

## Stoppen met langdurig benzodiazepinegebruik

### Samenvatting

De Gier NAH, Gorgels WJM, Lucassen PLBJ, Oude Voshaar RC, Mulder J, Zitman FG. Stoppen met langdurig benzodiazepinegebruik. *Huisarts Wet* 2011;54(10):548-51.

**Doel** Het verkrijgen van gegevens over het benzodiazepinegebruik van patiënten, 10 jaar na een minimale interventie, en over factoren die een blijvende abstinentie voorspellen.

**Methoden** Gegevensverzameling bij patiënten, 10 jaar na deelname aan een groot prospectief, gecontroleerd interventieprogramma bij langdurig benzodiazepinegebruikers in de eerste lijn.

**Resultaten** Tien jaar na het programma gebruikte 58,8% van de patiënten geen benzodiazepines. Indien ze wel benzodiazepines gebruikten was de dosering lager dan voor de interventie. Abstinentie na 21 maanden na de interventie voorspelde abstinentie na 10 jaar follow-up.

**Conclusies** Tien jaar na een minimale interventie gericht op reductie van langdurig benzodiazepinegebruik gebruikt het grootste deel van de patiënten die initieel gestopt waren, geen benzodiazepines meer. Patiënten die niet konden stoppen of terugvielen in benzodiazepinegebruik, krijgen na 10 jaar gemiddeld lagere doses dan voorheen.

### INLEIDING

Met meer dan 11 miljoen voorschriften in 2008 behoren benzodiazepines tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen in Nederland.<sup>1</sup> Voor het grootste deel van de recepten is de huisarts verantwoordelijk. Ondanks het advies om benzodiazepines alleen voor een korte periode te gebruiken, blijkt dat 1 op de 3 gebruikers benzodiazepines chronisch gebruikt.<sup>2-4</sup> Langdurig gebruik is ongewenst vanwege het risico op afhankelijkheid, een hoger risico op ongelukken en vallen (vooral bij ouderen), en het voorkomen van cognitieve stoornissen.<sup>5</sup> Men heeft verschillende methoden onderzocht om chronisch gebruik te staken, waaronder minimale interventies, zoals een stopbrief, maar ook intensievere methoden, zoals stapsgewijze afbouw, al dan niet gecombineerd met psychotherapie of psychofarmaca.<sup>6</sup> Al deze methoden bleken effectief,<sup>6-12</sup> maar er is weinig bekend over de langetermijneffectiviteit.<sup>13</sup> Ruim 10 jaar geleden vond het Benzoredux-onderzoek plaats, waarbij de onderzoekers onder meer hebben gekeken naar de effectiviteit van een minimale interventie, een door de eigen huisarts verstuurd stopbrief. Drie maanden nadat de huisartsen de stopbrief hadden verstuurd, kreeg 28% van de chronisch benzodiaze-

pinegebruikers geen recept meer (kortetermijnstoppers).<sup>7</sup> Met dit onderzoek wilden we na 10 jaar het benzodiazepinegebruik van deze groep kortetermijnstoppers beschrijven. Daarbij onderzochten we of er factoren zijn die permanente abstinentie konden voorspellen.

### METHODEN

Tussen 1998 en 2001 vond een groot prospectief, gecontroleerd, stapsgewijs interventieprogramma plaats onder huisartspatiënten die al lange tijd benzodiazepines gebruikten (Benzoredux). De eerste stap in dit programma was een stopbrief die de huisarts verstuurd. Na 3 maanden kregen de patiënten een uitnodiging voor een evaluatieconsult bij de huisarts. Patiënten die op dat moment nog steeds benzodiazepines gebruikten kregen het verzoek deel te nemen aan stap 2: een gerandomiseerde gecontroleerde trial met gereguleerde dosisafbouw door de eigen huisarts. Een patiënt was een langdurig benzodiazepinegebruiker als hij langer dan 3 maanden benzodiazepines voorgeschreven had gekregen én als hij in de laatste drie maanden recepten had gekregen voor ten minste 60 dagen benzodiazepinegebruik. We includeerden 2425 langdurig gebruikers uit 27 deelnemende praktijken. Voor het huidige onderzoek selecteerden we patiënten uit het Benzoredux-onderzoek die 3 tot 6 maanden na de stopbrief waren gestopt met benzodiazepinegebruik – en dus alleen aan stap 1, de stopbrief, hadden meegedaan. Uit praktische overwegingen bezochten we alleen de 14 praktijken uit de regio Nijmegen. We identificeerden de patiënten in het systeem aan de hand van geslacht, geboortedatum en identificatienummer, waarna we de gegevens handmatig uit het HIS extraheerden.

