

# Korte- en langetermijnresultaten na geprotocolleerde benzodiazepineafbouw bij psychiatrische patiënten

C.C. KAN, F.C. MICKERS, D. BARNHOORN

**ACHTERGROND** Hoewel richtlijnen er de nadruk op leggen benzodiazepinen slechts kortdurend voor te schrijven, is langdurig benzodiazepinegebruik in de praktijk een hardnekkig probleem. Zowel bij patiënten als bij voorschrijvende artsen bestaat er vrees voor een toename van klachten ten gevolge van pogingen om te stoppen.

**DOEL** Vaststellen van de resultaten op de korte en lange termijn van een geprotocolleerde methode om het gebruik van benzodiazepinen af te bouwen, en toetsen of de resultaten verband houden met de leeftijd en het geslacht van de patiënten, de gebruikte dosering benzodiazepine en de behandelmodaliteit.

**METHODE** Retrospectief cohortonderzoek op de afdeling psychiatrie van het UMC St Radboud te Nijmegen. Op de afdeling psychiatrie werd consequent een benzodiazepineafbouwprocedure aangeboden aan patiënten die langer dan drie maanden benzodiazepine gebruikten. Door middel van dossieronderzoek, een telefonische enquête en het raadplegen van receptuurgegevens bij huisarts of apotheek werd vastgesteld hoeveel patiënten abstinent waren op korte en lange termijn.

**RESULTATEN** Direct na afbouw slaagde 65% van de patiënten erin om te stoppen en gemiddeld 2 jaar na afbouw bleek 37% van de geënquêteerden de laatste 3 maanden geen benzodiazepine gebruikt te hebben. Leeftijd, geslacht en behandelmodaliteit bleken benzodiazepinegebruik direct na afbouw en gemiddeld 2 jaar na afbouw niet te voorspellen. Een hoge benzodiazepinedosis voorspelde alleen het laatste.

**CONCLUSIE** Geprotocolleerde benzodiazepineafbouw blijkt bij psychiatrische patiënten vrijwel even effectief als bij huisartspatiënten en verdient een plaats in het reguliere psychiatrische behandelarsenaal.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)9, 683-693]

**TREFWOORDEN** afhankelijkheid, benzodiazepinen, effectiviteit, psychiatrie

Langdurig benzodiazepinegebruik kan leiden tot afhankelijkheid, stoornissen in de cognitieve functies en een toegenomen risico om te vallen of betrokken te raken bij een ongeval. Hoewel richtlijnen er de nadruk op leggen om benzodiazepinen (BZD) slechts kortdurend voor te schrijven, is langdurig BZD-gebruik in de praktijk een hard-

nekkig probleem (Gorgels e.a. 2001). Zowel bij patiënten als bij voorschrijvende artsen bestaat er vrees voor een toename van klachten ten gevolge van pogingen om te stoppen. Uit tal van onderzoeken is gebleken dat er bij afbouw, met name als het gebruik abrupt gestaakt wordt, onaangename rebound- en ontwenningverschijnselen kunnen

optreden, die vaak moeilijk te onderscheiden zijn van de klachten waarvoor de BZD oorspronkelijk werden voorgeschreven (Busto e.a. 1986; Edwards e.a. 1990; Hallstrom & Lader 1981; MacKinnon & Parker 1982; Noyes e.a. 1988; Rickels e.a. 1990; Schopf 1983; Schweizer & Rickels 1998; Schweizer e.a. 1990). Er is daarom veel onderzoek gedaan naar methodes om BZD-gebruik geleidelijk af te bouwen (Couvee e.a. 2002).

Aan de hand van bevindingen uit deze onderzoeken werd in 1996 aan het UMC St Radboud in Nijmegen een geprotocolleerde methode ontwikkeld om chronisch BZD-gebruik af te bouwen (Oude Voshaar e.a. 2001). In deze methode wordt de patiënt eerst een equivalente dosering diazepam voorgeschreven, die vervolgens stapsgewijs wordt afgebouwd onder begeleiding van de voorschrijvende arts. De gedachte achter deze methode is dat de ontwenningssverschijnselen door de lange halfwaardetijd van diazepam en de geleidelijke dosisvermindering zo beperkt mogelijk blijven.

Inmiddels heeft in een groot aantal Nederlandse huisartspraktijken het Benzoredux-onderzoek plaatsgevonden, waarin de effectiviteit van deze geprotocolleerde BZD-afbouwmethode werd onderzocht op korte en lange termijn (Oude Voshaar 2003; Oude Voshaar e.a. 2003c). In tegenstelling tot alle andere BZD-afbouwonderzoeken had dit onderzoek een gerandomiseerde, gecontroleerde opzet. De controlegroep werd op de gebruikelijke manier begeleid. Van de patiënten die na een minimale interventie (een brief van hun huisarts met het advies om te stoppen) niet gestopt waren, bleek 63% alsnog hiertoe in staat met behulp van de geprotocolleerde BZD-afbouwprocedure (Oude Voshaar e.a. 2003c). Drie maanden na de afbouw was dit percentage (62%) significant hoger dan in de controlegroep, waarin geen afbouwinterventie plaatsvond (21%). Aan het eind van de follow-upperiode van 18 maanden was in de groep met alleen BZD-afbouw bijna de helft (49%) van de patiënten abstinent (Oude Voshaar e.a. 2003b).

