts of psycholoog. Het doel is het benzodiazepinegebruik volledig te stoppen en het optreden van fysieke onttrekkingsverschijnselen tijdens dit proces tot een minimum te beperken. Dergelijke programma's kunnen worden uitgebreid met aanvullende farmacotherapeutische of psychotherapeutische ondersteuning. Psychofarmaca worden voornamelijk toegevoegd om onttrekkingsverschijnselen gedurende de afbouw te couperen waardoor minder gebruikers voortijdig afhaken. Psychotherapie kan worden toegevoegd om onttrekkingsverschijnselen beter te kunnen hanteren, maar ook om onderliggende psychiatrische stoornissen te behandelen.

Hoewel veel systematische dosisreductieprogramma's zijn beschreven, zijn slechts twee programma's in een gerandomiseerde en gecontroleerde studie vergeleken met reguliere medische zorg.^{22, 23} Beide studies zijn uitgevoerd in de huisartspraktijk en vonden significant hogere abstinētpercentages dan met reguliere medische zorg werden verkregen. De snelheid van dosisreductie verschilde aanzienlijk tussen beide studies. Oude Voshaar en collega's evalueerden een geprotocolleerd afbouwschema van 25% per week, dat resulteerde in volledig abstinēt bij 63% van de deelnemers.²² Vices en collega's reduceerden de dagdosis elke 14 dagen in stappen van 10 tot 25%, wat resulteerde in een abstinēt van 40% in

de actief behandelde groep.²³ De optimale snelheid van dosisreductie blijft echter speculatief. Enerzijds rapporteerde een pilotstudie met 42 patiënten vergelijkbare succespercentages tussen geprotocolleerde dosisreductie en het abrupt staken van het gebruik.²⁴ Anderzijds zijn extreem hoge abstinentiepercentages (tot 90%) beschreven in een ongecontroleerde studie waarin op basis van door de patiënt gerapporteerde ontwenningssymptomen over een periode tot 15 maanden werd afgebouwd.²⁵ De rationale voor een maandenlange dosisreductie is de hypothese dat hersencircuits die jarenlang gedempt zijn geweest door benzodiazepinegebruik slechts heel langzaam herstellen (www.benzo.org.uk/manual/index.htm). Voorstanders van een dergelijke symptoomgeleide dosisreductie stellen dat de snelheid van afbouw nooit rigide moet zijn, maar flexibel en controleerbaar door de patiënt (www.benzo.org.uk/manual/index.htm). De meeste richtlijnen en onderzoekers echter, adviseren een geprotocolleerde afbouw in een periode van 4 tot 8 weken.^{22, 26 – 28} Met deze termijn van afbouw blijven onttrekkingssymptomen ook acceptabel voor patiënten die zeer hoge doseringen gebruiken.

Een praktisch afbouwschema voor de praktijk is het volgende.^{22, 26, 27} Alvorens te beginnen met de afbouw, worden alle benzodiazepinen omgezet naar een equivalente dosering van een langwerkend benzodiazepine, bijvoorbeeld diazepam (valium®), en wordt deze dosering gedurende twee weken gestabiliseerd. Door het omzetten van alle gebruikte benzodiazepinen naar één langwerkend middel worden fluctuaties in de bloedspiegels, en hiermee ook onttrekkingssymptomen, tijdens de afbouw geminimaliseerd. Naar schatting stoppen hierdoor 5 tot 10% van alle langdurige gebruikers die een stoppoging ondernemen extra.²⁹

Tabel 1 vermeldt de equivalente doseringen voor alle benzodiazepinen. Als gevolg van grote farmacokinetische verschillen tussen benzodiazepinen, is het niet mogelijk exacte equivalente doseringen te geven. In tabel 1 is ervoor gekozen de maximale spreiding te laten zien zoals gerapporteerd in de verschillende publicaties.³⁰ De keuze voor een specifiek langwerkend preparaat is arbitrair. Desondanks wordt vaak voor diazepam gekozen in verband met de beschikbaarheid van 2 mg tabletten (die ook nog eens deelbaar zijn). Het voorschrijven in enkel 2 mg tabletten heeft twee voordelen. Ten eerste worden patiënten geconfronteerd met een groot aantal tabletten dat zij per dag moeten innemen. Dit kan de motivatie voor afbouw verhogen. Een tweede, meer pragmatische reden, is de mogelijkheid om de dagelijkse dosering te kunnen verlagen zonder van tabletsterkte te wisselen. Tijdens de afbouwfase wordt de dagdosering diazepam elke week met 25% gereduceerd. De laatste afbouwstap mag worden opgedeeld in twee stappen van 12.5% gedurende 4 dagen. De dosisreductieperiode kan twee weken na de laatste stap worden afgesloten, aangezien onttrekkingssymptomen zelden langer dan twee weken aanhouden.

