

Richtlijnen bij het voorschrijven van benzodiazepines aan illegaledruggebruikers

Inhoud

1. Inleiding
 - 1.1. Werkingsmechanisme van benzodiazepines
 - 1.2. Farmacokinetische eigenschappen van benzodiazepines
 - 1.3. Ongewenste effecten van benzodiazepines
 - 1.4. Tolerantie, afhankelijkheid en ontwenning van benzodiazepines
 - 1.5. Verslavingspotentiëel van benzodiazepines
 - 1.6. Patronen van misbruik en afhankelijkheid van benzodiazepines
 - 1.7. Benzodiazepine gebruik bij illegaledruggebruikers
2. Doelstelling en doelpubliek
3. Methodiek
 - 3.1. Identificatie van de beschikbare evidentie
 - 3.2. Indeling en beoordeling van de beschikbare evidentie
 - 3.3. Definities
4. Aanbevelingen
 - 4.1. Uitgangsvragen
 - 4.2. Oppuntstelling
 - 4.3. De indicaties voor een behandeling met benzodiazepines bij illegaledruggebruikers
 - 4.3.1. Slaap- en angststoornissen
 - 4.3.2. Acute intoxicaties en ontwenningssyndromen
 - 4.4. Langdurig voorschrijven van benzodiazepines
 - 4.5. Ontwenning van benzodiazepines
 - 4.6. Modaliteiten van het voorschrijven van benzodiazepines
 - 4.7. De cyclopyrrolones als alternatief voor benzodiazepines
5. Referenties
6. Bijlagen
 - 6.1. Bendep-SRQ vragenlijst en handleiding
 - 6.2. Conversietabel

1. Inleiding

Benzodiazepines kwamen op de markt in de jaren zestig van de vorige eeuw. Hun waaier van effecten –sedatief/hypnotisch, anxiolytisch, anticonvulsief en spierontspannend- maakte dat ze breed konden worden ingezet. Ze werden snel de eerste keuze behandeling voor angststoornissen en insomnia. Ze vervingen de barbituraten aangezien ze veiliger, minder verslavend zijn en minder bijwerkingen vertonen.

Gedurende de jaren zeventig werden ze de meest voorgeschreven medicijnen in de wereld.

In de vroege jaren tachtig werd duidelijk dat de effectiviteit van benzodiazepines beperkt in duur is en ze toch aanleiding kunnen geven tot afhankelijkheid.

Vanaf de jaren negentig werd daarom aanbevolen benzodiazepines enkel voor beperkte duur en in bescheiden doses voor te schrijven. Desondanks blijven de benzodiazepines wereldwijd hoge toppen scheren in de ranglijsten van de meest voorgeschreven geneesmiddelen.

In de vroege jaren negentig werd duidelijk dat er ook groot probleem bestaat van benzodiazepine misbruik onder illegale druggebruikers, vooral opiaatgebruikers.

1.1 Het werkingsmechanisme van de benzodiazepines

Hoewel de benzodiazepines al in de jaren zestig van de vorige eeuw beschikbaar waren, duurde het tot in de jaren zeventig vooraleer men hun werkingsmechanisme begon te begrijpen.

In 1974 ontdekte men dat de benzodiazepines werken door het effect van GABA (gamma-aminoboterzuur) te versterken. In 1977 werd ontdekt dat benzodiazepines binden op een specifiek deel van de GABA_A-receptor in het centrale zenuwstelsel: de GABA_A-benzodiazepine receptor¹.

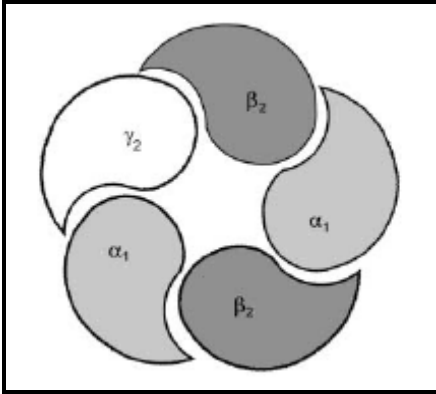
In tegenstelling tot bijvoorbeeld de barbituraten en anaesthetische steroïden oefenen de benzodiazepines geen direct effect uit op de receptor maar moduleren ze in positieve zin het effect van GABA op de receptor. Door binding van benzodiazepinen neemt de affiniteit van dit receptorcomplex voor GABA toe. Binding van GABA aan dit complex zorgt voor opening van de chloridekanalen, waardoor hyperpolarisatie van de celmembraan en vervolgens remming van de neuronen optreedt.