Aangezien maar 17,4% van de huisartspatiënten die in het Benzoredux-onderzoek benaderd werden werkelijk deelnam aan het onderzoek, kan

ondervertegenwoordiging van patiënten met ernstiger BZD-afhankelijkheid of meer psychiatrische comorbiditeit niet uitgesloten worden. Het is daarom niet geoorloofd om de gevonden succespercentages zonder meer te extrapoleren naar psychiatrische patiëntgroepen. Voor zover het is onderzocht blijken vooral persoonlijkheidskenmerken enige negatieve invloed te hebben op het afbouwsucces en niet zozeer de depressie- of angstklachten (Rickels e.a. 1990; Schweizer e.a. 1998). Desondanks wordt BZD-afbouw bij deze psychiatrische patiënten vaak als onhaalbaar beschouwd.

Al sinds 1997 is de genoemde geprotocolleerde BZD-afbouwprocedure toegepast op de afdeling psychiatrie van het UMC St Radboud, bij psychiatrische patiënten die langer dan drie maanden BZD gebruikten. Hierbij werd niet verlangd dat BZD-afbouw de reden van verwijzing of de hulpvraag van de patiënt was. Wel moest de patiënt in enkele gesprekken gemotiveerd kunnen worden om de BZD-afbouwprocedure in het behandelplan op te nemen. Naast de geprotocolleerde BZD-afbouwprocedure werd verder, afhankelijk van de overige psychiatrische problematiek van de specifieke patiënt, een gebruikelijk beleid gevoerd.

In dit artikel worden op basis van dossieronderzoek en een telefonische enquête in de periode maart-april 2002 de korte- en de langetermijnresultaten van de geprotocolleerde BZD-afbouwprocedure in Nijmegen gerapporteerd met betrekking tot de behandelingen die verricht werden in de periode september 1997 - oktober 2001. Beoordeeld wordt of BZD-afbouw bij psychiaterpatiënten als minder effectief beschouwd moet worden dan bij huisartspatiënten. Tevens wordt nagegaan of het verband dat in diverse onderzoeken is gevonden tussen gebruik van hogere BZD-doseringen en een ongunstiger beloop van BZD-afbouw (Oude Voshaar e.a. 2003b en c; Rickels e.a. 1990, 1991, 2000; Schweizer e.a. 1998), bevestigd kan worden en of dit beloop verband houdt met de leeftijd en het geslacht van de patiënten, over dit beloop bestaat in de literatuur geen eenduidigheid (Ashton 1987; Cantopher e.a. 1990; Rickels e.a. 1991; Schweizer e.a. 1998).

## METHODE

**Patiënten** Patiënten die drie maanden of langer BZD gebruikten, werden geïdentificeerd door middel van een standaard registratieformulier dat ingevuld werd bij de eerste kennisgeving met iedere nieuwe patiënt. Vervolgens kregen zij uitleg over de nadelen van langdurig BZD-gebruik, het risico op BZD-afhankelijkheid en de geprotocolleerde BZD-afbouwmethode. Getracht werd om patiënten die ambivalent bleken ten aanzien van BZD-afbouw, hiervoor toch te motiveren. Bij diegenen die met de behandeling instemden, werd voorafgaande aan de afbouw een psychologisch onderzoek verricht. (Op dit onderzoek wordt elders in dit nummer nader ingegaan (Knoop e.a. 2006)). In het hier beschreven onderzoek werd deelname aan dit psychologisch onderzoek als uitgangspunt genomen; medewerking hieraan werd als *intention-to-treat* beschouwd, zelfs als er vervolgens geen enkele poging meer werd ondernomen om het BZD-gebruik feitelijk te verminderen.

**Geprotocolleerde BZD-afbouw** Voorafgaand aan BZD-afbouw werd de actuele BZD-dosering (cumulatief bij 2 of meer BZD) omgerekend naar een equivalente startdosering diazepam. Deze omrekening vond plaats op basis van de conversietabel beschreven door Oude Voshaar e.a. (2001) (online beschikbaar op: <http://oase.uci.kun.nl/kan/Benzoconversie.htm>). Bij een equivalente dosering van 30 mg diazepam of meer werd er in de regel voor gekozen om de patiënt op te nemen om het afbouwproces klinisch te begeleiden. De dosering diazepam werd vervolgens respectievelijk afgebouwd in 3 wekelijkse stappen van 25% en 2 van 12,5%. Bij equivalente doseringen boven de 40 mg diazepam werd een schema opgesteld met dagelijkse afbouwstappen in plaats van wekelijkse. Elke afbouwstap werd begeleid door een consult, waarbij de *Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire* (BWSQ) (Couvee & Zitman 2002; Tyrer e.a. 1990) als hulpmiddel werd gebruikt om de ontwenningsverschijnselen te in-

ventariseren. Het protocol bood de behandelend arts de ruimte om bij ernstige ontwenningsverschijnselen de doseringsreducties naar eigen inzicht aan te passen of een pauze in te lassen. Na beëindiging van de BZD-afbouw volgde een individueel behandelbeleid.