De volgende punten verdienen expliciet aandacht. Ten eerste is het belangrijk om bij de start van de behandeling de huisvoorraad benzodiazepinen in te nemen. Ook moet benzodiazepinegebruik door partners of huisgenoten worden nagegaan en tot overeenstemming worden gekomen hoe zij met deze voorraad willen omgaan. Ten tweede moet elke afbouwstap gepaard gaan met een begeleidingscontact om onttrekkingssymptomen te evalueren, om problemen bij de afbouw tijdig te signaleren en ten slotte om een afgemeten hoeveelheid 2 mg tabletten mee te geven tot aan het volgende contact. Patiënten mogen de voorgeschreven dagdosering zelf verdelen over de dag, waarbij wordt geadviseerd het grootste gedeelte voor het slapen te nemen. Wordt het benzodiazepine enkel als slaappil gebruikt, dan moeten mensen gewaarschuwd worden voor enige sedatie overdag gedurende de eerste twee weken na omzetting. Tot slot geldt dat een volgende afbouwstap altijd mag worden uitgesteld als de patiënt niet in staat is deze te nemen. Belangrijk is te benadrukken dat vertraging van de afbouw, ook de periode met onttrekkingssymptomen verlengt. De klinische praktijk leert dat de meeste onttrekkingssymptomen optreden gedurende het tweede deel van de afbouw.³¹ Het volledig verdwijnen van de onttrekkingssymptomen hangt af van de halfwaardetijd van het gebruikte BZD. Echter, ook bij langwerkende middelen verdwijnen alle symptomen meestal binnen twee weken.

Tabel 1 Omrekenfactoren voor benzodiazepine-agonisten naar diazepam equivalenten.		
<i>Benzodiazepine agonist</i>	<i>Equivalente dosering</i>	<i>Omreken factor naar diazepam equivalenten</i>
Alprazolam	0,5 - 1 mg	x 10 - 20
Bromazepam	5 - 10 mg	x 1 - 2
Brotizolam	0.25 mg	x 40
Chloordiazepoxide	20 - 25 mg	x 0.4 - 0.5
Clobazam	15 - 20 mg	x 0.5 - 0.67
Clonazepam	0.5 - 8 mg	x 1.25 - 20
Clorazepinezuur	10 - 15 mg	x 0.67 - 10
Diazepam	10 mg	x 1
Flunitrazepam	1 mg	x 10
Flurazepam	15 - 30 mg	x 0.33 - 0.67
Ketazolam	15 - 60 mg	x 0.16 - 0.67
Loprazolam	1 - 2 mg	x 5 - 10
Lorazepam	1 - 2 mg	x 5 - 10
Lormetazepam	1 - 2 mg	x 5 - 10
Medazepam	10 - 20 mg	x 0.5 - 1
Midazolam	7.5 - 10 mg	x 1 - 1.33
Nitrazepam	10 mg	x 1
Nordazepam	10 mg	x 1
Oxazepam	20 - 50 mg	x 0.2 - 0.5
Prazepam	10 - 20 mg	x 0.5 - 1
Quazepam	20	x 0.5
Temazepam	20 - 30 mg	x 0.5 - 0.67
Triazolam	0.125 - 0.5 mg	x 20 - 80
Zaleplon**	20 mg	x 0.5
Zolpidem**	5 - 20 mg	x 0.5 - 2
Zopiclon**	7.5 - 15 mg	x 0.66 - 1.33
Eszopiclon**	3 mg	x 3.33

*Een equivalente dosering diazepam kan worden berekend door de dosering van het gebruikte benzodiazepine te vermenigvuldigen met omrekenfactor. Dit dient voor ieder gebruikt benzodiazepine afzonderlijk te worden gedaan, waarna de equivalente doseringen diazepam moeten worden opgeteld.