### Metingen

In het EMD zochten we naar benzodiazepinevoorschriften in de periode januari tot en met december 2008. We bepaalden het aantal DDD's (*defined daily doses*). Verder brachten we het gebruik van antidepressiva en aan benzodiazepines gerelateerde medicatie (Zolpidem of Zopiclon) in kaart. Uit de gegevens van het oorspronkelijke Benzoredux-onderzoek haalden

### Wat is bekend?

- Veel methoden om langdurig benzodiazepinegebruik te beperken zijn effectief op de korte termijn.
- Er zijn weinig gegevens over het langetermijneffect.

### Wat is nieuw?

- Tien jaar na een minimale interventie met behulp van een 'stopbrief' gebruikt het grootste deel van de patiënten die initieel gestopt waren, géén benzodiazepines of een lagere dosis benzodiazepines.

UMC St Radboud, afdeling Eerstelijngeneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen: N.A.H. de Gier, basisarts; dr. W.J.M.J. Gorgels, huisarts-onderzoeker; dr. P.L.B.J. Lucassen, huisarts-onderzoeker; J. Mulder, statisticus. LUMC, afdeling Psychiatrie: prof.dr. F.G. Zitman, psychiater. UMC Groningen, afdeling Psychiatrie: dr. R.C. Oude Voshaar, psychiater • Correspondentie: degierheleen@hotmail.com • Mogelijke belangenverstremming: niets aangegeven • Dit artikel is een bewerkte vertaling van: De Gier NAH, Gorgels WJM, Lucassen PLBJ, Oude Voshaar R, Mulder J, Zitman F. Discontinuation of long-term benzodiazepine use: 10-year follow-up. *Fam Pract* 2011;28:253-9. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

we informatie over het geslacht, de geboortedatum, het al dan niet deelnemen aan het evaluatieconsult na 3 maanden, de baselinedosering van benzodiazepines, de duur van het gebruik, het type benzodiazepine, de ATC-code (anxiolyticum of hypnoticum), het baselinegebruik van antidepressiva (gedefinieerd als een voorschrift in de laatste drie maanden voor verzenden van de stopbrief), en het al dan niet abtinent blijven vanaf het kortetermijnevaluatiemoment (3 tot 6 maanden na de stopbrief) tot aan het eind van het onderzoek (21 maanden na de stopbrief).

### Statistische analyse

De statistische analyses hebben we gebaseerd op patiëntgegevens uit 2008 waarbij sprake was van een complete follow-up ( $n = 163$ ). Van patiënten die in 2008 niet meer in de huisartsenpraktijk waren geregistreerd, bijvoorbeeld door overlijden, gebruikten we het laatste jaar van registratie in de praktijk ( $n = 31$ ). Afhankelijk van het type gegevens gebruikten we de chi-kwadraattest, de Fisher exact test of de Wilcoxon-test, waarbij we een tweezijdige significantiedrempel van 0,05 hanteerden.

Het primaire eindpunt was benzodiazepinegebruik, gedefinieerd als elk benzodiazepinevoorschrift in het jaar 2008 (bij complete follow-up) of in het laatste jaar van follow-up (bij incomplete follow-up). Secundaire eindpunten waren het aantal DDD's benzodiazepine per half jaar, het gebruik van antidepressiva of aan benzodiazepine gerelateerde medicatie.

