

VERANTWOORD GEBRUIK VAN BENZODIAZEPINES

Bij **slapeloosheid** dient eerst de oorzaak opgespoord en in de mate van het mogelijke ook aangepakt. Op de tweede plaats komt de niet-medicamenteuze aanpak, zoals slaaphygiëne, relaxatie en eventueel gedragstherapie. Indien men toch besluit om een slaapmiddel te geven, valt de keuze op een benzodiazepine met halflange werkingsduur, laag gedoseerd en hoogstens één week gegeven. De nieuwere stoffen verwant aan de benzodiazepines (zolpidem, zopiclon en zaleplon) hebben geen voordeel t.o.v. de benzodiazepines.

Bij alle vormen van **angst** verdient cognitieve gedragstherapie de voorkeur. Als deze niet mogelijk blijkt of indien dit onvoldoende resultaat geeft, kunnen bepaalde antidepressiva, een benzodiazepine of buspiron overwogen worden, maar er bestaat geen eengezinsheid over welk middel de eerste keuze is. Bij zeer acute vormen van angst kan, naast cognitieve gedragstherapie, onmiddellijk een benzodiazepine – bij voorkeur een langwerkend – gestart worden, maar dit gedurende hoogstens enkele weken. Bij het obsessief-compulsief syndroom start men, naast cognitieve gedragstherapie, onmiddellijk ook een selectieve serotonine-heropnameremmer.

Het is de taak van de arts en apotheker om chronische gebruikers van benzodiazepines te motiveren tot geleidelijke afbouw. Na een motivatiegesprek wordt waar nodig overgeschakeld naar een langwerkend benzodiazepine. Er wordt dan best afgebouwd met een tiende van de dosis om de één à twee weken; soms is adjuverende behandeling noodzakelijk. Samenwerking met de apotheker is wenselijk teneinde aan de patiënt gelijklopende informatie te geven.

Ten opzichte van de ons omringende landen is er in België een zeer hoog verbruik van benzodiazepines. Uit onderzoek blijkt dat meer dan 10 % van de Belgische bevolking dagelijks een benzodiazepine neemt. Verontrustend daarbij is dat benzodiazepines vooral voorgeschreven worden bij bejaarden, die juist gevoeliger zijn voor de ongewenste effecten.

Benzodiazepines worden gebruikt als sedativum en hypnoticum, anxiolyticum, spierrelaxans en anticonvulsivum. In dit overzicht beperken we ons tot de indicaties slapeloosheid en angst, omdat dit de twee voornaamste redenen zijn waarom benzodiazepines worden voorgeschreven. Vooraf wordt kort ingegaan op de ongewenste effecten van de benzodiazepines. Voor opsomming van de individuele middelen, verpakkingen, posologie enz. wordt verwezen naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium.

De ongewenste effecten van de benzodiazepines

Het sedatief effect van benzodiazepines kan hinderlijk en gevaarlijk zijn. Bij gebruik als hypnoticum kan een residueel effect (“hang-over”) optreden, dat

soms meerdere uren kan aanhouden. Overdreven en langdurige sedatie kan voorkomen, vooral met hoge doses, bij bejaarden (risico van retrograde amnesie, van val met heupfractuur), bij leveraandoeningen, en bij gelijktijdige toediening van andere deprimerende medicatie of alcohol. Zogenaamde paradoxale reacties met toegenomen slapeloosheid, angst en zelfs agressie werden beschreven met verschillende benzodiazepines.

Bij chronisch gebruik treedt tolerantie op voor de gewenste en ongewenste effecten van de benzodiazepines. Na enkele weken ontstaat psychische en fysieke afhankelijkheid en bij plots stoppen kunnen dervingsverschijnselen optreden (zie verder).

Benzodiazepines bij slapeloosheid

Zijn ze doeltreffend ?