** Niet-benzodiazepine agonist op de GABA-A-receptor, doch slaapmiddel met grotendeels vergelijkbaar werkingsmechanisme en verslavingsprofiel.

Monitoring van onttrekkingsverschijnselen

Verscheidende instrumenten kunnen worden gebruikt om onttrekkingssymptomen gedurende de behandeling te monitoren. Twee instrumenten moeten worden afgenomen door de behandelaar, te weten de 34-item PhysicianWithdrawal Checklist

(PWC)²⁷ en de Clinical Institute Withdrawal Assessment – Benzodiazepine (CIWA-B).³² Gegevens over de validiteit en betrouwbaarheid van beide instrumenten zijn echter beperkt. De BenzodiazepineWithdrawal Symptom Questionnaire 1 & 2 (BWSQ1& 2) kunnen door de patiënt zelf worden ingevuld en zijn goed gevalideerd.^{31, 33} Beide versies bestaan uit 20 identieke items die worden gescoord op een 3-punts schaal. De 20 items zouden zo geselecteerd zijn dat deze niet zouden overlappen met angstsymptomen. De BWSQ1 is ontwikkeld voor epidemiologisch onderzoek en vraagt retrospectief naar de gehele periode waarin iemand zijn of haar dosering verlaagde of geheel stopte. De BWSQ2 vraagt naar de afgelopen week en is bedoeld voor herhaalde afname tijdens een benzodiazepine afbouw. Voor zowel de interpretatie van scores als het motiveren van patiënten tijdens de behandeling, is het belangrijk onderscheid te maken tussen 'rebound' symptomen, onttrekkingssymptomen en een recidief angststoornis. Rebound is het optreden van de oorspronkelijke klachten waarvoor het benzodiazepine werd voorgeschreven, maar dan in een hogere intensiteit. Onttrekkingssymptomen zijn puur gerelateerd aan het onttrekken van het BZD en overlappen deels met symptomen van de oorspronkelijke stoornis waarvoor het benzodiazepine werd gestart. Hoewel een goed onderscheid in de praktijk soms moeilijk is, zijn er twee specifieke verschillen. Ten eerste de tijdsrelatie met het afbouwprogramma. Onttrekkingssymptomen ontwikkelen zich m.n. aan het eind van de afbouw en binnen enkele dagen na het staken. Ze zijn het sterkst in de dagen na het staken en verminderen geleidelijk in ernst in de loop van twee weken (afhankelijk van de halfwaardetijd van het BZD dat wordt onttrokken).

Een recidief angststoornis presenteert zich meestal pas nadat het BZD volledig gestaakt is en wordt juist geleidelijk erger in de loop van enkele weken. Het tweede verschil betreft de aard van de symptomen. Een aantal onttrekkingssymptomen zijn niet karakteristiek voor angst, zoals een overgevoeligheid voor licht en geluid, oorsuizen, het voelen van elektrische schokken, myocloniën, waarnemingsstoornissen en meer zeldzaam onttrekkingssinsulten. Anderzijds kunnen onttrekkingssymptomen ook identiek zijn aan angstklachten, zoals agitatie, irritatie, spierkrampen, tremoren, vermoeidheid, slaapstoornissen, hoofdpijn, duizeligheid en concentratiestoornissen. Rebound en onttrekkingssymptomen mogen dus nooit een reden zijn de dosisreductie af te breken. Een recidief angststoornis kan immers pas definitief worden vastgesteld als deze klachten zijn verbleekt. Onttrekkingssymptomen zijn in principe identiek tussen mensen die lage en hoge doseringen gebruiken, al verschilt de intensiteit van de klachten wel. Epileptische insulten kunnen optreden tijdens onttrekking. Bij het staken van therapeutische doseringen zijn deze echter extreem zeldzaam, ook bij abrupt stoppen. In geval van hoge doseringen kan snelle afbouw (in minder dan 1 week) wel leiden tot epileptische insulten, met name wanneer iemand kortwerkende benzodiazepinen gebruikt.