**Gegevensverzameling** De onderzoeksgegevens werden verzameld door middel van dossieronderzoek, een telefonische enquête bij de patiënt en raadpleging van receptuurgegevens bij de huisarts en indien nodig ook bij de apotheek.

Op basis van de dossiergegevens werden de sociodemografische gegevens van de patiënt achterhaald (hierin ontbrekende gegevens werden alsnog verkregen tijdens het telefonische interview), evenals de equivalente diazepamdosering na de BZD-conversie en de uitkomst in termen van BZD-gebruik direct na de beëindiging van de afbouwprocedure.

Voorafgaand aan de telefonische enquête ontvingen alle patiënten een brief met informatie over het onderzoek, een checklist met alle BZD en een toestemmingsverklaring (plus retourenvelop) die betrekking had op het raadplegen van de receptuurgegevens. De telefonische enquête begon met een mondelinge verificatie van de bereidwilligheid om mee te werken aan de enquête. In de enquête werd met behulp van de BZD-checklist gevraagd of er de afgelopen drie maanden sprake was geweest van BZD-abstinentie, ofwel van continu of intermitterend BZD-gebruik.

Aan de huisartsen van de patiënten die de schriftelijke verklaring geretourneerd hadden waarmee ze toestemming gaven voor het raadplegen van hun receptuurgegevens, werd een brief gestuurd met informatie over het onderzoek. Er werd enkele dagen later met deze huisartsen telefonisch contact opgenomen om met hun toestemming een afspraak te maken met de assistente om de receptuurgegevens te raadplegen. Bij twijfel aan de volledigheid of kwaliteit van de gegevens in de huisartspraktijken werd de betreffende apotheek benaderd.

De receptuurregistratie werd geraadpleegd

aan de hand van drie ijkpunten: de einddatum van het afbouwprotocol, de datum drie maanden hierna en de datum waarop bij betreffende patiënt de telefonische enquête had plaatsgevonden. Uit de receptuurgegevens van de eerste drie maanden na afbouw en de laatste drie maanden voor de telefonische enquête werd op basis van alle BZD-voor-

schriften bepaald of er sprake was geweest van continu, intermitterend of geen gebruik.

Statistiek Door middel van multivariabele logistische-regressieanalyses werd bepaald of leeftijd, geslacht, voorafgaande equivalente diazepamdosering en behandelmodaliteit (am-

TABEL 1 DSM-IV-as-I- en DSM-IV-AS-II-classificaties\* bij de patiënten (n = 92) die deelnamen aan het benzodiazepineafbouwprotocol

DSM-IV-categorie	n	%
As I		
Benzodiazepineafhankelijkheid	86	94
Afhankelijkheid/misbruik van andere psychoactieve middelen, exclusief benzodiazepinen	30	33
Afhankelijkheid/misbruik van andere psychoactieve middelen, inclusief benzodiazepinen	87	95
Psycho-organische stoornis	3	3
Psychotische stoornis	3	3
Bipolaire stoornis	3	3
Overige stemmingsstoornis	37	40
Angststoornis	47	51
Somatoforme stoornis	5	5
Slaapstoornis	10	11
Aanpassingsstoornis	3	3
Overige as-I-stoornissen	15	16
As II		
Geen diagnose	18	20
Uitgestelde diagnose	34	37
Schizoïde persoonlijkheidsstoornis	1	1
Antisociale persoonlijkheidsstoornis	2	2
Borderline persoonlijkheidsstoornis	5	5
Theatrale persoonlijkheidsstoornis	3	3
Narcistische persoonlijkheidsstoornis	2	2
Ontwijkende persoonlijkheidsstoornis	2	2
Afhankelijke persoonlijkheidsstoornis	10	11
Obsessieve compulsieve stoornis	4	4
Persoonlijkheidsstoornis Niet Anderszins Omschreven	11	12
Aantal as-I-categorieën		
1	17	19
2	38	41
3	31	34
4	5	5
5	1	1
Gemiddeld aantal as-I-categorieën (standaarddeviatie)	2 (0,9)	

\* samengevat in hoofdcategorieën

bulant versus opname) significant samenhangen met niet-succesvolle BZD-afbouw (korte termijn) en (terugval in) het BZD-gebruik gedurende de laatste 3 maanden voor de telefonische enquête (lange termijn). Bij de analyses van de kortetermijnresultaten was er sprake van een intention-to-treat-onderzoeksgroep ( $n = 92$ ), ten aanzien van de resultaten op langere termijn werd alleen dat deel van de oorspronkelijke onderzoeksgroep in de analyses betrokken die meewerkten aan de beschreven follow-up ( $n = 68$ ). Een last-observation-carried-forward-benadering werd niet toegepast, omdat dat zou leiden tot onderschatting van de terugval in het BZD-gebruik en daarmee een overwaarding van de langetermijnprognose.

