

BENZODIAZEPINEN AFBOUWEN VIA DE MINIMALE INTERVENTIESTRATEGIE

Resultaten van een praktijkonderzoek bij patiënten jonger dan 75 jaar

T. BODE, J. DE LEPELEIRE

Steeds meer patiënten, vooral vrouwen boven de 45 jaar, maken gebruik van benzodiazepinen als slaapmiddel. Huisartsen geloven vaak te weinig dat deze patiënten hun chronisch gebruik zelf kunnen afbouwen. In deze studie, een praktijkproject in het kader van een thesis, kregen de patiënten die een benzodiazepine of ander middel als hypnoticum namen, een stopbrief toegestuurd. In combinatie met een gereduceerde dosisafbouw door de huisarts bleek deze minimale interventiestrategie wel effectief en stopte of verminderde bijna de helft van de patiënten hun gebruik.

Slaapmiddelen worden veel voorgeschreven, vooral als symptomatische behandeling van insomnie en angststoornissen^{1,2}. Er zijn arts- en patiëntgebonden factoren, maar ook externe factoren die de instandhouding van langdurig benzodiazepinegebruik beïnvloeden³.

Omdat stoppen met benzodiazepinen doorgaans moeilijk is, lijkt het voorkomen van chronisch gebruik een eerste vereiste. Als men hierin niet slaagt en de patiënt toch een chronische gebruiker is geworden, kan de huisarts de patiënt proberen te doen stoppen via een minimale interventiestrategie.

In de literatuur werd aangetoond dat er efficiënte methoden bestaan om succesvol de inname van benzodiazepinen te reduceren of te stoppen. Verschillende studies onderzochten een minimale interventiestrategie, al of niet gevolgd door een gereguleerde dosisreductie⁴⁻⁶. De interventiestrategie waarbij een *stopbrief* wordt gestuurd naar de patiënten, is een bruikbaar middel voor een brede groep van chronische benzodiazepinegebruikers in de huisartsenpraktijk en kan als een eerste stap in een stappenplan voor de afbouw van langdurig benzodiazepinegebruik worden gebruikt^{4,5,7-12}. Deze brief die de patiënt via de huisarts krijgt, bevat praktische aanwijzingen en een informatiefolder waarin wordt beschreven waarom het gebruik ervan getemperd moet worden, alsook tips voor een goede slaap. Ongeveer één op de vijf patiënten slaagt erin om zo te stoppen^{4,13}. In sommige studies werd zelfs een succespercentage tot 30% genoteerd¹⁴.

In onze praktijk viel het op dat er nog heel wat patiënten waren die al lange tijd een benzodiazepine namen, vaak zonder koppeling naar het medisch dossier wat indicatie, duur van inname en voorlichting over deze medicatie betreft. Hieruit ontstond het idee om na te gaan hoe we deze patiënten door middel van een kleine interventie konden sensibiliseren om hen te doen afzien van hun benzodiazepine. Specifiek wilden wij weten wat het effect is van een minimale interventie via het versturen van een stopbrief, al dan niet gevolgd door een gereguleerde dosisreductie door de huisarts, bij patiënten die benzodiazepinen als hypnoticum nemen.

Methode

Om de haalbaarheid van dit project na te gaan in onze praktijk werd bij aanvang gedurende twee weken een miniregistratie verricht van de patiënten die in de praktijk kwamen en die op dat ogenblik minstens één benzodiazepine namen. We registreerden zo dertien patiënten.

In de literatuur wordt chronisch benzodiazepinegebruik in de meeste bronnen gedefinieerd als een gebruik van langer dan drie maanden^{13,15}. Deze duur werd ook gehanteerd bij de registratie van patiënten in onze praktijk. Er werd

een stappenplan opgemaakt dat tussen februari 2007 en april 2008 werd doorlopen.

Stap 1

Alle patiënten die tussen 1 januari en 31 juli 2007 een voorschrift voor benzodiazepinen vroegen in de praktijk, werden geregistreerd (T0). Hierbij werd nagegaan wat de indicatie was voor het gebruik van de benzodiazepine. Initieel werden ook de patiënten geïnccludeerd die een slaapmiddel, anders dan een benzodiazepine, namen om te slapen.