Aanvullende behandeling bij systematische dosisreductie

Farmacologische interventies

Verskillende geneesmiddelen zijn onderzocht om het succes van systematische dosisreductie te vergroten.^{16, 17} Deze middelen zijn geselecteerd op hun effect op perifere of centrale receptoren die verondersteld worden betrokken te zijn bij benzodiazepine-onttrekking. Anticonvulsiva, sedativa en hypnotica in verband met hun centrale GABA-erge of sedatieve effecten. Propranolol, een beta-blokker, is getest vanuit de hypothese dat deze adrenerg gemedieerde onttrekkingssymptomen kan onderdrukken. Flumazenil, een benzodiazepine receptorantagonist, is getest vanuit de hypothese dat het de verschuiving van het setpoint van de GABA-A receptor door langdurig BZD gebruik herstelt. Antidepressiva en anxiolytische middelen zijn daarentegen onderzocht vanwege hun anxiolytische effect. Tabel2 geeft een overzicht van alle gerandomiseerde en gecontroleerde studies (de zogenaamde RCT's).

Zoals in tabel2 te zien is, vergroten dat antidepressiva de kans op abstinentie. Een subgroep analyse laat echter alleen significante resultaten zien voor imipramine and trazodone. Hoewel deze resultaten differentiële effecten tussen antidepressiva suggereren, zijn de gevonden verschillen vermoedelijk toevalsbevindingen door kleine aantallen in de verschillende studies. In studies waarin het aanvullende effect van antidepressiva werd geëvalueerd, werden deze middelen gecontinueerd na afbouw. Verschillende publicaties geven aan dat depressieve mensen moeilijker kunnen stoppen met benzodiazepinegebruik dan niet-depressieven.³⁴ Dit suggereert dat antidepressiva mogelijk succesvol zijn door positieve effecten op onderliggende psychiatrische problematiek.

Tabel 2 Gerandomiseerde en gecontroleerde studies (RCT's) naar het additieve effect van farmacotherapie bij systematische dosisreductie.[1]			
<i>Farmacotherapie</i>	<i>Studies</i>	<i>Patiënten</i>	<i>Gepoolde effect schatting</i>
	(N)	(N)	Odds Ratio [95% CI]
<i>Antidepressiva:</i>			
Paroxetine	2	167	1.6 [0.8 - 3.0]
Imipramine	2	75	3.0 [1.2 - 7.8]
Dothiepin	1	87	0.6 [0.3 - 1.6]
Trazodone	2	108	2.6 [1.1 - 6.4]
<i>Gepoolde analyse</i>	7	437	1.6 [1.1 - 2.4]
<i>Anticonvulsiva:</i>			
Carbamazepine	3	99	1.0 [0.4 - 2.7]
Valproate	1	37	4.8 [1.1 - 20.3]
<i>Gepoolde analyse</i>	4	136	1.7 [0.8 - 3.8]
<i>Anxiolytica:</i>			
Buspirone	5	217	1.1 [0.7 - 1.9]
Progesterone	1	35	0.8 [0.2 - 3.2]
Alpidem	1	25	0.2 [0.0 - 0.9]
<i>Gepoolde analyse</i>	7	277	0.9 [0.6 - 1.4]
<i>Sedativa & hypnotica:</i>			
Melatonine	2	72	2.5 [1.0 - 6.4]
Hydroxyzine	1	139	1.1 [0.4 - 2.9]
Cyamemazine	1	168	0.4 [0.2 - 0.8]
<i>Gepoolde analyse</i>	4	379	0.9 [0.6 - 1.5]
<i>Andere middelen:</i>			
Propranonol	2	71	0.8 [0.3 - 1.9]
Aspartate	1	144	0.9 [0.4 - 2.1]
Homeogene	1	41	2.0 [0.5 - 7.5]
Sedatif PC	1	46	1.5 [0.5 - 4.9]
Flumazenil	1	40	3.7 [1.0 - 14.0]

[1] Gebaseerd op Oude Voshaar et al (2011)

Anticonvulsiva blijken niet effectief, met uitzondering van een groot effect voor valproaat in een kleine studie. Tegenintuïtief zijn anxiolytica, sedativa en hypnotica eveneens niet effectief. Echter, gebaseerd op de strikte regels voor 'evidence-based medicine', namelijk een meta-analyse van verschillende trials van verschillende onderzoeksgroepen, is deze ineffectiviteit enkel voor buspirone bewezen.

