

## **NEDERLANDSE SAMENVATTING**

Benzodiazepines zijn psychotrope middelen met anxiolytische, sederende, spierverslappende en hypnotische effecten. In de praktijk worden zij voornamelijk ingezet voor de symptoombehandeling van angst en slaapstoornissen. Korte termijn effectiviteit van benzodiazepines werd in verschillende experimentele studies aangetoond. Dit effect gaat gepaard met verschillende bijwerkingen (zoals slaperigheid overdag en verminderd reactie- en concentratievermogen), het ontstaan van tolerantie en het ontwikkelen van verslaving. Daarom bevelen internationale richtlijnen aan het gebruik te beperken tot korte termijn (2-3 maanden). Desondanks houden gebruikers en voorschrijvers van benzodiazepinen zich niet altijd aan deze richtlijnen, en langdurig gebruik – vaak gedurende vele jaren - is een veel voorkomend fenomeen. Bovendien krijgen veel benzodiazepinegebruikers meerdere soorten benzodiazepines tegelijk voorgeschreven, of gebruiken zij een te hoge dosering. Het is belangrijk om het voorschrijfgedrag te baseren op de resultaten van wetenschappelijke studies. Er zijn echter nog weinig studies uitgevoerd onder langetermijngebruikers. Om die reden werd het hoofddoel van dit proefschrift de determinanten en consequenties van lange termijn benzodiazepinegebruik in kaart te brengen. Daarvoor maakte dit proefschrift gebruik van de data van de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA). NESDA is een longitudinale, prospectieve cohort studie, in welke 2981 deelnemers in de leeftijd tussen 18 en 65 worden gevolgd.

Het eerste doel van dit proefschrift was het in kaart brengen van de onafhankelijke correlaten van benzodiazepinegebruik in het algemeen en van nieuw, inadequaaf en chronisch gebruik, evenals van benzodiazepineverslaving. In het NESDA sample gebruikten 429 mensen (15.0%) benzodiazepines. Van deze groep gebruikten maar 15.2% volgens internationale behandelrichtlijnen. Deze overtreding werd meestal veroorzaakt door het overschreden van de aanbevolen duur

van gebruik (82.5%). Sommige gebruikers overschreden de aanbevolen dagelijkse dosis of gebruikten meerdere soorten benzodiazepines tegelijk. Benzodiazepinegebruik was geassocieerd met oudere leeftijd, alleenstaand zijn, werkeloosheid, behandeld worden in de tweede lijn, meer contacten met de huisarts in de laatste zes maanden, ernst van de angststoornis, depressie, comorbiditeit van angst en depressie en het gebruik van antidepressiva (hoofdstuk twee). Onafhankelijke correlaten van inadequaar benzodiazepinegebruik waren oudere leeftijd en het aantal chronische ziekten. We concludeerden dat psychisch en fysiek kwetsbare mensen een verhoogd risico op het gebruik van benzodiazepines hebben. De meest kwetsbare uit deze groep, namelijk de ouderen en de somatisch zieken, lopen het hoogste risico op inadequaar gebruik.

Tijdens de twee-jaar follow-up periode begonnen 4.9% van de niet-gebruikers vanaf nul met het gebruik van benzodiazepines (hoofdstuk drie). Dit nieuwe benzodiazepinegebruik werd voorspeld door slaapproblemen, aanhoudende angstsymptomen, behandeling in de tweede lijn en benzodiazepinegebruik in het verleden. Positieve levensgebeurtenissen tijdens de follow-up periode reduceerden de kans op het beginnen met benzodiazepines. Van de nieuwe benzodiazepinegebruikers gingen 54.2% tijdens de gehele follow-up periode door met het gebruik van benzodiazepines. Dit chronisch gebruik werd voorspeld door oudere leeftijd, ernstige angstsymptomen, en een lange duur van benzodiazepinegebruik in het verleden. Mensen die uit de tweede lijn ontslagen werden hadden een grotere kans op stoppen van het benzodiazepinegebruik. Concluderend waren slapeloosheid en angst de belangrijkste voorspellers van nieuw benzodiazepinegebruik. Hogere leeftijd en de ernst van angst waren de belangrijkste risicofactoren van chronisch gebruik.