Stap 2

Na twee maanden werden aan de hand van inclusie- en exclusiecriteria patiënten geselecteerd naar wie een stopbrief

De stopbrief bevat praktische aanwijzingen, zegt waarom het gebruik van benzodiazepinen getemperd moet worden en geeft tips voor een goede slaap

zou worden verstuurd (T2md). Patiënten voldeden aan de inclusiecriteria als ze tussen 25 en 75 jaar oud waren, hun benzodiazepine langer dan drie maanden als hypnoticum namen en als hun dagelijkse dosis in de maand vóór de aanvang van de afbouw constant was. Patiënten werden uitgesloten in geval van ernstige comorbiditeit (bepaald in overleg met praktijkopleider), psychiatrische aandoeningen, recente psychotraumatische ervaringen, drugs- of alcoholmisbruik en epilepsie. Rusthuispatiënten en terminale patiënten werden evenmin in aanmerking genomen.

Stap 3

Tijdens de derde maand werd naar alle geselecteerde patiënten een brief verstuurd. Deze bevatte adviezen om het benzodiazepinegebruik thuis zelfstandig te verminderen of te stoppen, een uitnodiging voor een consultatiegesprek voor de patiënten die dat wensten (T3md) en een informatiefolder over het verloop van de slaap, tips om beter te slapen, en risico's en nadelen van langdurig benzodiazepinegebruik.

Stap 4

Voor het afbouwen van benzodiazepinen werd de methode gebruikt die in de richtlijnen en verschillende studies wordt geadviseerd^{1,9,13,15-17}, en die de gebruikte benzodiazepine omzet naar een equivalente dosering van diazepam aan de hand van een conversietabel, zoals beschreven in de literatuur^{9,13,16}. Bij het afbouwen werd vermeden van een equivalente dosering diazepam die gedurende de eerste twee weken werd aangehouden, waarna wekelijks met 25% werd verminderd¹⁶.

Voor sommige patiënten was een reductie van 25% per week te snel¹⁸. Daarom werd ook elke patiënt individueel benaderd en was er de mogelijkheid om iedere volgende stap met een week uit te stellen.

Stap 5

Na de zesde maand werden de patiënten naar wie een stopbrief werd verstuurd en die niet reageerden of zich in de praktijk aanboden, opgebeld om hen uit te nodigen voor een evaluatieconsultatie (T6md). Op registratieformulieren werd genoteerd wie al dan niet, en waarom, niet op consultatie wilde komen.

Stap 6

De huisarts hield evaluatieconsulten waarop patiënten die dit wensten, konden starten met gereguleerde dosisreductie

aan de hand van afbouwschema's. Tijdens de consultatie werden het afbouwschema en de afbouwstappen besproken en de consultdata vastgesteld. De patiënt werd ook geïnformeerd over de mogelijke ontwenningverschijnselen.

Stap 7

De voortgang werd geobserveerd. Na een totaal van acht maanden werd eind april 2008 gemeten hoeveel patiënten gestopt waren of hun benzodiazepinegebruik hadden gereduceerd (T8md). De uitkomstmaten waren het aantal patiënten dat stopte met inname van benzodiazepinen en de gemiddelde reductie bij hen die er niet in slaagden volledig te stoppen, uitgedrukt in dagdosissen (*Defined Daily Dose of DDD*). De DDD is een benadering van de hoeveelheid werkzame stof die een volwassene met een lichaamsgewicht van 70 kg gemiddeld per dag krijgt (als onderhoudsdosis bij een chronische therapie) wanneer het geneesmiddel voor de hoofdindicatie is voorgeschreven^{19,20}.

Resultaten

Algemeen profiel

In totaal werden 98 patiënten geregistreerd die minstens drie maanden een benzodiazepine namen. Van hen waren er 78 die hun benzodiazepine namen als hypnoticum. Samen

met de praktijkopleider screenen we deze patiënten op inclusie- en exclusiecriteria, waarna 65 patiënten in aanmerking kwamen voor het ontvangen van de stopbrief.