Verschillende trials met andere middelen waren ook negatief. Zowel propranonol als carbamazepine verminderde de ernst

van de onttrekkingsverschijnselen, maar dit vertaalde zich niet in hogere abstinentie percentages.^{35, 36} Mogelijk sorteert carbamazepine wel enig effect bij hooggebruikers (>20 mg diazepam equivalenten) en patiënten met een paniekstoornis.^{36, 37}

Aanvullende psychologische behandeling

Acht studies met in totaal 499 patiënten hebben de effectiviteit van aanvullende psychotherapie onderzocht. Zoals in tabel 3 aangegeven, wordt het effect van systematische dosisreductie vergroot door het toevoegen van psychotherapie. Hoewel alle studie cognitieve gedragstherapie (CGT) gaven, verschilde de inhoud van de CGT protocollen sterk. Dit kan verklaard worden door de verschillende populaties in de verschillende studies. In drie studies werden patiënten met een onderliggende angststoornis (paniekstoornis of gegeneraliseerde angststoornis) behandeld met een CGT-protocol gericht op deze stoornissen. Dit resulteerde in significant hogere abstinentie percentages dan systematische dosisreductie zonder CGT. Vergelijkbare resultaten werden gevonden in de twee studies waarin CGT voor (onderliggende) slaapproblemen werd gegeven. In de twee studies waarin deelnemers enkel op de duur van het benzodiazepinegebruik of de mate van verslaving werden geselecteerd (en dus heterogeen zijn m.b.t. onderliggende problematiek) werd geen additioneel effect van CGT gevonden.^{22, 38, 39} De CGT in deze studies was primair gericht op de benzodiazepineverslaving en de hiermee gepaard gaande onttrekkingsverschijnselen en slechts marginaal op onderliggende angst- of slaapproblemen.

Voorspellers van het effect van systematische dosisreductie

Met behulp van systematische dosisreductie staken gemiddeld 2 van de 3 patiënten hun gebruik volledig.^{16, 17, 22, 38} Follow-up studies tonen aan dat ongeveer de helft van deze stoppers ook in de jaren daarna volledig abtinent blijven. Patiënten die niet volledig konden stoppen, evenals zij die terugvielen, hadden hun gebruik sterk gereduceerd. Dit werd hoofdzakelijk verklaard door een verandering van het gebruikspatroon. Men had niet de dagdosering verlaagd, maar sloeg vaker het gebruik over (zogenaamd "zo nodig" gebruik). In tegenstelling tot wat veel artsen denken, verminderen psychiatrische symptomen bij patiënten die hun gebruik stoppen.^{27, 40} Zelfs in een populatie met mensen die voldeden aan de DSM-IV criteria voor afhankelijkheid van benzodiazepinen, liep de afname van angstklachten parallel aan de dosisreductie.⁴¹

Tabel 3 Additief effect van cognitieve gedragstherapie (CGT) aan systematische dosisreductie uitgesplitst naar onderliggende psychiatrische problematiek. [1]		
<i>Doelgroep</i>	<i>Patiënten</i>	<i>Effect schatting</i>
	(N)	Odds Ratio [95% CI]
<i>CGT voor angststoornissen</i>		
Otto et al (1993)	33	9.8 [2.0 - 47.9]
Spiegel et al (1994)	21	1.1 [0.1 - 9.9]
Gosselin et al (2006)	61	5.0 [1.7 - 14.8]
<i>Gepoolde analyse</i>	115	4.7 [2.1 - 10.7]
<i>CGT voor slaapstoornissen</i>		
Baillargeon et al (2003)	52	6.2 [1.7 - 23.3]
Morin et al (2004)	65	5.0 [1.7 - 14.4]
<i>Gepoolde analyse</i>	117	5.5 [2.4 - 12.5]
<i>CGT voor BZD verslaving</i>		
Vorma et al (2002)	76	0.4 [0.1 - 1.3]
Oude Voshaar et al (2003)	146	0.8 [0.4 - 1.5]
<i>Gepoolde analyse</i>	222	0.7 [0.4 - 1.2]
Overall gepoolde analyse	499	1.8 [1.3 - 2.6]

[1] Gebaseerd op Oude Voshaar et al (2011)