Bijna alle placebo-gecontroleerde studies wijzen erop dat bij slapeloosheid benzodiazepines doeltreffender zijn dan placebo in de eerste week van behandeling. Vanaf de tweede week is er geen significant verschil meer. Daarbij stelde men vast dat bij plots stoppen na enkele weken gebruik, de proefpersonen die benzodiazepines namen, terug slapeloos werden en zelfs nog wat meer dan vroeger (“*rebound-effect*”). In de studies waarbij benzodiazepines vergeleken werden met niet-farmacologische interventies hadden benzodiazepines het voordeel onmiddellijk te werken.

Zijn andere geneesmiddelen beter ?

- Enkele moleculen verwant aan de benzodiazepines zijn op de markt gekomen: **zolpidem, zopiclon en zaleplon**. Deze hebben een hypnotisch effect, en oefenen hun werking uit op dezelfde plaatsen in het centrale zenuwstelsel. Er zijn geen argumenten dat ze doeltreffender zijn dan de benzodiazepines. Bovendien is hun bijwerkingsprofiel vergelijkbaar met dit van de benzodiazepines, met inbegrip van tolerantie en afhankelijkheid. Deze producten brengen niets nieuws.
- Voor **valeriaan** zijn er enkele studies die wijzen op een mild hypnotisch effect. Het is echter niet mogelijk om zijn juiste plaats te bepalen, gezien weinig geweten is over de actieve componenten, de farmacologie, de ongewenste effecten en de toxiciteit.
- Het is vanzelfsprekend dat men bij depressieve patiënten met slaapproblemen eerder sederende **antidepressiva** zal voorschrijven, zoals amitriptyline, doxepine, maprotiline, mianserine of trazodon. Over de plaats van deze middelen voor slapeloze patiënten zonder depressie is weinig onderzoek verricht.
- De oudere producten zoals **barbituraten en afgeleiden**, en **meprobamaat**, zijn obsoleet wegens hun potentieel ernstige ongewenste effecten (adem-

halingsdepressie bij overdosis) en snel optreden van tolerantie en afhankelijkheid.

Keuze van een benzodiazepine bij slapeloosheid

Bij deze keuze kan de halfwaardetijd een criterium zijn. Op basis van de halfwaardetijd klasseert men de benzodiazepines als kortwerkend, halflangwerkend en langwerkend (zie achteraan). Het lag voor de hand dat men eerst greep naar de kortwerkende moleculen om vooral “*hang-over*” te vermijden. Ze geven echter meer paradoxale verschijnselen, en ook de dervingsverschijnselen zijn frequenter en heviger. De langwerkende moleculen worden niet aangeraden gezien de grotere kans op sedatie overdag, zeker bij herhaaldelijk gebruik. Als men dus een benzodiazepine kiest als slaapmiddel, gaat de voorkeur naar een halflangwerkend product.

Gezien de grote interindividuele verschillen in gevoeligheid aan de gewenste en ongewenste effecten, is het belangrijk te starten met een lage dosis. Voor bejaarden en mensen met lever- en nieraandoeningen zijn de dosisbehoeften nog lager.

Men zal het benzodiazepine hoogstens gedurende één week toedienen. Indien langer gebruik nodig is, is het aan te raden het benzodiazepine altemnerend te nemen (b.v. om de twee tot drie nachten).

Niet-medicamenteuze aanpak van slapeloosheid

Recente literatuur wijst erop dat geneesmiddelen slechts een geringe plaats innemen in de globale aanpak van slapeloosheid.

In een eerste fase gaat de arts na of er onderliggende factoren zijn die kunnen aangepakt worden, b.v. schildklierstoornissen of longlijden (COPD), psychosociale problematiek, relatieconflicten, beginnende dementie, intoxicaties (koffie, alcohol, drugs) of medicatie (corticosteroiden, theofylline), verstoring van het dag-nachtritme bij ploegenarbeid of jetlag, slaapapnoesyndroom.

Artsen kunnen de basis van een goede slaaphygiëne doorgeven.