GABA is kwantitatief de belangrijkste inhiberende neurotransmitter van het centraal zenuwstelsel (CZS). In ongeveer 20 tot 50% van de neuronen (afhankelijk van het hersengebied) fungeert GABA als neurotransmitter. GABA controleert de staat van alertheid van het centrale zenuwstelsel. De mate van neuronale activiteit wordt bepaald door de balans tussen enerzijds opwekkende input (vooral glutamerge) en inhiberende gabanerge activiteit anderzijds. In het geval de balans doorslaat in het voordeel van GABA ontstaat er sedatie, amnesie en ataxie. Een demping van het gabanerge systeem echter leidt tot opwinding, angst rusteloosheid, insomnia en hyperactiviteit.

Er bestaan verschillende subtypes van de GABA_A-benzodiazepine receptor. Het lijkt er op dat de verschillende subtypes correleren met verschillende farmacologische effecten van de benzodiazepines. Onderzoek naar de ontwikkeling van medicijnen die specifiek inwerken op bepaalde subtypes van de benzodiazepine receptoren in volop aan de gang. De hoop is een product te ontwikkelen dat bijvoorbeeld wel de angstwerende maar niet de nevenwerkingen van benzodiazepines bezit².

Benzodiazepines bezitten kwalitatief dezelfde werkzaamheid. Allen vertonen ze in meer of mindere mate een kalmerende, slaapverwekkende, angstwerende, anticonvulsieve en spierontspannend effect en veroorzaken ze anterograde amnesie.

Mogelijke verschillen in anxiolytische, spierrelaxerende, anticonvulsieve en hypnotische eigenschappen zijn niet overtuigend aangetoond. Anxiolytische, spierrelaxerende en slaapverwekkende eigenschappen lijken in mindere mate te variëren per preparaat dan per patiënt en met de dosis³.



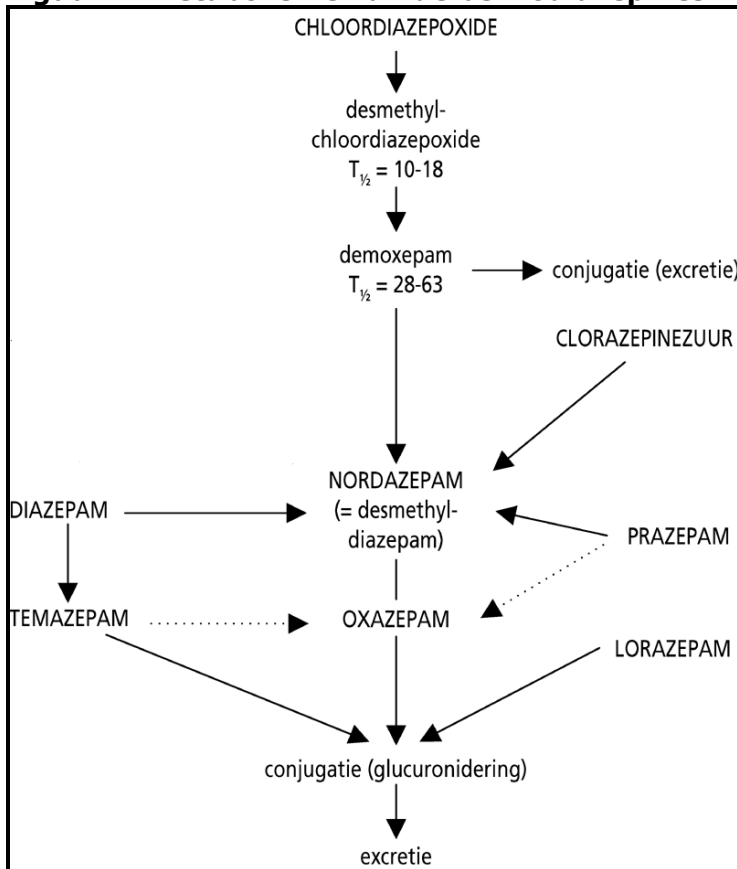
Figuur 1: Schematische voorstelling van de GABA_A-receptor die bestaat uit 5 subunits. De α -subunit bevat de benzodiazepine receptor

1.2 Farmacokinetische eigenschappen van de benzodiazepines

Hoewel de verschillende benzodiazepines een vrij gelijkaardig farmacodynamisch profiel vertonen, bestaan er toch verschillen voor wat betreft de farmacokinetische eigenschappen van de verschillende substanties. Deze verschillen zijn geassocieerd met snelheid van absorptie, de snelheid van metabolisatie en het al dan niet vormen van actieve metabolieten.