De gemiddelde leeftijd van alle patiënten die benzodiazepinen namen, was 60,1 jaar (24-94 jaar) ($\sigma=16$). De helft

van de patiënten was ouder dan 65 jaar en drie vierde was vrouw (76%). Het meest voorgeschreven benzodiazepine was lormetazepam (24,5%), gevolgd door zolpidem en lorazepam op een gedeelde tweede plaats (17%) (zie figuur).

Het gebruik van benzodiazepinen als hypnoticum nam toe met de leeftijd, met een kleine piek in de leeftijdscategorie tussen 35 en 44 jaar

Profiel van de patiënten die benzodiazepinen namen als hypnoticum

Van de 78 patiënten die benzodiazepinen als hypnoticum namen, waren er 60 vrouwen t.o.v. 18 mannen. Het gebruik van benzodiazepinen als hypnoticum nam toe met de leeftijd, met een kleine piek in de leeftijdscategorie tussen 35 en 44 jaar. Drieënvijftig procent bevond zich in de leeftijdscategorie tussen 55 en 75 jaar. De gemiddelde leeftijd van de patiënten die chronisch een benzodiazepine als hypnoticum namen, was 56,7 jaar ($\sigma=12,9$).

De benzodiazepine die als slaapmiddel het meest werd voor-

geschreven, was lormetazepam gevolgd door zolpidem. De gebruiksduur varieerde van 8 maanden tot 30 jaar en was gemiddeld 6 jaar ($\sigma=5,9$). De gemiddelde dagelijkse dosis benzodiazepine bij deze patiënten kwam overeen met een equivalente dosis diazepam van 11,3 mg ($\sigma=6,3$) of 1,08 DDD. De som van de DDD van alle 65 patiënten was 68,6.

Reacties op de stopbrief

Op T3md werden alle stopbrieven naar de 65 geselecteerde patiënten verstuurd. Drie maanden na het versturen van de stopbrief (T6md) stopten 11 patiënten zelfstandig hun benzodiazepinegebruik en reduceerden er 10 hun gebruik. Vijfentwintig patiënten hadden nog geen actie ondernomen en 19 patiënten weigerden participatie.

Op T8md hadden 4 van de 10 patiënten hun gebruik zelfstandig gereduceerd na ontvangst van de stopbrief. Zij kwamen niet meer op consultatie omdat ze vonden dat ze al voldoende afgebouwd hadden. Uiteindelijk waren er nog 4 patiënten die volledig stopten door gereguleerde dosisreductie bij de huisarts. Eén patiënt herviel echter na 3 weken. Onder de 25 patiënten die nog geen actie ondernomen hadden, waren er 17 die hun gebruik reduceerden na een bezoek aan de huisarts, maar geen van hen slaagde erin volledig stoppen.

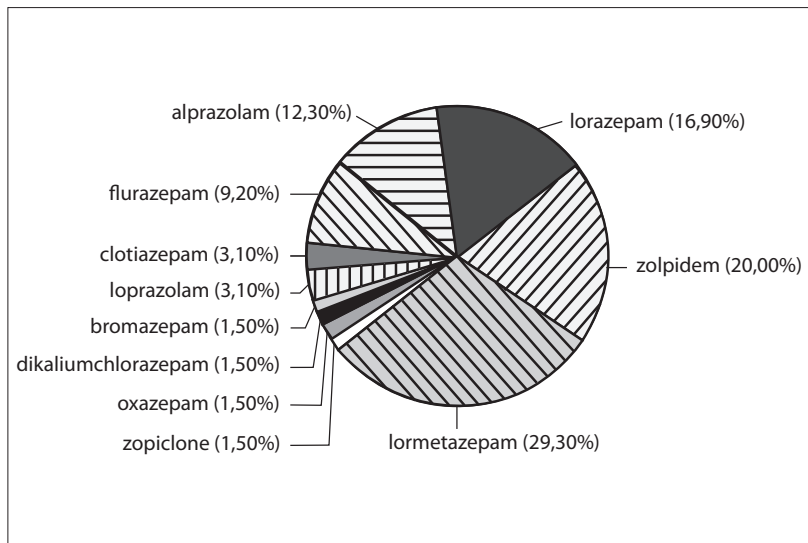
Niet alle patiënten reageerden initieel even goed op de brief. Twee patiënten reageerden verontwaardigd: zij wilden geen onderdeel zijn van een wetenschappelijk onderzoek en vroegen zich bovendien af waarom de huisarts deze middelen voorschrijft als deze zo slecht zijn als gesuggereerd. Beide patiënten werden uitgenodigd voor een gesprek in de consultatie:

