



Benzodiazepinen tasten niet ons stresssysteem aan

Benzodiazepinen (BZDs), zoals diazepam, oxazepam en temazepam, behoren wereldwijd tot de meest voorgeschreven medicijnen en worden gebruikt voor de behandeling van slaapproblemen, angst en panieklachten. Ze zijn relatief veilig in het gebruik, maar hebben wel wat bijwerkingen zoals slaperigheid overdag en problemen in de motoriek. Bovendien wordt keer op keer gevonden dat BZDs op de lange duur niet effectief zijn tegen slaapproblemen en angst. Desondanks gebruiken de meeste gebruikers ze veel langer dan door richtlijnen aanbevolen. Daarom is het belangrijk om meer over de effecten van deze geneesmiddelen te weten te komen.

Benzodiazepinen versterken de werking van de belangrijkste dempende neurotransmitter op de activiteit van het centrale zenuwstelsel, het gamma-aminoboterzuur (GABA). Aangezien BZDs angstdempende en sederen-

de effecten hebben, is het te verwachten dat zij ons stresssysteem beïnvloeden. Een mogelijke hypothese is dus dat BZDs het stresssysteem remmen door hun werking op de GABA-receptoren die in de hypothalamus zitten, en daardoor angst verminderen.

Cortisol is ons 'stresshormoon' en het wordt zo genoemd omdat het in vrijwel alle stressvolle situaties wordt aangemaakt. Ook bij mensen met angst en depressie is de cortisolspiegel vaak verhoogd. Omdat BZDs de cortisol verlagen zou dat de reden kunnen zijn waarom deze middelen angst kunnen bestrijden. Studies tonen dit ook aan, maar het blijken allemaal korte studies. Een gebruik van BZDs langer dan drie maanden is niet onderzocht. Dit impliceert dat ze op lange termijn mogelijk niet meer op ons stresssysteem werkzaam zijn. Om dit te onderzoeken hebben we de cortisolspiegels onderzocht bij mensen die al lange tijd BZDs gebruiken

omdat die mensen een groot deel van de gebruikers ervan uitmaken.

Wij hebben cortisolspiegels van dagelijkse BZDs gebruikers, sporadische gebruikers en niet-gebruikers uit de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA) vergeleken. Alle NESDA deelnemers met een lifetime diagnose angst en/of depressie werden in het onderzoek meegenomen. Uiteindelijk kwamen we op een onderzoeksgroep van 1531 mensen. Door de dempende werking van BDZs mochten we verwachten dat de gebruikers ervan lagere cortisolspiegels zouden hebben dan niet-gebruikers. Eveneens mochten we verwachten dat het verschil klein zou zijn door mogelijke tolerantie van het stresssysteem bij lange termijn gebruikers.

Hoe hebben we de gegevens verzameld? Tijdens het interview hebben we alle deelnemers gevraagd om hun doosjes met medicijnen mee te nemen zodat we de naam van de benzodiazepine, dagelijks gebruikte dosis, aantal pilletjes en de frequentie konden vaststellen. Bij alle gebruikers werd ook een lijst afgenomen waarmee verslaving eraan kon worden gemeten. Omdat cortisol een sterk wisselend dag-nachtritme heeft, werd, om een goed beeld te krijgen van de cortisolspiegel, speeksel-cortisol op zeven tijdstippen van de onderzoeksdag afgenomen. Daarna moesten de deelnemers een dexamethason (een hormoon met dezelfde werking als cortisol) pilletje slikken. De volgende dag bij ontwaken werd een laatste keer een speekselmonster afgenomen. Avondcortisol geeft de basale cortisolactiviteit aan, terwijl de onderdrukking van cortisol na dexamethason inname informatie geeft over het negatieve feedbackmechanisme van het stresssysteem.

Met behulp van deze gegevens konden wij berekenen of dagelijkse gebruikers, infrequente gebruikers en niet-gebruikers verschillende cortisolspiegels hebben. Van de zeven cortisolwaarden die wij hebben getest verschilden alleen de twee avond cortisolwaarden, zowel tussen dagelijkse gebruikers en niet-gebruikers alsook tussen dagelijkse gebruikers en sporadische gebruikers. We hebben ook gekeken of de duur van benzodiazepinegebruik, de gebruikte dosis of verslaving met cortisol geassocieerd waren. Geen van deze factoren had invloed op de cortisolwaarden, hoe lang iemand ook BDZs gebruikt, hoe hoog de dosis is die iemand gebruikt en of iemand verslaafd is.

Wat verder opviel is de lange duur van het gebruik in dagelijkse en sporadische gebruikers. Terwijl richtlijnen een maximale duur van drie maanden aanbevelen gebruiken de NESDA gebruikers ze gemiddeld 24 maanden. Slechts 18% van de deelnemers waren korte termijn gebruikers (< 3 maanden gebruik). De overige 82% waren lange termijn gebruikers (> 3 maanden).

Wat kunnen wij uit deze resultaten concluderen? Met uitzondering van lagere avond cortisolwaarden in gebruikers vergeleken met niet-gebruikers, verschilden de cortisolwaarden niet tussen de groepen. Dosis, duur en afhankelijkheid waren ook niet met cortisolspiegels geassocieerd. Aangezien de gevonden effecten klein waren, hebben de significante resultaten beperkte relevantie.

Wat zouden mogelijke verklaringen voor de gevonden resultaten kunnen zijn? Om te beginnen is het mogelijk dat benzodiazepinen cortisol tijdens korte termijn gebruik remmen, maar dat bij langer termijn gebruik tolerantie voor dit cortisolremmende effect ontstaat. Eerder is alleen een effect op korte termijn gevonden en de enige studie die chronische gebruikers onderzocht vond geen verschil in cortisol spiegels tussen gebruikers en niet-gebruikers. Een alternatief is dat gebruikers voor aanvang van het gebruik hogere cortisolspiegels hadden dan niet-gebruikers, die door BZDs werden genormaliseerd zodat uiteindelijk geen verschil meer te zien was. Het zou ook kunnen dat verschillende soorten benzodiazepinen verschillend effect op het stresssysteem hebben en dat het gelijktijdig onderzoeken van deze verschillende types het effect uitdoven. Ook gebruikten verschillende studies hogere dosis dan wij in NESDA (12 versus 6 mg). Het zou kunnen dat een lagere dosis minder effect op het stresssysteem heeft.

Op grond van de resultaten hebben wij geconcludeerd dat lange termijn BZD gebruik niet overtuigend gepaard gaat met veranderingen van ons stresssysteem.

Leonie Manthey,
klinisch psycholoog en onderzoeker in opleiding
bij de afdeling psychiatrie van de universiteit Leiden,
doet onderzoek naar de effecten
van benzodiazepinen op cortisol.

l.manthey@lumc.nl

Leonie Manthey, Erik J Giltay, Tineke van Veen, Arie Knuistingh Neven, Sophie A Vreeburg, Brenda W J H Penninx, Frans G Zitman. *Long-term benzodiazepine use and salivary cortisol: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA).* Journal of clinical psychopharmacology (2010): 30(2):160-8.