Voor de analyse van determinanten van benzodiazepinegebruik in 2008 voerden we met alle patiënten ( $n = 194$ ) een univariate analyse en een multivariate stapsgewijze logistische regressieanalyse uit. De afhankelijke variabele was benzodiazepinegebruik in 2008 ( $n = 163$ ) of het laatste jaar dat prescriptiegegevens beschikbaar waren ( $n = 31$ ). Onafhankelijke variabelen waren leeftijd, geslacht, benzodiazepinevoorschriften (in DDD's), gebruik van verschillende benzodiazepines, duur van het gebruik (in maanden), ATC-code (hypnoticum (N05CD) of anxiolyticum (N05BA), halfwaardetijd van het gebruikte benzodiazepine (alles van de baseline van het Benzoredux-onderzoek), deelname aan het evaluatieconsult van het Benzoredux-onderzoek, en het al dan niet abtinent blijven van benzodiazepines tot 21 maanden na de stopbrief. Voor deze analyses verdeelden we de patiënten in 3 groepen op basis van leeftijd (< 55, 55-70, > 70 jaar), 3 groepen op basis van benzodiazepinevoorschriften (per periode van 6 maanden) bij het begin van het onderzoek (< 30 DDD's, 30-100 DDD's, > 100 DDD's) en 3 groepen op basis van de duur van het gebruik (< 24 maanden, 24-120 maanden, > 120 maanden). We dichotomiseerden de halfwaardetijd van benzodiazepines (< 24 uur,  $\geq 24$  uur). Slechts voor 128 patiënten beschikten we over gegevens met betrekking tot de duur van het gebruik bij het begin van het onderzoek. Daarom excludeerden we deze variabele bij de multivariate analyse. Voor de analyses van ATC en halfwaardetijd selecteerden we alleen de gebruikers van één benzodiazepine ( $n = 173$ ).

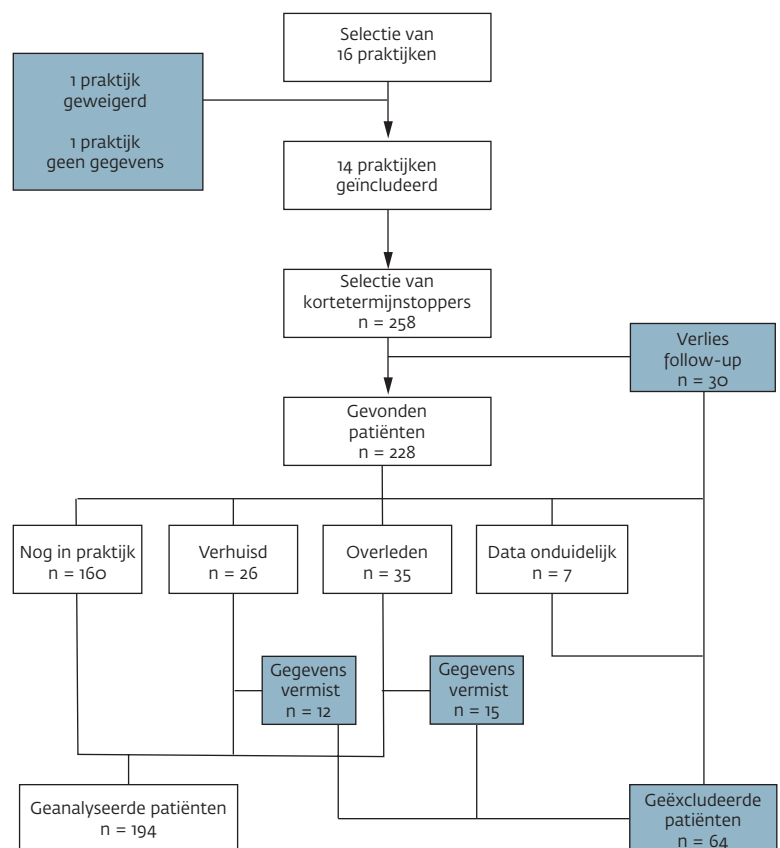
## RESULTATEN

### Basiskennmerken

In de 14 praktijken selecteerden we 258 patiënten die na 3 maanden (kortetermijnfollow-up) succesvol gestopt waren met benzodiazepinegebruik, dus na stap 1. Om diverse redenen excludeerden we 64 patiënten [figuur], waardoor er 194 patiënten overbleven voor analyse. Van 163 patiënten waren complete follow-upgegevens beschikbaar.

De geanalyseerde patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 60,1 jaar op het moment van interventie (ongeveer 10 jaar geleden) en 65,5% was vrouw [tabel 1]. Op het eind van het onderzoek (21 maanden na de interventie) was het percentage van benzodiazepineabstinentie gedaald van 100% ( $n = 194$ ) op 3 maanden naar 59,8% ( $n = 116$ ). Van deze patiënten had 68% ( $n = 132$ ) deelgenomen aan het evaluatieconsult. Bij het begin van het onderzoek was het gemiddelde benzodiazepinevoorschrift 80,3 DDD's per half jaar. Tien procent ( $n = 19$ ) van de patiënten kreeg een voorschrift van minder dan 30 DDD's per half jaar en 25% ( $n = 48$ ) ontving een voorschrift voor meer dan 100 DDD's per half jaar. Elf procent kreeg meer dan 1 benzodiazepine voorgeschreven. De gemiddelde duur van benzodiazepinegebruik voor de interventie was 116,7 maanden (gegevens beschikbaar van 128 patiënten). Meer dan 70% ( $n = 126$ ) van de gebruikers van 1 benzodiazepine kreeg een