Verschillende factoren zijn gerelateerd aan succesvol stoppen.⁴² De meest consistente voorspeller is de gebruikte dosering bij start van behandeling. Wanneer de dosering geleidelijk wordt verlaagd, doet het type benzodiazepine er niet meer toe. Bij abrupt stoppen is de kans op succes echter wel slechter als men een benzodiazepine gebruikt met een korte halfwaardetijd. Demografische variabelen zijn niet geassocieerd met succesvol stoppen; geen enkele studie toont een voorspellende waarde voor leeftijd. De hoge succespercentages die gerapporteerd zijn onder oudere patiënten moeten niet onvermeld blijven, omdat veel artsen sceptisch zijn om op hoge leeftijd het jarenlange benzodiazepinegebruik te staken. Systematische dosisreductie bij verpleeghuispatiënten bleek echter bij 80% van de patiënten succesvol.⁴³ Ernstige psychiatrische symptomen, m.n. angst en depressie, alsmede persoonlijkheidstrekken zoals neuroticisme en afhankelijkheid, zijn geassocieerd met een verminderde kans op succes.⁴⁴ Bovendien zijn deze persoonlijkheidstrekken geassocieerd met het ervaren van meer onttrekkingssymptomen. Een studie waarin alle potentiële determinanten van succes gezamenlijk werden onderzocht, liet zien dat verslavingskenmerken veel belangrijker waren in vergelijking met psychiatrische symptomen, persoonlijkheid of het type benzodiazepine dat werd gebruikt.⁴² Tevens blijken onttrekkingssymptomen, m.n. aan het eind van de behandeling, ook voorspellend voor een langer durende periode van abstinentie.³¹

In tegenstelling tot vele andere verslavende stoffen, is de behandeling van BZD-verslaving nauwelijks onderzocht binnen de theoretische context van het stadiamodel van verandering van verslavingsgedrag. Beschikbare, doch premature bevindingen, zijn tegen-intuïtief. Patiënten in de latere stadia voor verandering (namelijk beslissen, voorbereiden, uitvoeren) waren niet succesvoller dan patiënten in de eerdere stadia (overwegen).⁴⁵

Conclusie

De beslissing langdurig BZD-gebruik bij een individuele patiënt af te bouwen moet worden genomen in de context van de onderliggende problematiek, actuele symptomen, bijwerkingen, behandelvoorgeschiedenis en alternatieve behandelmodaliteiten.

Wanneer besloten wordt tot staken, dan kunnen de volgende richtlijnen worden gegeven. Men start met in de eerste lijn met een minimale interventie door algemene informatie te verstrekken aan patiënt en hem/haar aan te moedigen geleidelijk te stoppen. Wanneer patiënten niet zonder hulp kunnen stoppen, dan is de volgende stap een begeleide dosisreductie aan te bieden. Hiermee kunnen twee op de drie gebruikers stoppen. Er is enig bewijs dat omzetting naar een langwerkend benzodiazepine en een geprotocolleerde dosisreductie de voorkeur geniet. Aanvullende behandeling dient enkel gegeven te worden wanneer sprake is van een onderliggende psychiatrische stoornis. Dit is bij ongeveer de helft van alle langdurig benzodiazepinegebruikers het geval.⁴⁶ In dat geval is het raadzaam de patiënt naar een eerstelijnspsycholoog en/of tweede lijn te verwijzen voor aanvullende cognitieve gedragstherapie (hoewel antidepressiva ook een optie kunnen zijn). Wanneer deze opties falen, kan gekozen worden voor een symptoomgeleide afbouw in een gespecialiseerde setting zodat een significante verslechtering of terugval in een onderliggend lijden kan worden voorkomen tijdens en na de afbouw. Patiënten die > 30 mg diazepam equivalenten gebruik of kampen met comorbide verslavingsproblematiek aan alcohol (en/of harddrugs) dienen bij voorkeur klinisch te worden afgebouwd.

Naast de behandeling van benzodiazepineverslaving, is bewustwording van artsen voor het ontstaan hiervan en de nadelen van langdurig benzodiazepinegebruik echter zeker zo belangrijk.