- Op geregelde tijden naar bed gaan.
- De laatste uren vóór het slapengaan dutjes vermijden.
- Zorgen voor een goede kwaliteit van matras en hoofdkussen.
- Niet te laat en/of te veel eten.
- Vermijden van koffie, thee, cola, cacao of meer dan twee glazen alcoholbevattende drank vóór het slapengaan.
- Vermijden van hevige lichaamsinspanningen binnen het uur vóór het slapengaan.
- De slaapkamer geregeld verluchten en temperatuur rond de 18°C respecteren.

Bij ontwaken en moeilijk terug inslapen 's nachts is het aan te bevelen een weinig inspannende activiteit te verrichten (lezen, handwerk). Een spontaan gevoel van moeheid kan op die wijze het terug inslapen bevorderen.

Heel wat niet-farmacologische interventies werden uitgetest bij slapeloosheid. Met deze interventies verkort de inslaaptijd gemiddeld met 12 %, en verlengt de slaapduur met 35 %. Verschillende methodes komen hierbij in aanmerking, b.v. relaxatie of cognitieve gedragstherapie. Niet-farmacologische interventies zijn doeltreffend vanaf de tweede week, zijn vrij duurzaam en hebben geen ongewenste effecten.

Artsen en andere gezondheidswerkers kunnen zich vertrouwd maken met relaxatietechnieken en eenvoudige cognitieve gedragstherapie. Sommige hardnekkige vormen dient men echter te verwijzen naar gespecialiseerde cognitieve gedragstherapeuten in of buiten de Centra voor Geestelijke Gezondheidszorg. Het is wel duidelijk dat voor vele mensen de drempel naar een dergelijke behandeling om verschillende redenen hoog is.

In uitzonderlijke gevallen zal het nodig zijn patiënten door te sturen naar een slaapcentrum of een laboratorium voor klinische neurofysiologie.

Benzodiazepines bij angst

Zijn ze doeltreffend ?

Uit goed onderbouwde klinische studies blijkt dat benzodiazepines doeltreffend zijn bij alle vormen van angst. Hun grote voordeel is dat ze, in tegenstelling met geneesmiddelen zoals antidepressiva of buspiron, onmiddellijk werken. Gezien angst meestal een permanent probleem is, dient ook voor anxiolyse overdag gezorgd. Dit wil zeggen dat vooral de sedatieve effecten een probleem zullen stellen; het besturen van voertuigen of gebruik van bepaalde machines komt hier zeker in het gedrang. Het grootste probleem zit echter in de duur van toediening. Gezien de meeste angststoornissen maandenlang tot jarenlang aanhouden, ondanks adequate therapie, worden de benzodiazepines vaak langdurig gebruikt, en zal na enkele weken psychische en fysieke afhankelijkheid ontstaan.

Zijn andere geneesmiddelen beter ?

- **Buspiron** is een molecule die als zuiver anxiolyticum wordt beschreven. Het heeft dezelfde anxiolytische werking als benzodiazepines maar de werking treedt slechts in na enkele weken; er is minder sedatie en minder afhankelijkheid, maar er zijn meer gastro-intestinale en neurologische ongewenste effecten.
- De laatste jaren hebben heel wat studies aangetoond dat meerdere **antidepressiva** doeltreffend zijn bij angst. In vergelijking met de benzodiazepines hebben ze het nadeel slechts werkzaam te zijn na enkele weken. Ook zij

hebben heel wat ongewenste effecten. Omdat ze op termijn minder afhankelijkheid veroorzaken, verkiezen meer en meer auteurs hen boven de benzodiazepines.

- **β-blokkers** zijn vooral aangewezen bij somatische uitingen van angst, zoals bevingen en hartkloppingen.
- Bepaalde **antipsychotica** zijn ook anxiolytisch maar hebben teveel ongewenste effecten (b.v. acute extrapiramidale effecten of tardieve dyskinesie) om als eerstelijnsproduct bij angst te worden gebruikt.

