

# Interventies in de eerste lijn bij langdurig gebruik van benzodiazepinen

## Een literatuuronderzoek

F.H.J.A. VISSERS  
J.A. KNOTTNERUS  
R.F. VAN DER GRINTEN  
F.G.E.M. VAN DER HORST

Vissers FHJA, Knottnerus JA, Van der Grinten RF, Van der Horst FGEM. Interventies in de eerste lijn bij langdurig gebruik van benzodiazepinen. Een literatuuronderzoek. *Huisarts Wet* 1997; 40(6): 244-7.

**Samenvatting** Door middel van een Medline-search is gezocht naar publicaties over eerste-lijns onderzoek naar de aard en effectiviteit van interventies bij langdurig gebruik van slaap- en kalmeringsmiddelen. Er werden tien typen patiëntgerichte interventies gevonden; in de helft van de gevallen ging het om een vorm van bewustwording bij de patiënt-gebruiker door middel van brief, folder of gesprek. De follow-up was over het algemeen kort (3-8 maanden). In de vier gecontroleerde onderzoeken varieerde het percentage stoppers van 18 tot 50 procent en het percentage 'minderaars' van 8 tot 43 procent. In twee van de vier onderzoeken werd een positief verband gevonden tussen reductie en lage gebruiksdosis. Er waren geen statistisch significante verschillen in resultaat wat betreft geslacht, duur van het gebruik, methode van afbouw en type praktijk. Significante verschillen tussen de onderzochte interventievormen werden niet gevonden. Van de drie onderzoeken naar artsgerichte interventies was er één studie waarin een significant verschil werd gevonden tussen de interventie- en de controlegroep.

Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Universiteit Maastricht, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

F.H.J.A. Vissers, huisarts; prof. dr. J.A. Knottnerus, hoogleraar huisartsgeneeskunde; dr. R.F. van der Grinten, huisarts; dr. F.G.E.M. van der Horst, socioloog.

Correspondentie: F.H.J.A. Vissers.

## Inleiding

Slaap- en kalmeringsmiddelen worden vaak gebruikt, niet zelden gedurende een langere periode, en het is niet altijd gemakkelijk om ermee te stoppen. De prevalentie van het gebruik van slaap- en kalmeringsmiddelen – veelal benzodiazepinen – was in Nederland in 1987 6,9 procent.<sup>1</sup> De prevalentie van langdurig gebruik (dagelijks gebruik >12 maanden) in Noord-Amerika en West-Europa varieerde in 1981 van 0,5 tot 5,8 procent; voor Nederland was dat 1,7 procent.<sup>2</sup> In 1989 bleek in Nederland 30 procent van de gebruikers het slaap- of kalmeringsmiddel continu en langer dan 180 dagen te gebruiken.<sup>3</sup>

Het gebruik van benzodiazepinen heeft een aantal ongewenste neveneffecten, zoals sufheid, vermoeidheid, geheugenverlies, coördinatiestoornissen en een katterig gevoel.<sup>4-10</sup> Daarnaast kunnen bij langdurig gebruik tolerantie, afhankelijkheid en abstinentieverschijnselen optreden.<sup>6,8,11,12</sup> Stoppen van langdurig gebruik wordt echter bemoeilijkt door enerzijds het optreden van rebound- en ontweningsverschijnselen en anderzijds de hoge satisfactie over de werking van het middel.<sup>6,8,11,12</sup> In enkele onderzoeken bleek dat 40-60 procent van de (langdurig) gebruikers het stoppen ter sprake had gebracht, de bereidheid had getoond om onder begeleiding te stoppen, of een daadwerkelijke poging tot stoppen had ondernomen.<sup>13-17</sup> Het spontaan stoppen van langdurig gebruik varieerde in de verschillende onderzoeken van 12 tot 45 procent.<sup>19-21</sup>

Tegen deze achtergrond rijst de vraag in hoeverre huisartsen langdurige gebruikers behulpzaam kunnen zijn bij een poging om te stoppen. In deze literatuurstudie staan twee vragen centraal:

- Welke interventies gericht op het reduceren of stoppen van het langdurig gebruik van slaapmiddelen zijn uitgevoerd in de eerste lijn?
- Hoe effectief waren deze interventies?

## Literatuur

In Medline werden publicaties geselecteerd uit de jaren 1962-1995. Een eerste

selectie werd gemaakt op het steekwoord benzodiazepine; deze selectie werd gekoppeld aan de volgende steekwoorden: reduction/discontinue/stop, general practice/eerste lijn. De literatuurlijsten bij de gevonden artikelen werden gebruikt om verdere relevante publicaties op te sporen. Bij de selectie richtten we ons op twee soorten onderzoek: patiëntgebonden onderzoek en onderzoek naar het beïnvloeden van het voorschrijfgedrag van (huis)artsen. Verdere criteria waren: gebruik van een controlegroep en een follow-up van minimaal drie maanden.