## RESULTATEN

**Onderzoeksgroep** In de aangegeven periode bleken 92 patiënten – 41 mannen en 51 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 48,4 jaar (standaarddeviatie (SD) 13,1) – te hebben deelgenomen aan het psychologisch onderzoek dat het eerste onderdeel vormde van het BZD-afbouwprotocol. Er was geen significant verschil in leeftijd tussen mannen en vrouwen ( $t = 0,74$ ;  $p > 0,05$ ). De meesten, 64 personen (69,6%), waren gehuwd of hadden een vaste partner. Van de patiënten had 50,1% een laag opleidingsniveau (niet hoger dan lager beroepsopleiding) en was 53,3% financieel afhankelijk van de partner of een uitkering (excl. Algemene Ouderdomswet) en pensioen).

In tabel 1 wordt conform de DSM-IV-classificatie een overzicht gegeven van de psychiatrische diagnostiek in deze onderzoeksgroep (as-I- en as-II-categorieën) op grond van dossieronderzoek. Zoals valt te verwachten op een polikliniek psychiatrie was er veel psychiatrische comorbiditeit (gemiddeld 2, maximaal 5 as-I-categorieën). Vooral andere verslavingen, en angst- en stemmingsstoornissen werden vaak gediagnosticeerd. Van de as-II-stoornissen werden vooral de afhankelijkheidsstoornis en de persoonlijkheidsstoornis Niet Anderszins Omschreven (NAO) vaak vermeld.

De gemiddelde equivalente diazepamdosering was hoog (43 mg/dag). Dit bleek echter het gevolg van een zeer scheve verdeling met 8 zeer hoge uitschieters tussen de 150 en 250 mg (kwartielen: 10-21-45 mg/dag; bereik 2 - 250 mg/dag). Er was geen significant verschil in equivalente diazepamdosering tussen mannen en vrouwen (Mann-Whitney-toets  $U = 1034$ ;  $p > 0,05$ ). Het afbouwprotocol vond bij 18 patiënten (19,6%) plaats door middel van opname op de Psychiatrische Universiteits Kliniek (PUK) van het UMC St Radboud.

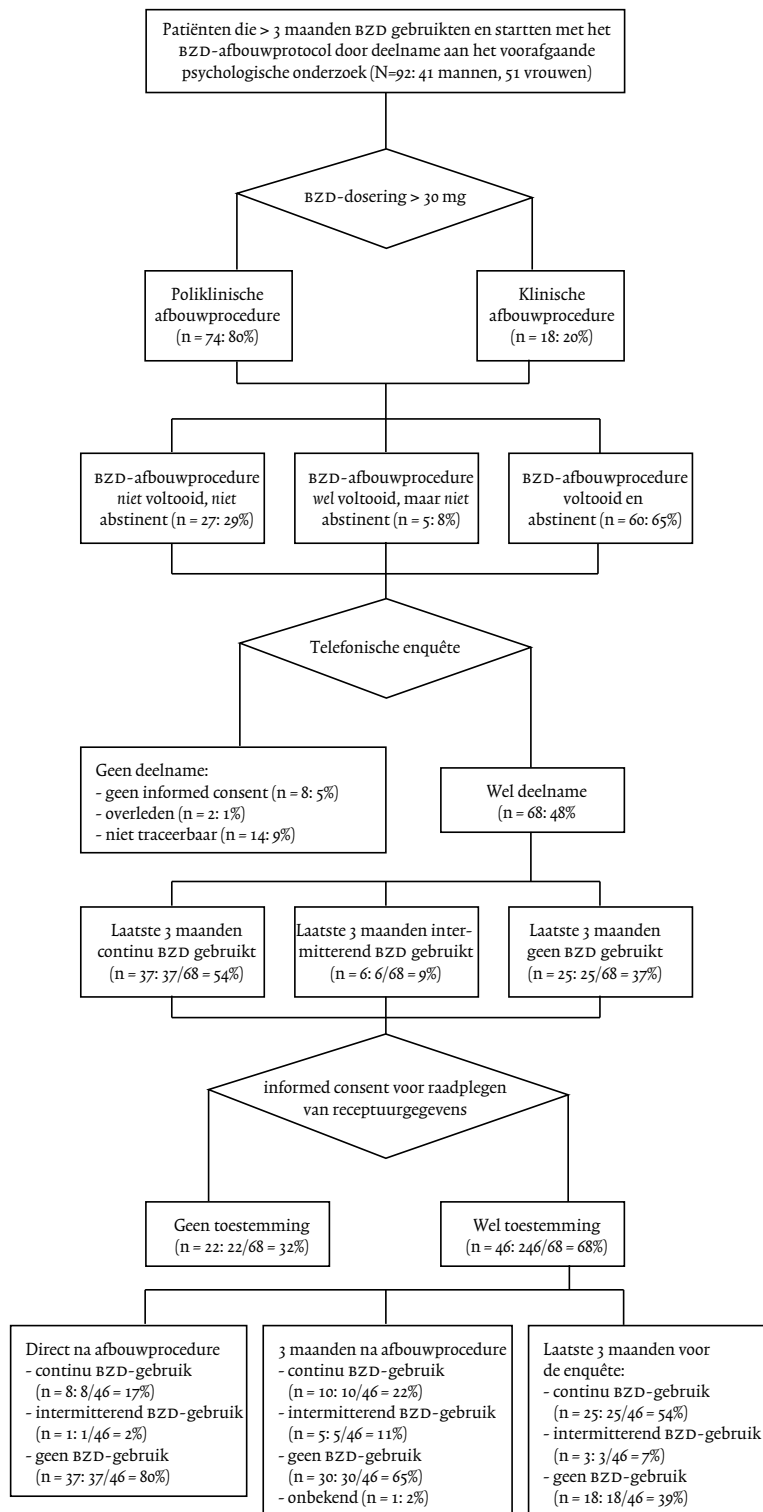
Het CONSORT-diagram (figuur 1) geeft weer hoe de patiënten de geprotocolleerde BZD-afbouw en de follow-upperiode daarna doorliepen. Voor deelname aan de telefonische enquête, die gemiddeld ruim 2 jaar na de afbouwprocedure plaatsvond (gemiddelde 25,2 maanden; SD 14,06 maanden; bereik 3,6-53,8 maanden), werd 74% van de oorspronkelijke patiëntengroep getraceerd en bereid gevonden. Van de geënquêteerden gaf 68% tevens schriftelijke toestemming om de receptuurgegevens te raadplegen. Bij een meerderheid hiervan (25/46) werd na de huisarts ook de apotheek benaderd om voldoende receptuurgegevens te verzamelen.