de opzet van het onderzoek werd nogmaals geschetst en de bezorgdheid rond langdurig benzodiazepinegebruik, het kortstondig effect ervan, de afhankelijkheid en de nevenwerkingen die eruit kunnen voortvloeien, werden benadrukt. Deze informatie hadden zij ook moeten krijgen bij het opstarten van hun slaapmiddel. Zij maakten nadien deel uit van de groep die hun gebruik volledig stopte. Dit gaf dan ook een grote voltooing om verder te gaan.

Redenen voor weigering

Van de 19 patiënten die niet wilden deelnemen, waren er 9 die in het verleden al eens geprobeerd hadden hun benzo-

Figuur: Percentage voorgeschreven benzodiazepinen.



diazepinegebruik te staken, maar zonder succes. Zeven gebruikers voelden zich goed bij hun slaapmiddel en wilden dit niet achterwege laten. Twee patiënten wilden graag stoppen, maar vonden het moment niet geschikt. Eén patiënt wilde de afbouw uitstellen omwille van familiale redenen.

Vermindering van de dagdosis

De totale duur van dit onderzoek besloeg 6 maanden. In die periode herviel slechts 1 patiënt naar de helft van haar initiële dosis. Van de 65 patiënten stopten uiteindelijk 14 patiënten volledig (21,5%) (na correctie van 1 patiënt die herviel na stoppen); 24 andere patiënten reduceerden hun dosis met gemiddeld 0,5 DDD. In totaal werd een vermindering van 27,8 DDD teweeggebracht.

Als we een dosis vanaf 0,07 DDD als hoog beschouwen en een gebruiksduur >2 jaar als lang^{21,22}, dan is er in dit onderzoek geen verband tussen de gebruiksduur en de afbouw van benzodiazepinen, noch tussen de innameduur en het succes bij afbouwen van de benzodiazepine.

Bespreking

De stopbrief: een geslaagde interventie

De stopbriefinterventie is een eenvoudig en bruikbaar middel gebleken. Het versturen van de stopbrief op zich leidde tot een directe stopzetting bij 14 patiënten en tot een dosisreductie met 52% bij 10 patiënten (van 0,73 DDD naar 0,36 DDD). In totaal werd bij 38 van de 65 geselecteerde patiënten na 6 maanden een verandering teweeggebracht in

Het versturen van de stopbrief op zich leidde tot een directe stopzetting bij 14 patiënten en tot een dosisreductie met 52% bij 10 patiënten

hun benzodiazepinegebruik. Dit is een succespercentage van 58,5%. Gereguleerde dosisreductie zorgde voor een succespercentage bij 21 patiënten (4 patiënten stopten volledig, 17 reduceerden hun dosis). Drie patiënten die gestopt waren, hadden gedurende de eerste twee weken last van ontweningsverschijnselen. Een van hen herviel op de helft van de aanvangsdosis. Bij de andere twee patiënten verdwenen deze ontweningsverschijnselen na twee weken, en ze zijn nog steeds gestopt.

Er waren relatief meer mannen (40%) dan vrouwen (16%) die volledig stopten met hun benzodiazepinegebruik. In totaal werd bij 66,7% van de mannen een verandering in hun benzodiazepinegebruik teweeggebracht tegenover 56% van de vrouwen. Relatief gezien doen mannen het dus beter dan vrouwen. In absolute getallen betekent dit 10 op 15 mannen en 28 op 50 vrouwen.

Beperkingen van het onderzoek

In vergelijking met de verschillende studies in de literatuur die deze interventie onderzochten, zijn wij gestart met een veel kleinere onderzoeksgroep: 65 patiënten, terwijl andere studies honderd tot duizend mensen includeerden. Hierdoor kunnen we ons minder wagen om uit dit onderzoek grote conclusies te trekken. Er werd ook geen controlegroep gebruikt, waardoor we evenmin conclusies kunnen maken over hoeveel mensen zouden stoppen omwille van de stopbrief, in vergelijking met het aantal stoppers van wie alleen het natuurlijke beloop werd opgevolgd.