De search leverde veertien interventie-onderzoeken in de eerste lijn op: elf patiëntgebonden onderzoeken en drie gericht op het voorschrijfgedrag van de arts. Daarnaast werden zes beschouwende artikelen gevonden.

## Patiëntgericht onderzoek

De kenmerken van de elf patiëntgerichte onderzoeken zijn vermeld in *tabel 1*. Het selecteren van de onderzoekspopulaties geschiedde veelal op basis van de herhaalrecepten in een bepaalde periode of aan de hand van de patiëntendossiers. In sommige onderzoeken werd tevens geselecteerd op leeftijd en/of een specifieke groep benzodiazepinen. Het succespercentage varieerde voor stoppen van 0 tot 63 procent, en voor reductie van het gebruik van 0 tot 48 procent.

Slechts vier onderzoeken waren uitgevoerd met een controlegroep (zie ook *tabel 2*). In deze onderzoeken werd geadviseerd het gebruik van slaapmiddelen geleidelijk te stoppen dan wel te reduceren.

De toegepaste interventies verschillen nogal. Vooral het onderzoek van *Gilbert et al.* springt eruit vanwege de intensieve interventie.<sup>28</sup>

De effectmeting werd op verschillende manieren uitgevoerd. *Cormack et al.* bepaalden de reductie en het stoppen aan de hand van het aantal tabletten dat in een bepaalde periode werd geconsumeerd.<sup>23,30</sup> *Gilbert et al.* maten alleen het aantal stoppers. *Bashir et al.* gaven de totale reductie (inclusief de stoppers) per groep weer aan de hand van de vermindering van de pre-

scriptie. Het percentage stoppers in deze onderzoeken varieerde van 18 tot 50 procent, het percentage 'minderders' van 8 tot 43 procent.

Cormack *et al.* vonden dat personen met een lage gebruiksdosis statistisch significant meer stopten of minder gingen gebruiken.<sup>23</sup> Er werd geen verband gevonden met sekse, leeftijd, duur van het gebruik, type interventie, type benzodiazepine, methode van afbouw van de medicatie of type praktijk. In een tweede studie vonden Cor-

mack *et al.* dat ouderen een statistisch significant beter resultaat hadden dan jongeren; er werd geen verband gevonden met sekse, type benzodiazepine, type praktijk, type interventie en reden van gebruik (anxiolyticum of hypnoticum). Bashir *et al.* vonden bij 'night-time users' een statistisch significant grotere prescriptie-reductie dan bij de controlegroep; dit verschil werd niet gevonden bij de 'day-time users'. Verder vonden zij een correlatie tussen het gebruik van antidepressiva bij

het laatste meetpunt van het onderzoek en de reductie van het benzodiazepinegebruik. Er werd ook een correlatie gevonden tussen prescriptiereductie en het gebruik van een lage dosis of het gebruik van een kortwerkend preparaat. Er werd geen verband gevonden tussen reductie en duur van gebruik, ziekten, type praktijk en/of arts.

Gilbert *et al.* onderzochten de effecten van het stoppen op het geestelijk functioneren. Zij vonden geen statistisch signifi-

**Tabel 1** Interventie-onderzoeken gericht op stoppen of afbouwen van langdurig benzodiazepinegebruik

Eerste auteur	Aantal praktijken	Aantal patiënten	Controle-groep?	Leeftijds-groep	Middelen†	Duur gebruik	Interventie‡	Follow-up (maanden)	Stoppen interv/contr	Reductie interv/contr
Hopkins <sup>20</sup>	1	78	-	>30 jr	BD	>3 mnd	2+7	3-5	63%	19%
Cormack <sup>23</sup>	5	75*	+	<65 jr	BD	>1 jr	3+2 of 4+2	6-12	21/0% (p<0,01)	8/0% (p<0,01)
Morrison <sup>24</sup>	1	72	-	alle	DT	>6 mnd	1+2	12	38%	?
Matalon <sup>25</sup>	1	45	-	alle	NT	>4 mnd	1	nvt	0%	?
Morrice <sup>26</sup>	1	46	-	>30 jr	BD	?	2+5	12	13%	48%
Noe-Nygaard <sup>27</sup>	12	175	-	alle	BD	>1 jr	4	8	?	20%
Gilbert <sup>28</sup>	twee bejaarden-huizen	60*	+	bejaarden	BD	?	10	3	50/5% (p<0,01)	?
Verberk <sup>29</sup>	1	137	-	alle	BD	>3 mnd	3 (+4)	3	?	25%
Cormack <sup>30</sup>	3	209*	+	alle	BD	>6 mnd	3+2 (+6)	6	18/6% (p<0,01)	43/16% (p<0,01)
Bashir <sup>31</sup>	11	109*	+	alle	BD	>1 jr	4+8	6	?	18/5% (p<0,05)
Holden <sup>32</sup>	15	3234	-	alle	BD	>1 jr	9	8	16%	?