**Effectiviteit van BZD-afbouw op korte en lange termijn** In het CONSORT-diagram is weergegeven dat 65% van de patiënten in staat bleek om direct na de afbouwprocedure het BZD-gebruik te staken. Gedurende de laatste 3 maanden voor de telefonische enquête zei 37% van de geënquêteerden geen BZD te hebben gebruikt; 32% gaf zelfs aan sinds de afbouwprocedure volledig abstinente te zijn gebleven voor BZD.

Op basis van de receptuurgegevens stopte 80% direct na het afbouwprotocol met het BZD-gebruik. Drie maanden na het afbouwprotocol was in deze subgroep 67% abstinente en gedurende de 3 maanden voorafgaand aan de telefonische enquête bedroeg dit nog 39%.

**Invloed van geslacht, leeftijd, BZD-dosering en behandelmodaliteit op de effectiviteit van BZD-afbouw** In tabel 2 worden de resultaten weergege-

FIGUUR 1 CONSORT-diagram van de patiënten in het onderzoek naar korte- en langetermijnresultaten van de geprotocolleerde BZD-afbouw gebaseerd op dossieronderzoek, telefonische enquête en receptuurgegevens



BZD = benzodiazepinen

TABEL 2 Logistische-regressieanalyse met anamnesticke variabelen ten aanzien van benzodiazepinegebruik op korte en lange termijn bij de patiënten (N = 92) die deelnamen aan het benzodiazepineafbouwprotocol

Onafhankelijke variabele	OR van BZD-gebruik	p	OR van BZD-gebruik gedurende	p
	direct na afbouwprocedure (95%-BI)		3 maanden voor telefonische enquête*	
Geslacht	0,77 (0,32-1,87)	0,57	1,19 (0,41-3,46)	0,75
Leeftijd	1,00 (0,97-1,04)	0,85	0,98 (0,94-1,02)	0,30
Equivalentente diazepamdosering**	1,17 (0,73-1,85)	0,52	2,19 (1,14-4,19)	0,02
Behandelmodaliteit (ambulant/opname)	1,00 (0,29-3,51)	1,00	2,84 (0,56-14,37)	0,21

BZD = benzodiazepinen

OR = odds ratio = Exp(B)

BI = betrouwbaarheidsinterval

\* Telefonische enquête vond gemiddeld 25,2 maanden na de afbouwprocedure plaats

\*\* logaritmische transformatie van dosisvariabele, met 150 mg als maximale waarde, vanwege scheve verdeling

ven van de logistische-regressieanalyses waarmee multivariaat getoetst werd of de anamnesticke variabelen geslacht, leeftijd en de equivalentente diazepamdosering voor aanvang van de protocolaire afbouw samenhangen met het BZD-gebruik op korte en lange termijn (direct na afbouw en tijdens de laatste 3 maanden voor de enquête). Vanwege de extreem scheve verdeling van de variabele 'equivalente diazepamdosering' werden alle doseringen hoger dan 150 mg gelijkgesteld aan 150 mg en werd de variabele vervolgens logaritmisch getransformeerd.

Zoals blijkt uit tabel 2, bleek alleen deze dosisvariabele gerelateerd aan BZD-gebruik op de lange termijn. Ten aanzien van de korte termijn werd bij geen enkele variabele een significant verband gevonden met niet-succesvolle BZD-afbouw.

## BESCHOUWING

Geprocolleerd afbouwen van langdurig BZD-gebruik bleek in dit onderzoek bij psychiatrische patiënten niet alleen praktisch goed uitvoerbaar, maar ook effectief in termen van bereikte BZD-abstinentie op korte en lange termijn. Direct na afbouw slaagde bijna twee derde van de patiënten erin om te stoppen en op een gemiddelde termijn van ruim twee jaar bleek meer dan een derde van de geënquêteerden de voorgaande drie maanden geen BZD gebruikt te hebben. Van

de geënquêteerden die toestemden in het raadplegen van hun receptuurgegevens, bleef twee derde gedurende de eerste drie maanden na afbouw abstinente.