Benzodiazepinen worden via glucuronidering of via oxidatief metabolisme omgezet. In het eerste geval worden geen actieve metabolieten gevormd. Dit geldt voor alprazolam, lorazepam, lormetazepam, nitrazepam, oxazepam en temazepam. Bij eliminatie via het oxidatief metabolisme worden actieve metabolieten gevormd, die vervolgens door conjugatie met glucuronzuur geïnactiverend worden.

Figuur 2: Metabolisme van de benzodiazepines



Klassiek worden op basis van de farmacokinetische eigenschappen 3 klassen van benzodiazepines onderscheiden (zie tabel 1):

- o De kortwerkende middelen met een eliminatie halfwaardetijd van minder dan 5 uren, bijvoorbeeld triazolam

- De halflang werkende middelen met een eliminatie halfwaardetijd van 5 tot 24 uren, bijvoorbeeld alprazolam
- Lang werkende middelen met een eliminatie halfwaardetijd van meer dan 24 uren (vooral via vorming van actieve metabolieten), bijvoorbeeld diazepam

Tabel 1: Verdeling van de benzodiazepines volgens werkingsduur

Therapeutische klasse	Actief bestanddeel
Benzodiazepines met korte werkingsduur	Brodizolam
	Midazolam
	Triazolam
Benzodiazepines met intermediaire werkingsduur	Alprazolaam
	Clotiazepam
	Loprazolam
	Lormetazepam
	Oxazepam
	Temazepam
Benzodiazepines met lange werkingsduur	Bromazepam
	Chloordiazepoxide
	Clobazam
	Clonazepam
	Clorazepaat
	Cloxazolam
	Diazepam
	Flunitrazepam
	Flurazepam
	Ketazolam
	Loflazepaat
	Nitrazepam
	Nordazepam
	Prazepam
Tetraazepam	

Voor slaapstoornissen worden eerder benzodiazepines met intermediaire werkingsduur voorgeschreven en voor angststoornissen eerder benzodiazepines met lange werkingsduur.

Het is van belang te noteren dat de duur van werking niet alleen worden bepaald door de farmacokinetische eigenschappen van het specifieke benzodiazepine maar ook door de hoogte van dosering. Hierbij moet worden opgemerkt dat de relatie tussen eliminatiehalfwaardetijd en werkingsduur complex is. Zo zal een produkt met een relatief langere eliminatie halfwaarde tijd mits toegediend in lagere dosering in het algemeen geen nawerkingen geven de volgende dag. Aan de andere kant kan dat wel het geval zijn indien een product met een relatief korte eliminatie halfwaarde tijd in dubbele dosering wordt toegediend. Alles hangt af van de duur nodig

opdat de plasmaconcentratie daalt tot onder de effectieve minimale concentratie.

Tenslotte dient vermeld dat er sterke individuele verschillen bestaan met betrekking tot gevoeligheid voor de effecten van benzodiazepines.

1.3 Ongewenste effecten van benzodiazepines

De benzodiazepines vertonen een *minimale toxiciteit*. Zelfs in het geval van extreem hoge doseringen zijn ze zelden lethaal, met uitzondering van flunitrazepam dat een hele grote affiniteit vertoont voor de GABA_A-benzodiazepinereceptor (naar schatting 10 maal hoger dan diazepam). In combinatie met andere psychotrope stoffen zoals alcohol en opiaten zijn intoxicaties wel mogelijk. Benzodiazepines zijn naar schatting betrokken in 30 tot 40 % van alle gevallen van zelfintoxicatie. Na overdosering kan flumazenil nuttig zijn als antidotum en vooral als diagnosticum, waarbij men er op bedacht moet zijn dat de halfwaardetijd van flumazenil ($T_{1/2}$ = ca. 1 uur) veel korter is dan die van de meeste benzodiazepinen. Bij epilepsiepatiënten die benzodiazepinen gebruiken kan toediening van flumazenil epilepsie-aanvallen veroorzaken.

Uit talrijke onderzoeken (vooral bij vrijwilligers) blijkt, dat benzodiazepine-agonisten vaak de *alertheid en motorische vaardigheid ongunstig beïnvloeden* gedurende de dag volgend op de nacht waarvoor het middel werd genomen; ook de rijvaardigheid kan daardoor nadelig worden beïnvloed. Niettegenstaande de testresultaten zijn proefpersonen er vaak (subjectief) van overtuigd normaal te hebben gefunctioneerd. In de eerste weken van benzodiazepinegebruik bestaat er volgens epidemiologisch onderzoek zes- tot tienmaal meer kans op een verkeersongeval. De invloed op het rijgedrag is afhankelijk van de gebruikte dosis en het tijdstip van inname.