Andere behandelingen

Het profiel van de patiënten die benzodiazepinen nemen in onze praktijk, loopt gelijk met de gegevens die de gezondheidsenquête opleverde wat geslacht en leeftijd betreft²³: de meerderheid is vrouw en benzodiazepinegebruik neemt toe na de leeftijd van 45 jaar.

Initieel werden hier ook alle patiënten geregistreerd die een slaapmiddel, anders dan een benzodiazepine, namen: zo stonden 6 patiënten op trazodone en 2 patiënten op valeriana. In België is echter geen enkel antidepressivum (zoals trazodone) geregistreerd voor de behandeling van insomnie en ook de plaats van valeriana in de behandeling van slapeloosheid is nog niet duidelijk gedefinieerd^{1,24}.

AUTEURS

T. Bode was ten tijde van het onderzoek HAIO in Lendelede en is nu huisarts in Boezinge;

J. De Lepeleire is huisarts in Lint en verbonden aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de Katholieke Universiteit Leuven.

Besluit

Huisartsen nemen tot nu toe weinig initiatief om patiënten die benzodiazepinen gebruiken, hiervan te doen afzien. Vaak is dat omdat (verkeerd) gedacht wordt dat patiënten daar niet toe in staat zijn. Dit onderzoek toont ook aan dat veel patiënten met slechts een kleine interventie in staat zijn hun gebruik te reduceren. Een beperkte kennis van de patiënt over de medicatie, een gebrekkige dossiernotitie, het opstartbeleid en de follow-up, en een onvoldoende gekende afbouwmethodiek door de arts spelen hierin een belangrijke rol. Informeren en anticiperen op langdurig gebruik is dan ook de belangrijkste taak die voor de huisarts is weggelegd.

S u m m a r y

Reducing benzodiazepine use in patients under 75 years through a minimal intervention strategy: results of a practice based research project

BODE T, DE LEPELEIRE J

Background: Despite the well-documented side-effects and disadvantages of long-term use, the prevalence of benzodiazepine use stays high.

Purpose: The purpose of this intervention was to inventarise the number of patients in our practice who take benzodiazepines and to reduce their consumption.

Methods: Therefore we registered all the patients who came to renew their prescription of their benzodiazepine during six months. Afterwards a letter and an information folder were sent to all those patients between 25 and 75 year, with chronic use of benzodiazepine in the practice who took it as a hypnoticum and who didn't meet the exclusion criteria, to motivate them to reduce their benzodiazepine consumption. 65 Patients were selected in this way. Three months after sending this letter, we called the patients who didn't answer the letter by telephone to invite them for a consult in practice to talk about this problem and to offer them a discontinuation program if they didn't succeed to reduce their dose by themselves.

Results: The main finding was that a minimal intervention in the form of a letter was effective for reducing benzodiazepine consumption. 32.3% of the patients reduced their consumption (16,9% stopped completely). More-intensive treatment afterwards with a discon-

tinuation program in patients who couldn't stop or reduce their benzodiazepine use gave an additional effect of 32.2% (6% stopped, 26,2% reduced their consumption)

Conclusion: 58% of the selected patients reduced their consumption, 21% stopped completely. The rest reduced their dose with an average of 0.5 DDD.