Keuze van een benzodiazepine bij angst

Gezien angst meestal een permanente stoornis is, ook overdag, ligt de keuze voor een langwerkend benzodiazepine voor de hand. Hierbij is diazepam het referentieproduct. Merkwaardig genoeg werden vooral met het halflangwerkend alprazolam klinische studies verricht, die zoals verwacht, positief uitvielen.

Aanpak van angst

Recent zijn er heel wat systematische overzichten verschenen die de verschillende therapieën vergelijken.

- Voor alle vormen van angst geniet cognitieve gedragstherapie de voorkeur. Een verwijzing naar een gedragstherapeut is voor de meeste vormen noodzakelijk, hoewel zoals hoger vermeld de drempel voor de patiënt soms hoog is. Lichte vormen kunnen door de huisarts zelf aangepakt worden.
- Indien cognitieve gedragstherapie niet mogelijk blijkt of onvoldoende resultaat geeft, kan medicamenteuze behandeling gedurende lange termijn noodzakelijk zijn. Hierbij opteren de meeste auteurs voor het opstarten van antidepressiva, gezien ze op termijn minder afhankelijkheid veroorzaken. Andere auteurs opteren nog steeds voor de benzodiazepines of buspiron.
- Bij zeer acute vormen van angst kunnen benzodiazepines voorgeschreven worden, samen met cognitieve gedragstherapie. Dit heeft het voordeel dat een onmiddellijk effect wordt bekomen. Na 1 à 2 weken dient het benzodiazepine afgebouwd omwille van het risico van afhankelijkheid.
- Bij het obsessief-compulsief syndroom dienen naast cognitieve gedragstherapie onmiddellijk SSRI's gestart te worden.

Afbouw van benzodiazepines

In de laatste jaren is aangetoond, ook in België, dat bij een aantal patiënten, ook bejaarden, benzodiazepines met succes kunnen worden afgebouwd, mits dit geleidelijk gebeurt, en eventueel na overschakelen op een benzodiazepine met lange halfwaardetijd.

Waarom afbouwen ?

- Langdurig gebruik van benzodiazepines kan aanleiding geven tot ongewenste effecten zoals geheugenstoornissen, oversedatie met vooral concentratie- en coördinatioestoornissen, duizeligheid, depressie, emotionele armoede, toegenomen angst, en psychische en fysieke afhankelijkheid.
- Er is evidentie dat benzodiazepines na enkele weken of maanden regelmatig gebruik, niet langer doeltreffend zijn. Tolerantie voor het hypnotisch effect treedt snel op (na enkele weken); tolerantie voor de anxiolytische effecten treedt trager op (na enkele maanden). Volledige tolerantie voor de ongewenste effecten van benzodiazepines op het geheugen of de cognitie lijkt echter niet op te treden, en vele studies tonen een blijvend nadelig effect op deze functies bij chronische gebruikers, met traag, soms zelf onvolledig herstel na stoppen van het benzodiazepine. Eens er tolerantie is ontwikkeld, is het mogelijk dat dervingsverschijnselen optreden tussen de verschillende innamen.
- Klinische ervaring wijst er op dat de meeste personen die gedurende lange tijd benzodiazepines hebben gebruikt, zich beter voelen wanneer ze hun geneesmiddel stoppen.

Wie komt voor afbouw in aanmerking?

Enkel gemotiveerde patiënten komen in aanmerking. De kans op slagen is moeilijk voorspelbaar. Jonge leeftijd is een gunstige factor terwijl zeer lange duur van de inname, hoge dosis, en de ernst van de klachten waarvoor het benzodiazepine werd gestart, eerder negatieve variabelen zijn. Patiënten die zeer hoge doses nemen, patiënten met epilepsie, en patiënten die ook aan andere geneesmiddelen of aan alcohol of drugs verslaafd zijn, worden best naar een gespecialiseerde arts doorverwezen, al of niet voor opname.