\* Inclusief controlegroep.  
† BD alle benzodiazepinen. DT day-time middelen/anxiolytica. NT Night-time middelen/slaapmiddelen.  
‡ Soorten interventie:  
1 interview, tevens vraag naar bereidheid te stoppen/reduceren.  
2 advies over geleidelijk afbouwen.  
3 brief.  
4 één consult bij huisarts.  
5 consult bij herhaalmedicatie en informatiefolder.  
6 maandelijks consult ter ondersteuning.  
7 wekelijks consult ter ondersteuning.  
8 handboekje zelfhulp tot stoppen.  
9 revisie van medicatie door arts, gevolgd door individueel gekozen interventie-actie van de arts.  
10 relaxatietraining en informatie aan hulpverleners/verzorgers over omgaan met slaapproblemen van bewoners.  
? geen gegevens beschikbaar of vermeld.

cant verschil in slaapsatisfactie, de score op de Mini Mental State Examination (MMSE) en het subjectief gevoel van welbevinden; wél werd na stoppen significant hoger gescoord werd op de Positive and Negative Affect Scale (PANAS). *Bashir et al.* vonden dat het reduceren van het gebruik geen effect had op contactfrequentie en het optreden van psychische problemen.

### Artsgericht onderzoek

Er werden drie onderzoeken gevonden die betrekking hadden op het voorschrijfgedrag van huisartsen voor en na interventie.<sup>33-35</sup> In alledrie de onderzoeken werden de participerende huisartsen verdeeld in drie groepen:

- een groep die eenmalig - schriftelijk of mondeling - informatie kreeg over de werking en indicaties van benzodiazepinen;
- een groep die deze informatie schriftelijk én mondeling (persoonlijk met follow-up) kreeg; in één onderzoek werd bovendien ook informatie over het eigen voorschrijfgedrag gegeven;<sup>33</sup>
- een groep die geen informatie kreeg.

*Holm* vond een algemene vermindering van de prescriptie, maar geen significante

verschillen tussen interventiegroepen en controlegroep.<sup>33</sup> *Hartlaub et al.* vonden geen verschil in verandering van het prescriptiegedrag in de onderzochte groepen.<sup>34</sup> *Berings et al.* vonden een statistisch significant verschil in prescriptiereductie tussen de interventiegroepen en de controlegroep: in de groep die naast schriftelijke ook persoonlijke informatie kreeg (n=44), werd een reductie gevonden van 24 procent; in de groep die alleen schriftelijke informatie kreeg (n=43), was dat 14 procent en in de controlegroep (n=41) 3 procent (p<0,05).<sup>35</sup>

### Beschouwing

Langdurig gebruikers van benzodiazepinen minderen of stoppen ook zonder specifiek georganiseerde interventies met deze medicatie; dit blijkt zowel uit de controlegroep van drie van de vier patiëntgerichte interventiestudies,<sup>28,30,31</sup> als uit de onderzoeken van *Salinsky & Dore, Holm* en *Packham*.<sup>19-21</sup> Welke factoren hierbij een rol spelen, is niet duidelijk. Na patiëntgerichte interventies is er globaal genomen driemaal vaker sprake van reductie of stoppen dan zonder geprotocolleerde interventie. In de vier geselecteerde onderzoeken vond bij stoppen een geleidelijke

afbouw plaats, hetgeen overeenkomt met de adviezen aan de Nederlandse huisarts.<sup>11</sup>

Het trekken van conclusies uit de gecontroleerde onderzoeken is niet zonder meer mogelijk: de onderzoekspopulaties waren beperkt van omvang, de onderzochte leeftijdsgroepen stemden niet volledig overeen, en minderen en stoppen werden niet in alle gevallen gescheiden weergegeven. Niettemin lijkt het erop dat een eenmalige interventie in de zin van schriftelijke of mondelinge informatievoorziening een significante reductie van het gebruik (inclusief stoppen) tot gevolg heeft. Daarbij is een samenhang gevonden met een lage gebruiksdosis, maar niet met sekse, duur van gebruik en type praktijk. Er lijkt geen verschil te zijn in het effect van diverse vormen van interventie, hetgeen suggereert dat een eenvoudige handeling als een brief sturen hetzelfde resultaat heeft als maandelijks intensieve ondersteuningsgesprekken.<sup>23</sup>