Anterograde amnesie (het niet kunnen opnemen van nieuwe informatie) kan al bij therapeutische doseringen optreden. Het risico hiervan neemt toe bij hoge doseringen. De amnesie treedt meestal enkele uren na inname op. Om daarvan geen last te hebben, wordt aangeraden te zorgen voor een ononderbroken nachtrust van zeven à acht uur na inname van het slaapmiddel. De amnesie kan gepaard gaan met onaangepast gedrag. Dit onvermogen om nieuwe gebeurtenissen te onthouden kan leiden tot zogenaamde black-outs, periodes na inname van de benzodiazepines waar de patiënt zich niets meer van herinnert. Gedurende deze black-out periodes verricht de patiënt vaak complexe dagelijkse activiteiten en gedraagt hij of zij zich min of meer normaal. Soms gaan deze periodes gepaard met ontremd gedrag en maakt de patiënt zich schuldig aan bijvoorbeeld winkeldiefstal, gedrag dat hij/zij normaal niet stelt. Dergelijke black-outs komen voor zowel bij patiënten die niet gewend zijn benzodiazepines te nemen of bij chronische gebruikers⁴.

Vele studies hebben aangetoond dat chronisch gebruik van benzodiazepines kan leiden tot *cognitieve achteruitgang*. Specifieke aspecten van verminderd cognitief functioneren die in verband werden gebracht met chronisch gebruik van benzodiazepines zijn verminderde psychomotorische, visueel-spatiale en visueel-motorische vaardigheden, snelheid van informatie verwerking, verbaal leren, IQ en concentratie⁵. Het is niet duidelijk of deze achteruitgang van de cognitieve vaardigheden reversibel is na ontwenning van benzodiazepines⁶. Eén studie toonde aan dat zelfs 4- 6 jaar na ontwenning het herstel onvolledig was⁷. Het betrof echter patiënten die benzodiazepines in hoge doses misbruikten. Voor personen die benzodiazepines lange tijd in therapeutische doses namen, zijn er geen gecontroleerde studies beschikbaar met een follow-up periode langer dan 6 maanden. Klinische observaties suggereren echter dat het herstel traag verloopt over 12 maanden of langer⁸.

Het voorkomen van *paradoxe reacties* bij gebruik van benzodiazepines is reeds lang bekend. Paradoxe reactie die werden beschreven zijn depressie met of zonder suïcidale neigingen, fobieën, agressie en gewelddadig gedrag, hallucinaties en wanen⁹⁻¹⁶. De incidentie van paradoxe reacties wordt geschat tussen 0,1 en 5% en komt voor bij kort gebruik van benzodiazepines.

1.4 Tolerantie, afhankelijkheid en ontwenning van benzodiazepines

Tolerantie

Tolerantie ontwikkelt zich ten aanzien van alle effecten van de benzodiazepines, maar de snelheid waarmee en de mate waarin dit gebeurt verschilt. Zo treedt tolerantie ten aanzien van de hypnotische effecten van benzodiazepines reeds na enkele weken regelmatig gebruik op⁴. Ook tolerantie ten opzichte van het anticonvulsieve effect treedt vrij snel op en maakt benzodiazepines daarom ongeschikt als lange-termijn medicatie voor epilepsie. Tolerantie ten aanzien van het anxiolytisch effect ontwikkelt zich trager maar het lijkt er op dat de benzodiazepines na 4 maanden van regelmatig gebruik niet langer effectief zijn⁸. Klinische observaties suggereren zelfs dat lange-termijn gebruik van benzodiazepines de angstoornissen zelfs kan verergeren.

Tolerantie is niet altijd volledig en chronische gebruikers menen vaak dat de benzodiazepines nog wel werkzaam zijn. Dit kan evenwel eerder te wijten zijn aan het feit dat ze ontwenningverschijnselen onderdrukken¹⁷. Gebruikers van zeer hoge doses benzodiazepines (equivalenten van 1000 mg diazepam of meer) zijn vaak in staat hun normale dagelijkse activiteiten uit te voeren en toch te last te hebben van angst en insomnia.

Complete tolerantie ten opzichte van de amnestische effecten lijkt echter niet op te treden¹⁸.

Afhankelijkheid, abstinentiesyndroom en rebound-verschijnselen

Het gebruik van benzodiazepines kan leiden tot afhankelijkheid van deze middelen. Dit risico neemt toe bij hogere doseringen, een langere gebruiksduur, de aanwezigheid van een persoonlijkheidsstoornis en indien sprake is van alcohol- of drugmisbruik in de anamnese.