Overschakeling naar een benzodiazepine met lange halfwaardetijd

Bij gebruik van een benzodiazepine met halflange of korte halfwaardetijd, is het aanbevolen over te schakelen op een langwerkend benzodiazepine, b.v. diazepam. Benzodiazepines met halflange of korte werkingsduur worden immers snel geëlimineerd waardoor de plasmaconcentraties tussen de innames sterk schommelen, wat dervingsverschijnselen kan uitlokken.

Het overschakelen naar een langwerkend benzodiazepine moet gradueel gebeuren. Indien de patiënt het benzodiazepine in meerdere giften per dag nam, wordt best één dosis per keer gesubstitueerd: meestal wordt gestart met de dosis vóór het slapengaan. Tenzij zeer hoge doses werden gebruikt, wordt tijdens het overschakelingsproces best nog niet afgebouwd. Eens de equivalente dosis is bereikt, dient de dosis diazepam progressief te worden

verminderd. Een equivalentielijst die als leidraad kan worden gebruikt bij overschakeling naar diazepam, wordt achteraan gegeven.

Het afbouwschema

Afbouwen bij chronisch benzodiazepinegebruik moet gradueel gebeuren, met progressieve daling over een aantal maanden van de dosis van het gebruikte benzodiazepine of van diazepam waarnaar is overgeschakeld.

- Bij elke stap kan de dosis wekelijks of om de twee weken met één tiende van de initiële dosis worden verminderd.
- Indien nodig kan de bereikte dosis gedurende langer dan voorzien worden verder gezet, maar de dosis wordt best niet opnieuw verhoogd.
- Er dient natuurlijk te worden vermeden dat het benzodiazepine wordt vervangen door alcohol of andere geneesmiddelen die afhankelijkheid kunnen veroorzaken.
- Gezien het risico van ontwenningssverschijnselen bij het afbouwen, is het wenselijk de patiënt regelmatig (b.v. om de 10 dagen) terug te zien: de patiënt wordt aangemoedigd, de medicatie wordt eventueel aangepast enz.
- Het stoppen van de laatste comprimé is voor de patiënt vaak bijzonder moeilijk omwille van de angst over hoe het zal zijn te leven zonder het geneesmiddel.
- Wanneer de dagdosis nog slechts 0,5 mg diazepam (of het equivalent) bedraagt, dient volledig te worden gestopt.

De geleidelijke afbouw kan gemakkelijker gebeuren met een magistrale bereiding.

Een voorbeeld: een patiënt neemt al jaren 's avonds 2 mg lormetazepam. Volgens de equivalentielijst komt dit ongeveer overeen met 10 mg diazepam. Aan de patiënt wordt het volgende voorschrift meegegeven:

R/ Diazepam 10 mg, DT 10 gelulen, S/ 1 's avonds.

Om de 10 dagen wordt de patiënt teruggezien, en bij positieve evolutie wordt geleidelijk afgebouwd met 10 % : diazepam 9 mg enz... Een goede samenwerking met de apotheker is hier heel belangrijk.

Welke dervingsverschijnselen kunnen optreden?

De acute symptomen zijn psychisch (zenuwachtigheid, slapeloosheid, hallucinaties, concentratiestoornissen, agressie, ...) en/of fysiek (hoofdpijn, tics, tremor, zweten, tintelingen, gastro-intestinale problemen, ...). Bijna alle acute dervingsverschijnselen zijn een uiting van angst. Meer zeldzame en ernstiger symptomen zijn b.v. manische reacties, psychotische verschijnselen en convulsies. Bepaalde symptomen zijn bijzonder karakteristiek voor ontwenning van benzodiazepines, met name de overgevoeligheid voor sensorische stimuli (geluid, licht, aanraking, smaak, geur) en de perceptiestoornissen (b.v. gevoel

van trillende vloer, gevoel dat de muur of vloer scheef staat). Gevoel van depersonalisatie lijkt frequenter te zijn bij mensen met angststoestanden.