Figuur Stroomdiagram van deelnemende praktijken en patiënten



Tabel 1 Basiskkenmerken

	Alle patiënten (n = 194)	%	Patiënten met complete follow-up (n = 163)	%
<b>Patiëntkarakteristieken</b>				
■ Geslacht, vrouw	127	65,5	106	65,0
■ Leeftijd bij interventie (jaren), gemiddelde (sd)	60,1 (12,5)		58,4 (11,8)	
Benzodiazepineabstinentie bij 21 maanden follow-up	116	59,8	100	61,3
Deelname evaluatieconsult	132	68,0	112	68,7
<b>Basisvoorschrift (periode van 6 maanden) in DDD's</b>				
Gemiddelde* (sd)	80,3 (61,8)		78,7 (57,7)	
Mediaan* (spreiding)	60 (489,4)		60 (475)	
< 30 DDD's	19	9,8	14	8,6
30-100 DDD's	127	65,5	109	66,9
> 100 DDD's	48	24,7	40	24,5
Gebruik van > 1 benzodiazepine bij begin onderzoek	21	10,8	21	12,9
<b>Duur gebruik vóór interventie in maanden</b>				
	n = 128		n = 108	
Gemiddelde (sd)	116,7 (89,7)		118 (91,1)	
Mediaan (spreiding)	96 (354)		96 (354)	
< 24 maanden	19	14,9	15	13,9
24-120 maanden	73	57,0	62	57,4
> 120 maanden	36	28,1	31	28,7
<b>ATC-groep bij begin van het onderzoek†</b>				
■ anxiolyticum	126	72,8	102	71,8
■ hypnoticum	47	27,2	40	28,2
<b>Halfwaardetijd van benzodiazepine bij begin onderzoek</b>				
■ < 24 uur	137	79,2	114	69,3
■ ≥ 24 uur	36	20,8	28	17,2
Gebruik van antidepressiva bij begin van het onderzoek	35	18,0	30	18,4

\* Met weglaten van één uitschieter met het hoogste aantal DDD's: 840

† Alleen gebruikers van één benzodiazepine

benzodiazepine uit de ATC-klasse van de anxiolytica (No5BA). Onder de gebruikers van 1 benzodiazepine (n = 173) kreeg 79% een benzodiazepine met een halfwaardetijd < 24 uur. De prevalentie van antidepressivagebruik was 18%.

### Benzodiazepinegebruik na 10 jaar follow-up

Na 10 jaar follow-up was het percentage benzodiazepineabstinentie 58,8% (n = 114) [tabel 2]. Onder de patiënten die het gebruik hadden hervat (41,2%) was het gemiddelde gebruik 80,5 DDD's per half jaar. Vijfendertig procent van de gebruikers kreeg minder dan 30 DDD's per half jaar voorgeschreven en in 29% gevallen ging het om meer dan 100 DDD's per half jaar. Bij 21% van de patiënten betrof het meer dan 1 benzodiazepine. De meest voorgeschreven benzodiazepine was oxazepam, gevolgd door temazepam en lormetazepam. Zevenentwintig procent van de patiënten kregen ook antidepressiva voorgeschreven. Van de patiënten die binnen 21 maanden na het begin van het onderzoek terugvielen in gebruik, had 40% in 2008 na 10 jaar follow-up geen benzodiazepinevoorschriften meer.

### Determinanten van benzodiazepinegebruik na 10 jaar follow-up

In de multivariate analyses zonder ATC en halfwaardetijd waren deelname aan het evaluatieconsult en abstinentie op 21 maanden significante voorspellers van abstinentie na 10 jaar follow-up. In de multivariate analyses met ATC en halfwaardetijd, maar zonder de variabele 'gebruik van meer dan 1 benzodiazepine', was abstinentie op 21 maanden nog steeds een voorspeller voor abstinentie na 10 jaar. Deelname aan het evaluatieconsult was hier geen significante voorspeller meer.