Benzodiazepineverslaving werd door drie dimensies gemeten: (bewustzijn van het) problematisch benzodiazepinegebruik, preoccupatie met de beschikbaarheid van benzodiazepines en gebrek aan therapietrouw (hoofdstuk vier). Het problematisch gebruik werd voorspeld door

meer huisartscontacten in de afgelopen zes maanden en ernst van de slapeloosheid. Preoccupatie met de beschikbaarheid van benzodiazepines was geassocieerd met de ernst van angst, het gebruik van antidepressiva, alcoholverslaving en een hogere dagelijkse dosis benzodiazepines. Gebrek aan therapietrouw was gerelateerd aan hogere leeftijd, werkeloosheid, slapeloosheid, het gebruik van antidepressiva, en een alcoholverslaving. Omdat benzodiazepinegebruikers met slaapproblemen, antidepressivagebruik en alcoholverslaving hoge scores op twee van drie verslavingsdimensies hadden, lopen deze mensen het hoogste risico op het ontwikkelen van een benzodiazepineverslaving. Comorbide psychopathologie en verslaving aan middelen kan de levenskwaliteit van de betrokken mensen ernstig compromitteren. Daarom is het belangrijk de symptomen regelmatig te monitoren en adequaat te behandelen.

Omdat de voorschrijvende huisartsen ook invloed op (inadequaat) gebruik door hun patiënten zouden kunnen hebben, hebben we de eigenschappen en attitudes van huisartsen als mogelijke correlaten van het benzodiazepinegebruik van hun patiënten in kaart gebracht (hoofdstuk vijf). Er is maar weinig onderzoek naar dit onderwerp gedaan en in de meeste studies stonden de karakteristieken van de patiënten centraal. Het benzodiazepinegebruik en het inadequate benzodiazepinegebruik van de NESDA deelnemers verschilden niet significant tussen de verschillende huisartsen. Het benzodiazepinegebruik van de patiënten was daarnaast slechts met enkele karakteristieken van huisartsen geassocieerd. Alleen de door de huisarts waargenomen eigen onbekwaamheid om bedroefdheid van een depressie te onderscheiden was geassocieerd met minder benzodiazepinegebruik onder de patiënten. Bij huisartsen, die zich comfortabel en competent in de omgang met patiënten met psychische stoornissen voelden, kwam minder inadequate gebruik onder de onderzochte patiënten voor. Onze resultaten duiden erop dat de karakteristieken en attitudes van de huisartsen weinig invloed op het benzodiazepinegebruik van hun patiënten hadden. In plaats daarvan

blijken de karakteristieken van de patiënten veel belangrijker te zijn voor (inadequaat) gebruik van benzodiazepines.

Het tweede doel van dit proefschrift was te onderzoeken of er bewijs is voor de hypothese dat chronisch benzodiazepinegebruik de twee menselijke stresssystemen, de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as en het autonome zenuwstelsel beïnvloed. Het grootste deel van onderzoek tot nu toe over de hypothalamus-hypofyse-bijnier as was experimenteel en bekeek de korte termijn effecten van benzodiazepines op het stress hormoon cortisol (als eindproduct van de hypothalamus-hypofyse-bijnier as). Deze korte termijn studies vonden, dat de inname van benzodiazepines cortisolspiegels verlaagden. Er was echter nog weinig onderzoek naar de effecten van lange termijn benzodiazepinegebruik op de hypothalamus-hypofyse-bijnier as gedaan. In de NESDA studie hadden benzodiazepinegebruikers lagere avondcortisolspiegels vergeleken met niet-gebruikers (hoofdstuk zes). Op de andere cortisolindicatoren werden echter geen verschillen tussen benzodiazepinegebruikers en niet-gebruikers ontdekt. Omdat benzodiazepines meestal in de avond voor het naar bed gaan worden ingenomen, zouden de verlaagden avondcortisolwaarden een indicator kunnen zijn voor een tijdelijk onderdrukkend effect van de benzodiazepines op de hypothalamus-hypofyse-bijnier as.