Auteurs

Richard C. Oude Voshaar

Universitair Centrum Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Universitair Centrum Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Literatuurlijst

1. Gorgels WJM], Oude Voshaar RC, Mol AJ]. Het langdurig gebruik van benzodiazepinen [Long-term use of benzodiazepines]. *Ned Tijdschr Geneeskund.* 2001;1451342-1346.
2. Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open.* 2012;2e000850-
3. Hollister LE, Motzenbecker FP, Degan RO. Withdrawal reactions from chlordiazepoxide ("Librium"). *Psychopharmacologia.* 1961;263-68. 10.1007/BF00429621
4. Woody GE, O'Brien CP, Greenstein R. Misuse and abuse of diazepam: An increasingly common medical problem. *Int J Addiction.* 1975;10843-848.
5. Soumarei SB, Simoni-Wastila L, Singer C. Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages. *Psychiatr Serv.* 2003;541006-1011. 10.1176/appi.ps.54.7.1006
6. Covi L, Lipman RS, Pattison JH. Length of treatment with anxiolytic sedatives and response to their sudden withdrawal. *Acta Psychiatr Scand.* 1973;4951-64. 10.1111/j.1600-0447.1973.tb04398.x
7. Busto U, Sellers EM, Naranjo CA. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *New Engl J Med.* 1986;315854-859. 10.1056/NEJM198610023151403
8. Linssen SM, Breteler MHM, Zitman FG. Defining benzodiazepine dependence: the confusion persists. *Eur Psychiatry.* 1995;10306-311. 10.1016/0924-9338(96)80312-9
9. Baillie AJ, Mattick RP. The benzodiazepine dependence questionnaire: development, reliability and validity. *Br J Psychiatry.* 1996;169276-281. 10.1192/bjp.169.3.276
10. Kan CC, Breteler MHM, Zitman FG. High prevalence of benzodiazepine dependence in outpatient users, based on DSM-III-R and ICD-10 criteria. *Acta Psychiatr Scand.* 1997;9685-93. 10.1111/j.1600-0447.1997.tb09911.x
11. Prévillé M, Boyer R, Grenier S. The epidemiology of psychiatric disorders in Quebec's older adult population. *Can J*

- Psychiatry. 2008;53822-832.
12. Tan KR, Brown M, Labouebe G. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature*. 2010;463760-74. 10.1038/nature08758
 13. Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G. Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64198-209. 10.1111/j.1365-2125.2007.02861.x
 14. Licata SC, Rowlett JK. Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABAA receptor modulation and beyond. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008;9074-89. 10.1016/j.pbb.2008.01.001
 15. Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ. Discontinuation of long term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study. *Drug Alc Depend*. 2005;7849-56. 10.1016/j.drugalcdep.2004.09.001
 16. Oude Voshaar RC, Couvée JE, Van Balkom AJLM, Zitman FG. Strategies to discontinue long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2006;189213-220. 10.1192/bjp.189.3.213
 17. Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction*. 2009;10413-24. 10.1111/j.1360-0443.2008.02364.x
 18. Oude Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ. Predictors of relapse after discontinuation of longterm benzodiazepine use by minimal intervention: a 2-year follow-up study. *Fam Practice*. 2003;20370-372. 10.1093/fampra/cm405
 19. Cook JM, Marshall R, Masci C. Physicians' perspective on prescribing benzodiazepines for older adults: a qualitative study. *J Gen Intern Med*. 2007;22303-307. 10.1007/s11606-006-0021-3
 20. Stewart R, Niessen WJ, Broer J. General practitioners reduced benzodiazepine prescriptions in an intervention study: a multilevel application. *J Clin Epidemiol*. 2007;601076-1084. 10.1016/j.jclinepi.2006.11.024
 21. Bish A, Golombok S, Hallstrom C. The role of coping strategies in protecting against longterm tranquillizer use. *Br J Med Psychol*. 1996;69101-115. 10.1111/j.2044-8341.1996.tb01855.x
 22. Oude Voshaar RC, Gorgels W, Mol AJ. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three condition, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003;182489-504.
 23. Vicens C, Fiol F, Llobera J. Withdrawal from long-term benzodiazepine use: randomised trial in family practice. *Br J Gen Practice*. 2006;56958-963.
 24. Sanchez-Craig M, Cappell H, Busto U. Cognitive-behavioural treatment for benzodiazepine dependence: a comparison of gradual versus abrupt cessation of drug intake. *Br J Addict*. 1987;821317-1327. 10.1111/j.1360-0443.1987.tb00434.x
 25. Ashton H. Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients. *Br J Addict*. 1987;82665-671. 10.1111/j.1360-0443.1987.tb01529.x
 26. Rickels K, Schweizer E, Case WG. Longterm therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47899-907. 10.1001/archpsyc.1990.01810220015002
 27. Schweizer E, Rickels K, Case WG. Longterm therapeutic use of benzodiazepines. II. Effects of gradual taper. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47908-915. 10.1001/archpsyc.1990.01810220024003
 28. Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs*. 2009;2319-34. 10.2165/0023210-200923010-00002
 29. Oude Voshaar RC. Consecutive treatment strategies to discontinue long-term benzodiazepine use. A systematic evaluation in general practice. Wageningen: Ponsen & Looijen BV; 2003.
 30. Oude Voshaar RC. Chapter 35 Sedative-hypnotics abstinence. In: Ruiz P, Strain E (eds). *Lowinson and Ruiz's Substance Abuse. A comprehensive textbook*. Wolters Kluwer | LippincottWilliams & Wilkins, Philadelphia 2011.
 31. Couvée JE, Zitman FG. The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire: Psychometric evaluation during a discontinuation program in depressed chronic benzodiazepine users in general practice. *Addiction*. 2002;97337-345. 10.1046/j.1360-0443.2002.00081.x
 32. Busto UE, Sykora K, Sellers EM. A clinical scale to assess benzodiazepine withdrawal. *J Clin Psychopharmacol*. 1989;9412-416. 10.1097/00004714-198912000-00005
 33. Tyrer P, Murphy S, Riley P. The Benzodiazepine withdrawal symptom questionnaire. *J Aff Disord*. 1990;1953-61. 10.1016/0165-0327(90)90009-W