### BESCHOUWING

Bijna driekwart (73%) van de langdurig gebruikers die hun benzodiazepinegebruik na een stopbrief stopten was 10 jaar na de interventie abstinente of gebruikte gedurende een observatieperiode van één jaar slechts een minimale hoeveelheid benzodiazepine. Negenenvijftig procent kreeg helemaal geen benzodiazepinevoorschriften meer en 14% kreeg een gemiddelde hoeveelheid van minder dan 5 DDD's per maand. Deze lage dosering impliceert dat deze patiënten de benzodiazepines niet chronisch, maar intermitterend of incidenteel gebruiken, waarschijnlijk binnen de richtlijnen van verantwoord benzodiazepinegebruik.

Twee factoren beïnvloedden de benzodiazepineabstinentie: deelname aan het evaluatieconsult drie maanden na het versturen van de stopbrief en abstinentie 21 maanden na de stopbrief. De klinische relevantie van de eerste factor is waarschijnlijk laag, gegeven de lage OR's, de marginale statistische significantie en het verlies van significantie in multivariate analyses. De klinische relevantie van de tweede determinant – abstinentie na 21 maanden – is echter hoog, gegeven de hoge OR's (3,5-5,1). Het blijkt dus dat patiënten die na ongeveer 2 jaar nog steeds zijn gestopt, in staat zijn dit ook in de daaropvolgende jaren vol te houden. We vonden geen verband tussen het gebruik van meer benzodiazepines, het gebruik van antidepressiva, het type benzodiazepine of hoge doseringen (vóór het stoppen met langdurig gebruik) en het opnieuw gebruiken na 10 jaar follow-up.

### Sterke en zwakke punten

Voor zover bekend is dit het eerste onderzoek met follow-upgegevens van 10 jaar na het stoppen van benzodiazepinegebruik na een stopbriefinterventie. De mate van abstinentie die we vonden komt overeen met resultaten van andere onderzoeken met een kortere follow-up.<sup>14</sup> In dit onderzoek maakten we gebruik van gegevens uit het huisartsen-EMD. Hierbij keken we naar voorschriften, hetgeen niet per se equivalent is aan inname. Daarnaast is een belangrijke beperking dat het al dan niet gebruiken van benzodiazepines, gemeten 10 jaar na een interventie, moeilijk te interpreteren is als een directe uitkomst van die interventie. Het langdurig gebruik van benzodiazepines is onderwerp van publieke discussie, zodat patiënten voortdurend verschillende motieven aangeeft krijgen om het gebruik te stoppen. Zo lieten sommige onderzoeken (over gebruikspatronen zonder interventie) een graduele afname zien van benzodiazepinegebruik, terwijl

andere onderzoeken een tendens naar aanhoudend gebruik rapporteerden.<sup>13-15-19</sup> Correctie voor een natuurlijk beloop was voor deze specifieke groep in deze analyse niet mogelijk. Van 64 patiënten waren de gegevens in het EMD incompleet. Deze patiënten waren gemiddeld 9 jaar ouder dan de patiënten met complete follow-upgegevens. Dit kan geleid hebben tot een overschatting van het stoppercentage, aangezien oudere patiënten in het algemeen een hoger benzodiazepinegebruik vertonen. Het is echter onwaarschijnlijk dat dit een groot effect op onze resultaten heeft gehad, aangezien leeftijd geen voorspeller was van benzodiazepinegebruik na 10 jaar follow-up.

### CONCLUSIE

Wij concluderen dat tien jaar na een minimale interventie om langdurig gebruik van benzodiazepines te verminderen, het grootste deel van de patiënten die in eerste instantie in staat was hun gebruik te stoppen, na tien jaar ook geen benzodiazepines gebruikt. Patiënten die er niet in slaagden blijvend te stoppen, blijken gemiddeld een lagere dosis te gebruiken. Deze resultaten ondersteunen de toepassing van minimale interventiestrategieën in de eerste lijn om langdurig benzodiazepinegebruik tegen te gaan. ■