Bij 10 à 15 % der patiënten verdwijnen de dervingsverschijnselen pas na enkele maanden of zelfs jaren; het is niet duidelijk waarom. De belangrijkste langdurende dervingssymptomen zijn angst, slapeloosheid, depressie, sensorische en motorische symptomen, gastro-intestinale stoornissen, geheugenstoornissen en cognitieve stoornissen.

Is adjuverende behandeling noodzakelijk?

Er zijn de niet-medicamenteuze mogelijkheden: naast de klassieke gedragstherapie, zijn er cognitieve gedragstherapie, relaxatie en ook groepstherapie.

Er zijn ook medicamenteuze mogelijkheden, die evenwel niet routinematig worden aanbevolen.

- **Antidepressiva** kunnen nuttig zijn wanneer tijdens het afbouwproces depressie optreedt. Wel duurt het enkele weken vooraleer het gewenst effect optreedt. Bij het begin van de behandeling met antidepressiva kunnen de angstsymptomen tijdelijk verergeren, maar na enkele weken vertonen de antidepressiva een anxiolytisch effect. Eens een antidepressivum gestart is, moet de behandeling gedurende meerdere maanden worden verder gezet om recidieven te vermijden. Het is belangrijk dat het benzodiazepine volledig is afgebouwd vooraleer het antidepressivum wordt gestopt. Het stoppen van het antidepressivum moet eveneens geleidelijk gebeuren omdat ook stoppen van deze middelen dervingsverschijnselen kan uitlokken, zij het minder uitgesproken.
- **β-blokkers**, b.v. propranolol in lage dosis (b.v. 20 mg 3 maal daags), kunnen nuttig zijn voor de verlichting of controle van symptomen zoals palpaties en tremor.

Nota van de redactie

De tekst over benzodiazepines is o.a. gebaseerd op vroeger verschenen artikels in de Folia, met name “Behandeling van paniekstoornissen” (Folia Februari 1998), “Medicamenteuze behandeling van slapeloosheid” (Folia april 1999), “Medicamenteuze behandeling van gegeneraliseerde angststoornis” (Folia oktober 2001 en mei 2002), “Risico van afhankelijkheid aan zolpidem en zopiclon” (Folia december 2001). Een andere belangrijke bron voor dit artikel, vooral in het deel over angst, was *Clinical Evidence* (editie 7, 2002). Een uitgebreide literatuurlijst kan worden bekomen op aanvraag via het correspondentie-adres.

Equivalentielijst*

Met 10 mg diazepam komen overeen:

alprazolam	0,5 – 1 mg
bromazepam	4,5 – 9 mg
brotizolam	0,25 – 0,5 mg
clobazam	10 – 30 mg
clonazepam	2 mg
clorazepaat	10 – 30 mg
clotiazepam	5 – 10 mg
cloxazolam	1 – 2 mg
ethylloflazepaat	1 – 3 mg
flunitrazepam	0,5 – 2 mg
flurazepam	15 – 60 mg
ketazolam	15 – 75 mg
loprazolam	0,5 – 2 mg
lorazepam	2 – 8 mg
lormetazepam	1 – 2 mg
midazolam	7,5 – 15 mg
nitrazepam	5 – 10 mg
nordazepam	2,5 – 10 mg
oxazepam	15 – 100 mg
prazepam	30 – 60 mg
temazepam	15 – 60 mg
tetrazepam	25 – 100 mg
triazolam	0,25 – 0,50 mg

Onderverdeling volgens halfwaardetijd*

Korte halfwaardetijd: midazolam, triazolam.

Half lange halfwaardetijd: alprazolam, bromazepam, brotizolam, clotiazepam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, oxazepam, temazepam.

Lange halfwaardetijd: de andere benzodiazepines.

* Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, editie 2001