Deze resultaten onder psychiatrische patiënten blijken de vergelijking met de andere systematische afbouwonderzoeken goed te kunnen doorstaan (Couvee e.a. 2002). Het kortetermijnresultaat direct na afbouw was vergelijkbaar met het resultaat bij de huisartspatiënten in het Benzoredux-onderzoek (63% BZD-abstinentie) (Oude Voshaar e.a. 2003c). Hoewel de uitkomsten op de lange termijn strikt genomen niet direct met elkaar vergeleken mogen worden omdat er in het Benzoredux-onderzoek sprake was van een vaste follow-upduur (18 maanden) en in dit onderzoek van een variabele follow-upduur (gemiddeld 25 maanden), was er in dit onderzoek wel vaker terugval in BZD-gebruik (37% versus 49% abstinentie in het Benzoredux-onderzoek) (Oude Voshaar e.a. 2003a). Bij de interpretatie van dit verschil moet tevens meegezien worden dat de huisartspatiënten uit het Benzoredux-onderzoek voor afbouw gemiddeld een equivalentente dosering diazepam gebruikten van 6,1 mg/dag en vanaf het begin wisten dat ze 18 maanden gevolgd zouden worden (Oude Voshaar e.a. 2003c), terwijl de psychiatrische patiënten in dit onderzoek vooraf gemiddeld 43 mg diazepam per dag gebruikten en pas kort voor het onderzoek benaderd werden met het verzoek om mee te doen aan de telefonische enquête.

Hoewel er van 26% van de oorspronkelijke patiëntengroep geen follow-upgegevens waren, lijkt de kans op selectiebias door te geringe bereidheid om deel te nemen aan dit follow-uponderzoek toch beperkt, omdat slechts 9% echt weigerde; de overige patiënten waren overleden of niet meer traceerbaar. Het gegeven dat van 32% van de geënquêteerden geen schriftelijke toestemming werd verkregen om de receptuurgegevens te raadplegen, doet wel enige selectiebias vermoeden. Het is echter begrijpelijk dat de drempel om hiermee in te stemmen op persoonlijke gronden hoger kan liggen. Een beperkte motivatie om überhaupt mee te werken aan BZD-afbouw veroorzaakt waarschijnlijk de meeste selectiebias. Dit geldt voor dit onderzoek net zo goed als voor alle soortgelijke onderzoeken, zoals onder meer bleek uit de lage participatiegraad in het Benzoredux-onderzoek onder huisartspatiënten (Oude Voshaar 2003).

Leeftijd, geslacht, BZD-dosering en behandelmodaliteit bleken op de korte en de lange termijn van weinig invloed op terugval in BZD-gebruik na de afbouwprocedure. Alleen de equivalente diazepamdosering die voorafgaand aan het afbouwprogramma gebruikt werd, bleek statistisch significant samen te hangen met de kans op terugval in BZD-gebruik op de lange termijn (odds ratio = 2,19; 95%-betrouwbaarheidsinterval = 1,14-4,19). Op grond van dit onderzoek, met een relatief omvangrijke patiëntenpopulatie, lijkt het dus maar beperkt mogelijk om met behulp van deze basale anamnesticke kenmerken de prognose van de afbouwbehandeling in te schatten. Dit lijkt niet verrassend, aangezien er in de literatuur al geen eenduidigheid bestond over de invloed van leeftijd en geslacht op het afbouwsucces (Ashton 1987; Cantopher e.a. 1990; Rickels e.a. 1991; Schweizer e.a. 1998). Met betrekking tot de BZD-dosering was de voorspellende waarde echter minder dan verwacht, omdat in diverse andere onderzoeken het gebruik van een hogere BZD-dosering wel gepaard ging met minder succesvolle BZD-afbouw, ook op de korte termijn (Oude Voshaar e.a. 2003b en c; Rickels e.a. 1990, 1991, 2000; Schweizer e.a. 1998). Het is niet uitgesloten dat een grotere steekproef

met meer statistische power meer verbanden aan had kunnen tonen. Verder is er in dit onderzoek wegens de specifieke psychiatrische populatie mogelijk sprake van een cohorteffect; er waren namelijk relatief weinig patiënten die lage BZD-doseringen gebruikten. Slechts 16,3% gebruikte een equivalente diazepamdosering van minder dan 10 mg per dag. Oude Voshaar e.a. (2003b) stelden vast dat er van de 22 huisartspatiënten die in het Benzoredux-onderzoek deze grens van 10 mg diazepam overschreden, er slechts 2 BZD-abstinentie bereikten. Met recht lijken we in dit onderzoek te mogen spreken van een psychiatrische patiëntenpopulatie die zich kenmerkt door evidente psychiatrische comorbiditeit (zie tabel 1) en een BZD-gebruik dat dermate hoog gedoseerd is, dat het alleen differentieert ten aanzien van het behandelresultaat op de lange termijn.