### LITERATUUR

- 1 Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP). College van Zorgverzekeringen (CVZ), 2007. www.gipdatabank.nl.
- 2 Commissie Farmaceutische Hulp voor het College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas, 2009. www.fk.cvz.nl.
- 3 Knuistingh Neven A, Lucassen PLBJ, Bonsema K, Teunissen H, Verduijn MM, Bouma M, et al. NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapproblemen. Huisarts Wet 2005;48:402-15.
- 4 Terluin B, Van Heest FB, Van der Meer K, Neomagus GJH, Hekman J, Aulbers LPJ. NHG-Standaard Angststoornissen. Huisarts Wet 2004;47:26-37.
- 5 Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, Breteler MH, Van de Lisdonk EH, Zitman FG. Het langdurig gebruik van benzodiazepinen. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:1342-6.
- 6 Voshaar RC, Couvee JE, Van Balkom AJ, Mulder PG, Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. Br J Psychiatry 2006;189:213-20.
- 7 Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, Van de Lisdonk EH, Van Balkom AJ, Van den Hoogen HJ 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.
- 8 Holton A, Tyrer P. Five year outcome in patients withdrawn from long term treatment with diazepam. BMJ 1990;300:1241-2.
- 9 Vicens CC, Fiol GF, Gonzalez GE, Martinez OE, Mateu SC, Llobera CJ. Long-term effectiveness of an intervention to discontinue chronic benzodiazepine use. Actas Esp Psiquiatr 2008;36:295-8.
- 10 Ten Wolde GB, Dijkstra A, Van Empelen P, Van den Hout W, Knuistingh Neven AK, Zitman F. Long-term effectiveness of computer-generated tailored patient education on benzodiazepines: a randomized controlled trial. Addiction 2008;103:662-70.
- 11 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.
- 12 Rickels K, Case WG, Schweizer E, Garcia-España F, Fridman R. Long-term benzodiazepine users 3 years after participation in a discontinuation program. Am J Psychiatry 1991;148:757-61.
- 13 Isacson D. Long-term benzodiazepine use: factors of importance and the development of individual use patterns over time - a 13-year follow-up in a Swedish community. Soc Sci Med 1997;44:1871-80.

Tabel 2 Karakteristieken na tien jaar follow-up

	alle patiënten (n = 194)	%	patiënten met complete follow-up (n = 163)	%
Leeftijd bij follow-up (jaren), gemiddelde (sd)	70,8 (12,2)		69,7 (11,8)	
Follow-up tijd				
minimum	4,1			
maximum	10,9			
gemiddelde (sd)	10,0 (1,6)		10,6 (0,08)	
Karakteristieken benzodiazepinegebruik				
■ gebruik van benzodiazepine (%)	80 (41,2)		68 (41,7)	
■ gebruik van > 1 benzodiazepine (% van gebruikers)	17 (21,3)		16 (23,5)	
■ gebruik per half jaar in DDD's (onder gebruikers)				
gemiddelde* (sd)	80,5 (97,8)		88,1 (103,9)	
mediaan* (spreiding)	40 (424)		45 (424)	
< 30 DDD's	28 (35,0)		24 (35,3)	
30-100 DDD's	29 (36,2)		21 (30,9)	
> 100 DDD's	23 (28,7)		23 (33,8)	
Type benzodiazepine				
■ oxazepam		40,9		42,6
■ temazepam		26,3		23,0
■ lormetazepam		10,5		12,2
■ diazepam		8,8		7,4
■ ander		13,5		14,8
ATC-groep				
■ anxiolyticum	39	61,9	34	64,4
■ hypnoticum	24	38,1	18	34,6
Halfwaardetijd				
■ < 24 uur	57	90,5	48	92,3
■ ≥ 24 uur	6	9,5	4	7,7
Gebruik van antidepressiva	52	26,8	44	27,0
Gebruik van hypnotica anders dan benzodiazepines	10	5,2	9	5,5

\* Met weglaten van 1 uitschieter met het hoogste aantal DDD's: 780

† Alleen gebruikers van 1 benzodiazepine

- 14 Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, McD Young R. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. Addiction 2009;104:13-24.
- 15 Van Hulst R, Teeuw KB, Bakker A, Leufkens HG. Initial 3-months usage characteristics predict long-term use of benzodiazepines: an 8-year follow-up. Eur J Clin Pharmacol 2003;58:689-94.
- 16 Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, Van de Lisdonk EH, Van Balkom AJ, Breteler MH, 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.
- 17 Oude Voshaar R, Gorgels WJ, Mol AJ, Breteler MH. 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.
- 18 Zitman FG, Couvee JE. Chronic benzodiazepine use in general practice patients with depression: an evaluation of controlled treatment and taper-off: report on behalf of the Dutch Chronic Benzodiazepine Working Group. Br J Psychiatry 2001;178:317-24.
- 19 Van Hulst R, Leufkens HG, Bakker A. Usage patterns of benzodiazepines in a Dutch community: a 10-year follow-up. Pharm World Sci 1998;20:78-82.