Met betrekking tot het autonome zenuwstelsel werd voornamelijk het effect van korte termijn benzodiazepinegebruik in experimentelen studies onderzocht. In deze studies werd herhaaldelijk gevonden dat benzodiazepines de werking van het sympathische zenuwstelsel onderdrukken en de hartslagvariabiliteit verlagen. Er waren echter ook studies die tegenovergestelde effecten rapporteerden. Bovendien was het onduidelijk of benzodiazepines hun effecten op het autonome zenuwstelsel tijdens langetermijngebruik zouden blijven houden of dat er tolerantie optreedt. Vanwege deze tegenstrijdigheden, hebben wij de associatie onderzocht tussen veranderingen in benzodiazepinegebruik en autonome zenuwstelselactiviteit in een twee jaar durende prospectieve

studie. In NESDA lieten de deelnemers die tijdens de follow-up periode met benzodiazepinegebruik waren begonnen een verlaagde sympathische zenuwstelselactiviteit zien (hoofdstuk zeven). Daartegenover hadden chronische gebruikers een verhoogde sympathische zenuwstelselactiviteit. Er werden geen effecten gevonden van het benzodiazepinegebruik op de activiteit van het parasympathische zenuwstelsel. Deze bevindingen duiden erop dat kortetermijn benzodiazepinegebruik sympathische zenuwstelselactiviteit verlaagt en dat dit effect in langetermijngebruik blijft bestaan, maar kleiner wordt vanwege het ontstaan van tolerantie.

Het derde doel van dit proefschrift was de relatie tussen benzodiazepinegebruik en reactietijd te onderzoeken. De reactietijdverhogende werking van benzodiazepines tijdens kortetermijngebruik is door diverse wetenschappelijke studies aangetoond. Of deze effecten in langetermijngebruik nog steeds aanwezig zijn is echter nauwelijks onderzocht. De weinige bestaande lange termijn studies corrigeerden niet altijd voor belangrijke versturende variabelen en kwamen tot inconsistente resultaten. Daarom hebben wij de associatie tussen lange termijn benzodiazepinegebruik en reactietijd in deelnemers van de NESDA studie bekeken. We vonden langere reactietijden in chronische benzodiazepinegebruikers, die hoge doseringen gebruikten in vergelijking tot niet gebruikers. Dit verschil werd niet tussen gebruikers van lagere doseringen en niet gebruikers geconstateerd. Deze resultaten suggereren dat in hoge dosis gebruikers geen volledige tolerantie tot het effect van benzodiazepine op reactietijd ontstaat.

## **Conclusies**

In deze grote cohortstudie begonnen voornamelijk deelnemers met angst en slaapproblemen het gebruik van benzodiazepines. De meest kwetsbare deelnemers, de ouderen met chronische lichamelijke ziektes, liepen het hoogste risico op inadequaat benzodiazepinegebruik. Deelnemers met slaapproblemen en alcoholverslaving en deelnemers die antidepressiva gebruikten waren ernstiger verslaafd aan benzodiazepines.

Benzodiazepinegebruikers verschilden maar weinig van niet gebruikers op de meeste indicatoren van de stress systemen. Deze kleine effecten van benzodiazepines op de stress systemen suggereren het ontstaan van tolerantie voor het suppressieve effect van benzodiazepines op het autonome zenuwstelsel en de hypothalamus-hypofyse-bijnier as. Desondanks waren de reactietijden in langetermijngebruikers nog steeds verhoogd.

Veel chronische benzodiazepinegebruikers lijken in de aanhoudende effectiviteit van de benzodiazepines te geloven, hoewel er maar weinig empirisch bewijs voor deze bewering is. Bovendien zijn chronische gebruikers over het algemeen die mensen met de meest ernstige angst en slaapproblematiek. Daarom is het maar de vraag of benzodiazepines die over een langere termijn gebruikt worden nog steeds effectief angstsymptomen en slaapproblemen kunnen reduceren. Toekomstig onderzoek moet zich op de therapeutische effecten en bijwerkingen in langetermijngebruikers richten, zodat een duidelijke kosten/batenanalyse kan worden uitgevoerd.