In de praktijk heerst er scepsis ten aanzien van behandeling gericht op geleidelijke afbouw van het BZD-gebruik bij psychiatrische patiënten. Bij aanhoudende klachten is er eerder een tendens tot het toevoegen van psychofarmaca dan het sanneren ervan. Deze scepsis is ongegrond, zoals blijkt uit de literatuur en de bevindingen in dit onderzoek. Geprotocolleerde BZD-afbouw blijkt bij psychiatrische patiënten, mits verricht in een psychiatrische instelling en zo nodig door middel van opname, vrijwel even succesvol te kunnen zijn als bij huisartspatiënten.

Enkele kanttekeningen zijn hier op z'n plaats. Zoals reeds vermeld is een aanzienlijk deel van de patiënten die BZD gebruiken onvoldoende gemotiveerd om mee te werken aan een behandeling gericht op BZD-afbouw. Motivatie om te stoppen met het BZD-gebruik is een belangrijke voorwaarde voor het welslagen van deze behandeling. In dit onderzoek werd weigering om mee te werken aan de behandeling gerespecteerd. Bij gebruik van hoge doseringen (equivalent aan 30 mg diazepam of meer) is het verder, alleen al op basis van het verhoogde risico op een ontwenningssdelier of -insult, aan te bevelen om net als in dit onderzoek te kiezen voor een klinische afbouwbehandeling. Ten slotte is er ook bij goede behandelresultaten nog



altijd een aanzienlijke groep patiënten (in dit onderzoek 35% direct na afbouw) die er niet in slaagt om het BZD-gebruik te stoppen. Op grond van de gegevens in dit onderzoek is niet te bepalen welke rol eventuele verergering van psychiatrische klachten hierbij gespeeld heeft. Hoewel hiervoor evidentie uit onderzoek ontbreekt, lijkt het reëel om te veronderstellen dat BZD-afbouw op de korte of langere termijn bij sommige patiënten gepaard kan gaan met een toename van bijvoorbeeld angst- of slaapklachten. In dit onderzoek was er in dergelijke gevallen zowel voor, tijdens als na de afbouwprocedure de mogelijkheid om op geleide van de psychiatrische klachten andere psychofarmaca voor te schrijven. Ook bij degenen die er niet in slaagden om BZD-abstinentie te bereiken, werd vervolgens een pragmatisch beleid gevoerd gericht op beperking van het BZD-gebruik en toepassing van alternatieve medicamenteuze opties.

## CONCLUSIE

BZD-afbouw verdient als effectieve interventie een plaats in het psychiatrische behandelarsenaal. Het is van belang om bij het overwegen van BZD-afbouw na te gaan in hoeverre patiënten hiertoe gemotiveerd zijn. In geval van ambivalentie is motiverende gespreksvoering aan te bevelen en een dwingende benadering af te raden. Een protocolaire BZD-afbouwprocedure bij psychiatrische patiënten moet op geleide van psychiatrische klachten altijd aangepast kunnen worden. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen in hoeverre een voortgezette behandeling gericht op terugvalpreventie, in aansluiting op de afbouwprocedure, de effectiviteit op de lange termijn nog zou kunnen verbeteren.

## LITERATUUR

- Ashton, H. (1987). Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients. *British Journal of Addiction*, 82, 665-671.
- Busto, U., Sellers, E.M., Naranjo, C.A., e.a. (1986). Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *The New England Journal of Medicine*, 315, 854-859.
- Cantopher, T., Olivieri, S., Cleave, N., e.a. (1990). Chronic benzodiazepine dependence. A comparative study of abrupt withdrawal under propranolol cover versus gradual withdrawal. *The British Journal of Psychiatry*, 156, 406-411.
- Couvee, J.E., Oude Voshaar, R.C., van Balkom, A.J.L.M., e.a. (2002). Strategies to discontinue long term benzodiazepine use: a systematic review. In *Towards a treatment of chronic benzodiazepine users suffering from depression* (pp. 67-88). Leiden: GlaxoSmithKline.
- Couvee, J.E., & Zitman, F.G. (2002). The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire: psychometric evaluation during a discontinuation program in depressed chronic benzodiazepine users in general practice. *Addiction*, 97, 337-345.
- Edwards, J.G., Cantopher, T., & Olivieri, S. (1990). Benzodiazepine dependence and the problems of withdrawal. *Postgraduate Medical Journal*, 66(Suppl. 2), S27-S35.
- Gorgels, W.J., Oude Voshaar, R.C., Mol, A.J., e.a. (2001). Het langdurig gebruik van benzodiazepinen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 145, 1342-1346.
- Hallstrom, C., & Lader, M. (1981). Benzodiazepine withdrawal phenomena. *International Pharmacopsychiatry*, 16, 235-244.
- Knoop, H., Kan, C.C., Mickers, F.C., e.a. (2006). Het voorspellen van het succes van benzodiazepineafbouw: mythes of klinische wijsheden? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 48, 695-703.
- MacKinnon, G.L., & Parker, W.A. (1982). Benzodiazepine withdrawal syndrome: a literature review and evaluation. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 9, 19-33.
- Noyes, R., Jr., Garvey, M.J., Cook, B.L., e.a. (1988). Benzodiazepine withdrawal: a review of the evidence. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 49, 382-389.
- Oude Voshaar, R.C. (Red.). (2003). *Consecutive treatment strategies to discontinue long-term benzodiazepine use. A systematic evaluation in general practice*. Proefschrift. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen.
- Oude Voshaar, R.C., Gorgels, W.J.M.J., Mol, A.J.J., van Balkom, A.J.L.M., e.a. (2003a). Long-term outcome of a three-condition, randomised, usual care controlled benzodiazepine discontinuation study. In R.C. Oude Voshaar, *Consecutive treatment strategies to discontinue long-term benzodiazepine use. A systematic evaluation in general practice* (pp. 127-140). Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen.
- Oude Voshaar, R.C., Gorgels, W.J.M.J., Mol, A.J.J., van Balkom, A.J.L.M., e.a. (2003b). Predictors of long-term taper success after a benzodiazepine withdrawal programme in general practice. In R.C. Oude Voshaar, *Consecutive treatment strategies to discontinue long-term benzodiazepine use. A systematic evaluation in general practice*