34. Lader M. Anxiety or depression during withdrawal of hypnotic treatments. *J Psychosom Res.* 1994;38:113-123. 10.1016/0022-3999(94)90142-2
35. Tyrer P, Rutherford D, Huggett T. Benzodiazepine Withdrawal Symptoms and Propranolol. *Lancet.* 1981;1520-522. 10.1016/S0140-6736(81)92861-0
36. Schweizer E, Rickels K, Case WG. Carbamazepine treatment in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy. Effects on withdrawal severity and outcome. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48:448-452. 10.1001/archpsyc.1991.01810290060012
37. Klein E, Colin V, Stolk J. Alprazolam withdrawal in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder: Vulnerability and effect of carbamazepine. *Am J Psychiatry.* 1994;151:1760-1766.
38. Oude Voshaar RC, Gorgels WJM, Mol AJ. Long-term outcome of two forms of randomised benzodiazepine discontinuation. *Br J Psychiatry.* 2006;188:188-189. 10.1192/bjp.bp.105.012039
39. Vormaa H, Naukkarinen H, Sarna S. Treatment of out-patient with complicated benzodiazepine dependence: comparison of two approaches. *Addiction.* 2002;97:851-859. 10.1046/j.1360-0443.2002.00129.x
40. Rickels K, De Martinis N, Garcia-Espana F. Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Am J Psychiatry.* 2000;157:1973-1979. 10.1176/appi.ajp.157.12.1973
41. Charney DA, Paraherakis AM, Gill KJ. The treatment of sedative-hypnotic dependence: Evaluating clinical predictors of outcome. *J Clin Psychiatry.* 2000;61:190-195. 10.4088/JCP.v61n0308
42. Oude Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ. Predictors of long-term benzodiazepine abstinence in participants of a randomized controlled benzodiazepine withdrawal program. *Can J Psychiatry.* 2006;51:56-63.
43. Petrovic M, Pevernagie D, Van Den NN. A programme for short-term withdrawal from benzodiazepines in geriatric hospital inpatients: success rate and effect on subjective sleep quality. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999;14:754-60. 10.1002/(SICI)1099-1166(199909)14:9<754::AID-GPS15>3.0.CO;2-E
44. Schweizer E, Rickels R, de Martinis N. The effect of personality on withdrawal severity and taper outcome in benzodiazepine dependent patients. *Psychol Med.* 1998;28:713-720. 10.1017/S0033291798006540
45. Belleville G, Morin CM. Hypnotic discontinuation in chronic insomnia: Impact of psychological distress, readiness to change, and self-efficacy. *Health Psychology.* 2008;27:239-248. 10.1037/0278-6133.27.2.239
46. Zandstra SM, van Rijswijk E, Rijnders CATH. Long-term benzodiazepine users in family practice: differences from short-term users in mental health, coping behaviour and psychological characteristics. *Fam Practice.* 2004;21:266-269. 10.1093/fampra/cmh309