Ten aanzien van enkele onderzoeksvariabelen zijn de resultaten niet eenduidig: leeftijd lijkt geen rol te spelen, hoewel in één studie werd gevonden dat ouderen een statistisch significant beter resultaat hadden.<sup>30</sup> Dit geldt ook voor het type benzodiazepine: in één onderzoek werd een positief verband gevonden met de kortwerkende preparaten.<sup>31</sup> Hoewel slechts in één publicatie onderzocht, is het opvallend dat er een verband was met het gebruik van antidepressiva aan het eind van de studie.<sup>31</sup>

Artsgerichte interventies met als doel verandering in prescriptiegedrag, hadden uiteenlopende resultaten; het sterkste effect bleek te bestaan in het geval van persoonlijke informatie en intensieve feedback over de prescriptie.<sup>33,35</sup> Slechts in één van de drie onderzoeken werd een statistisch significant verschil tussen interventie- en controlegroep vastgesteld.<sup>35</sup>

Pogingen om te interveniëren in het langdurig gebruik van slaap- en kalmeringsmiddelen, vragen een grote inzet van de huisarts. Deze dient een gedragsverandering te bewerkstelligen bij de patiënt en/of bij zichzelf. Vooraf dient te patiënt echter inzicht te krijgen in het feit dat langdurig gebruik van benzodiazepinen in de regel

**Tabel 2** Gehanteerde exclusiecriteria in de vier interventiestudies (met controlegroep)

Exclusiecriteria	Cormack <sup>21</sup>	Gilbert <sup>26</sup>	Cormack <sup>28</sup>	Bashir <sup>29</sup>
Bekend met (risico) alcoholmisbruik	+		+	+
<i>In behandeling bij</i>				
- psycholoog	+			
- psychiater	+			+
- andere arts die benzodiazepinen voorschrijft			+	
Psychose			+	+
Dementie		+	+	
<i>Crisis of ziekte</i>				
- benzodiazepinen medisch noodzakelijk	+		+	+
- actuele crisis sluit deelname uit		+		+
Analfabetisme			+	
Enquëtering onmogelijk				+
Bedlegerig		+		
Gehandicapt				+
Afbouw schadelijk voor patiënt				+

niet zinvol is. Het eenmalig geven van informatie omtrent gepast gebruik van benzodiazepinen blijkt wel effect te hebben, maar de resultaten van interventies bij langdurig gebruik van benzodiazepinen zijn niet overweldigend. Het stoppen van langdurig gebruik kan worden vergeleken met de aanpak van alcoholverslaving – een moeizaam proces.<sup>36</sup> Het lijkt belangrijker om te anticiperen en de aandacht te richten op mensen die het risico lopen om langdurig gebruiker te worden. Kennis omtrent karakteristieken van gebruik en gebruikers is daarbij onontbeerlijk.

#### Dankbetuiging

Met dank aan het Praeventiefonds, dat ons onderzoeksproject 'Chronisch psychofarmacagebruik in de eerste lijn' (projectnummer 28-2186) financieel ondersteunt. Dit literatuuronderzoek vormt een onderdeel van dit project.