- (pp. 141-154). Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen.
- Oude Voshaar, R.C., Gorgels, W.J.M.J., Mol, A.J.J., van Balkom, A.J.L.M., e.a. (2003c). Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 182, 498-504.
- Oude Voshaar, R.C., Gorgels, W.J., Mol, A.J., Couvee, J.E., e.a. (2001). Behandelmethoden om langdurig benzodiazepinegebruik te staken. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 145, 1347-1350.
- Rickels, K., Case, W.G., Schweizer, E., e.a. (1991). Long-term benzodiazepine users 3 years after participation in a discontinuation program. *The American Journal of Psychiatry*, 148, 757-761.
- Rickels, K., DeMartinis, N., Garcia-Espana, F., e.a. (2000). Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 1973-1979.
- Rickels, K., Schweizer, E., Case, W.G., e.a. (1990). Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Archives of General Psychiatry*, 47, 899-907.
- Schopf, J. (1983). Withdrawal phenomena after long-term administration of benzodiazepines. A review of recent investigations. *Pharmacopsychiatry*, 16, 1-8.
- Schweizer, E., & Rickels, K. (1998). Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 393(Suppl.), 95-101.
- Schweizer, E., Rickels, K., Case, W.G., e.a. (1990). Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II. Effects of gradual taper. *Archives of General Psychiatry*, 47, 908-915.
- Schweizer, E., Rickels, K., De Martinis, N., e.a. (1998). The effect of personality on withdrawal severity and taper outcome in benzodiazepine dependent patients. *Psychological Medicine*, 28, 713-720.
- Tyrer, P., Murphy, S., & Riley, P. (1990). The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire. *Journal of Affective Disorders*, 19, 53-61.

## AUTEURS

C.C. KAN is psychiater en werkzaam bij het UMC St Radboud in Nijmegen, afdeling Psychiatrie.

F.C. MICKERS is arts en was ten tijde van het onderzoek werkzaam bij het UMC St Radboud in Nijmegen, afdeling Psychiatrie.

D. BARNHOORN is arts en was ten tijde van het onderzoek werkzaam bij het UMC St Radboud in Nijmegen, afdeling Psychiatrie.

Correspondentieadres: dr. C.C. Kan, psychiater, UMC St Radboud Nijmegen, afdeling Psychiatrie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen. Tel.: (0243) 613 513. Fax: (084) 7159210.

E-mail: c.kan@psy.umcn.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 10-4-2006.

## SUMMARY

Short- and long-term results of a systematic benzodiazepine discontinuation programme for psychiatric patients – C.C. Kan, F.C. Mickers, D. Barnhoorn –

**BACKGROUND** Although guidelines for the use of benzodiazepines emphasise that these drugs should only be prescribed for short periods of time, in practice long-term usage persists and can be a serious problem. There is a fear among patients and among doctors prescribing the drugs that symptoms will become more acute if attempts are made to terminate the regimen.

**AIM** To determine the short- and long-term results of a standardized method for discontinuing the use of benzodiazepines (BZD) and to test whether these results were related to the age and gender of the patients, the BZD dosage level and the treatment modality.

**METHOD** A retrospective cohort study was performed at the Department of Psychiatry of the Radboud University Nijmegen Medical Centre. A systematic BZD discontinuation programme was offered by the Department of Psychiatry to patients who had been using BZD for at least three months. By studying the medical records, by conducting telephone interviews and by examining the prescription data of the GP or the pharmacy it was ascertained how many patients managed to become abstinent in the short- and long-term.

**RESULTS** Upon termination of the discontinuation programme 65% of the patients had managed to stop taking BZD and at follow-up approximately 2 years later 37% of the patients interviewed had not used BZD for the last 3 months. Neither age, nor gender, nor treatment modality predicted BZD usage immediately after the end of the discontinuation programme or at the 2-year follow-up. A high dose of BZD was the only significant predictor of post-programme usage 2 years later.

**CONCLUSION** A systematic discontinuation programme seems to be just as effective for psychiatric patients as it is for general practice patients and deserves to be included in the regular treatment programmes provided by psychiatric practices.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)9, 683-693]

**KEY WORDS** benzodiazepines, dependence, psychiatry, treatment outcome