MeSH

Benzodiazepines/administration & dosage

Benzodiazepines/adverse effects

Correspondence as Topic

Family Practice/methods

Substance Withdrawal Syndrome/prevention & control

Literatuur

- 1 Verantwoord gebruik van benzodiazepines. *Folia Pharmacotheapeutica* 2002;29: 82-90.
- 2 Bode T, De Lepeleire J. Interventies in de eerste lijn voor het afbouwen van benzodiazepinen bij chronische gebruikers en predictoren van hun succes. Systematisch literatuuronderzoek. Masterthesis. ACHG KU Leuven, 2008.
- 3 Gorgels W, Oude Voshaar RC, Mol A, et al. Het langdurig gebruik van benzodiazepinen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1342-6.
- 4 Voshaar RC, Couvée JE, van Balkom AJ, et al. Strategies for discontinuing long-term use of benzodiazepine use: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2006;189:213-20.
- 5 Vissers F, Knottnerus JA, Van der Grinten RF, Van der Horst F Interventies in de eerste lijn bij langdurig gebruik van benzodiazepines: een literatuuronderzoek. *Huisarts Wet* 1997;40:244-7.
- 6 Cormack MA, Owens RG, Dewey ME. The effect of minimal interventions by general practitioners on long-term benzodiazepine use. *J R Coll Gen Pract* 1989;39:408-11.
- 7 Niessen WJM, Stewart RE, Broer J, Haaijer-Ruskamp FM. Vermindering van gebruik van benzodiazepinen door een brief van de eigen huisarts aan chronische gebruikers. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:356-61.
- 8 Gorgels W, Oude Voshaar RC, Mol A, et al. Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study. *Drug Alcohol Depend* 2005;78:49-56.
- 9 Federale campagne voor het verantwoord gebruik van benzodiazepines, 2005. Angst, stress, slaapproblemen. Hulpmiddelenboek voor huisartsen. www.portal.health.fgov.be [laatst geraadpleegd op 18/3/2008]
- 10 Gorgels W, Oude Voshaar RC, Mol A, et al. Predictors of discontinuation of benzodiazepine prescription after sending a letter to long-term benzodiazepine users in family practice. *Fam Pract* 2006;23:65-72.
- 11 Cormack M, Sweeney K, Hughes-Jones H, Foot G. Evaluation of an easy, cost-effective strategy for cutting benzodiazepine use in general. *Br J Gen Pract* 1994;44:5-8.
- 12 Stewart R, Wim J, Niessen B, et al. General Practitioners reduced benzodiazepine prescriptions in an intervention study: a multilevel application. *J Clin Epidemiol* 2007;60:1076-84.
- 13 Lucassen A, Bonsema P, Teunissen K, et al. NHG-standaard Slapeloosheid en slaapmiddelen. *Huisarts Wet* 1992;35:212-9.
- 14 Cormack MA, Sweeney KG, Hughes-Jones M, Foot GA. Evaluation of an easy cost-effective strategy for cutting benzodiazepine use in general practice. *Br J Gen Pract* 1994;44:5-8.
- 15 Clinical Knowledge Summaries. Benzodiazepine and z-drug withdrawal, 2006. www.cks.library.nhs.uk [laatst geraadpleegd op 25/02/2008]
- 16 Oude Voshaar RC, Gorgels W, Mol A, et al. Behandelmethoden om langdurig benzodiazepinegebruik te staken. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1347-50.
- 17 Declercq T, Rogiers R, Habraken H, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Aanpak van slapeloosheid in de eerste lijn. *Huisarts Nu* 2005;34:346-71.
- 18 Schweitzer E, Rickels K, Case W, Greenblatt DJ. Effects of gradual taper. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:908-15.
- 19 Wat uitleg over het ATC/DDD-systeem. *Folia Pharmacotheapeutica* 2006;33:32-4.
- 20 The ATC-classification : structure and principles. www.whocc.no/atcdd/atcsystem.html [laatst geraadpleegd op 18/04/2008]
- 21 Gorgels W, Oude Voshaar RC, Mol A, et al. Predictors of relapse after discontinuation of long-term benzodiazepine use by minimal intervention: a 2-year follow-up study. *Fam Pract* 2003;20:370-2.
- 22 Morin CM, Belanger L, Bastien C, Vallières A. Long-term outcome after discontinuation of benzodiazepines for insomnia: a survival analysis of relapse. *Behav Res Ther* 2005;43:1-14.
- 23 Gezondheidsenquête 2004. FOD Economie - Statistiek en Economische Informatie www.iph.fgov.be/epidemio/epin/index4.htm [laatst geraadpleegd op 18/04/2008]
- 24 Velghe A, Petrovic M, Marima A, Michiels W. Slapeloosheid bij de oudere: farmacologische aanpak. *Tijdschr Geneesk* 2007;63:969-73.