#### Literatuur

- 1 Van der Waals FW. Sex differences in benzodiazepine use [Dissertatie]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1995.
- 2 Balter MB, Manheimer DI, Mellinger GD, Uhlenhuth EH. A cross-national comparison of anti-anxiety/sedative drugs use. *Curr Med Res Opin* 1984; 8(Suppl 4): 5-20.
- 3 Herings RMC. Effecten van chronisch en gecombineerd geneesmiddelengebruik. Utrecht: Universiteit van Utrecht, 1989.
- 4 Cook PJ, Hugget A, Graham-Pole R, Savage IT. Hypnotic accumulation and hangover in elderly inpatients. A controlled double-blind study of temazepam and nitrazepam. *BMJ* 1983; 286: 100-2.
- 5 Van der Laan JW. Afhankelijkheid van benzodiazepinen: omvang, risico's en eventuele verschillen tussen de middelen onderling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 817-9.
- 6 Van Steenkiste M, De Roeck J. Afhankelijkheid en abstinentieverschijnselen bij gebruik van benzodiazepinen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 1224-7.
- 7 Zitman FG. Kort- en langwerkende benzodiazepinen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 1917-21.
- 8 Rummans TA, Davis LJ, Morse RM, Ivnik RJ. Learning and memory impairment in older, detoxified, benzodiazepine-dependent patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 731-7.
- 9 Nijdam SJ. Benzodiazepinen door de jaren heen. *Practitioner* 1992; 9: 349-52.
- 10 Herings RMC, Stricker BHCh, De Boer A, et al. Femurfracturen, vallen en het gebruik van benzodiazepines: dosering belangrijker dan eliminatie halfwaardetijd. *Ned Tijdschr Farmacother* 1995; 1: 2-9.
- 11 Anoniem. Stoppen met benzodiazepines. *Gebu* 1994; 28(12): 98-101.
- 12 Kamphuisen HAC. Slecht slapen door slaapmiddelen ('rebound insomnia'), en de plaats van zopiclon. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 556-8.
- 13 Dunbar GC, Perera MH, Jenner FA. Patterns of benzodiazepine use in Great Britain as measured by general population survey. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 836-41.
- 14 King MB. Is there still a role for benzodiazepines in general practice? *Br J Gen Pract* 1992; 42: 202-5.
- 15 Wright N, Caplan R, Payne S. Community survey of long term daytime use of benzodiazepines. *BMJ* 1994; 309: 27-8.
- 16 Vissers FHJA, Knottnerus JA, Van der Grinten RF, Van der Horst FGEM. Langdurig gebruik van slaap- en kalmeringsmiddelen in een huisartspraktijk. *Huisarts Wet* 1993; 36: 405-8.
- 17 Habraken H, Blondeel L, Soenen K. Is langdurig gebruik van benzodiazepines zinvol? *Huisarts Wet* 1994; 37: 285-8.
- 18 Lagro-Janssen ALM, Liberton IJW. Benzodiazepinen: profielen van chronische gebruikers in een huisartspraktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 39: 1969-73.
- 19 Salinsky JV, Dore CJ. Characteristics of long term benzodiazepine users in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1987; 202-4.
- 20 Holm M. One year follow up of users of benzodiazepines in general practice. *Dan Med Bull* 1990; 37: 188-91.
- 21 Packham C. Patients who have discontinued long-term benzodiazepine treatment. *Br J Gen Pract* 1992; 42: 130.
- 22 Hopkins DR, Sethi KBS, Mucklow JC. Benzodiazepine withdrawal in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1982; 32: 758-62.
- 23 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.
- 24 Morrison JM. Audit and follow-up of chronic benzodiazepine tranquillizer use in general practice. *Fam Pract* 1990; 7: 253-7.
- 25 Matalon A, Yinnon A, Hurwitz A. Chronic use of hypnotics in a family practice patients' reluctance to stop treatment. *Fam Pract* 1990; 7: 258-60.
- 26 Morrice A, Iliffe S. Advising patients on their benzodiazepine use. *Br J Gen Pract* 1990; 40: 83.
- 27 Noe-Nygaard E, Ovesen LC. Is it possible to change long-term benzodiazepine consumption by counseling in general practice? *Ugeskr Laeger* 1992; 154: 2485-8.
- 28 Gilbert A, Owen N, Innes JM, Sansom L. Trial of an intervention to reduce chronic benzodiazepine use among residents of aged-care accommodation. *Aust N Z J Med* 1993; 23: 343-7.
- 29 Verberk H. Benzodiazepines: (voor wie) zijn ze een probleem? *Patient Care* 1993; 34-46.
- 30 Cormack MA, Sweeney KG, Hughes-Jones Foot GA. Evaluation of an easy, cost effective strategy for cutting benzodiazepine use in general practice *Br J Gen Pract* 1994; 44: 5-8.
- 31 Bashir K, King M, Ashworth M. Controlled evaluation of brief intervention by general practitioners to reduce chronic use of benzodiazepines. *Br J Gen Pract* 1994; 44: 408-12.
- 32 Holden JD, Hughes IM, Tree A. Benzodiazepine prescribing and withdrawal for 3234 patients in 15 general practices. *Fam Pract* 1994; 11: 358-62.
- 33 Holm M. Intervention against long-term use of hypnotics sedatives in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1990; 8: 113-7.
- 34 Hartlaub PP, Barret PH, Marine WM, Murphy JR. Evaluation of an intervention to change benzodiazepine-prescribing behaviour in a prepaid group practice setting. *Am J Prev Med* 1993; 9: 346-52.
- 35 Berings D, Blondeel L, Habraken H. The effect of industry-independent drug information on the prescribing of benzodiazepines in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46(6): 501-5.
- 36 Van Zutphen W, Van Olst EJ, Cornel M, et al. NHG-Standaard Problematisch Alcoholgebruik. *Huisarts Wet* 1990; 33: 280-5.