Als afhankelijkheid is ontstaan, gaat staken gepaard met abstinentieverschijnselen met een eigen symptomatologie. De symptomen kunnen bestaan uit angst, hoofd- en spierpijn, slapeloosheid, rusteloosheid en geïrriteerdheid. In ernstige gevallen kunnen optreden: de-realisatie, verwardheid, hallucinaties, insulten en overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking. Verraderlijk is dat geen van deze symptomen specifiek zijn voor een benzodiazepine ontwenning en vele ook karakteristiek zijn voor een angststoornis. Toch zijn er een aantal die minder typisch zijn voor een angststoornis dan wel voor een benzodiazepine ontwenningssyndroom.

Symptomen van een acuut benzodiazepine ontwenningssyndroom

Symptomen typisch voor angststoornissen	Symptomen minder typisch voor angststoornissen en relatief specifiek voor een benzodiazepine abstinentiesyndroom
Angst, paniekaanvallen en agorafobie Insomnia, nachtmerries Depressie, dysforie Prikkelbaarheid, ongedurigheid, rusteloosheid Duizeligheid, licht gevoel in hoofd Geheugen- en concentratiestoornissen	Perceptiestoornissen De-realisatie, depersonalisatie Hallucinaties Distortie van lichaamselfbeeld Kriebelingen Verdoofdheid, veranderde gewaarwording
Slaptegevoel Tremor Spierpijn, stijfheid Zweten, nachtelijk zweten Palpitaties	Sensorische hypergevoeligheid (voor licht, geluid, smaak en geur) Spiertrekkingen, tics Tinnitus Psychotische symptomen Confusie, delirium Toevallen (meestal bij plots stoppen van hoge doses benzodiazepines)

De exacte frequentie van optreden van een benzodiazepine ontwenningssyndroom is onbekend. Vele patiënten slagen er zonder veel problemen in hun benzodiazepine gebruik te staken. In een eerste lijn setting wordt de incidentie van een abstinentiesyndroom geschat op 30%, in geselecteerde populaties doorgestuurd naar de tweede lijn voor gespecialiseerde zorg echter kan de incidentie oplopen tot 100%.

Bij benzodiazepines met een korte halfwaardetijd is de kans op de ontwikkeling van een ontwenningssyndroom groter dan bij middelen met een langere halfwaardetijd.

Over de duur van het abstinentiesyndroom bestaat ook veel onduidelijkheid. Meestal wordt de duur van de "farmacologische" ontwenning geschat op 5 tot 28 dagen met een piek ongeveer 2 weken na het stopzetten van de benzodiazepines. Dit is waarschijnlijk een onderschatting van de realiteit. De meeste studies bestrijken namelijk slechts een periode van 4 tot 8 weken follow-up na staken van de benzodiazepines. Bovendien kent elke studie zijn drop-outs om onbekende redenen. Het is aannemelijk dat een belangrijke proportie onder hen de studie onderbreekt omwille van het voortduren van de ontwenningverschijnselen. Verder is het zo dat angsten die langer aanhouden dan 28 dagen na ontwenning vaak worden beschouwd als een rebound verschijnsel.

Het verlengd abstinentiesyndroom

Het acute ontwenningssyndroom kan overgaan in het zogenaamde verlengde abstinentiesyndroom¹⁹. In deze fase verminderen de symptomen geleidelijk en verloopt de symptomatologie vaak volgens een golfpatroon waarin betrekkelijk goede periodes afgewisseld worden met periodes waarin de symptomen weer meer de kop opsteken. Symptomen die vaak geassocieerd worden met het verlengd abstinentiesyndroom zijn angst, slapeloosheid, depressie, sensorische en motorische afwijkingen en gastro-intestinale klachten.

Symptomen van een verlengd abstinentiesyndroom en hun verloop

Symptomen	Verloop
Angst	Geleidelijke vermindering over een jaar
Slapeloosheid	Geleidelijke vermindering over een periode van 6 tot 12 maanden
Depressie	Enkele maanden, reageert goed op antidepressiva
Perceptuele symptomen: kriebelingen, paresthesieën, tinnitus	Geleidelijke vermindering over een jaar; kunnen uitzonderlijk permanent zijn
Motorische symptomen: spierpijnen, slaptetevoel, krampen, tremor, tics, spertrekkingen	Geleidelijke vermindering over een jaar; kunnen uitzonderlijk permanent zijn
Gastro-intestinale symptomen	Geleidelijke vermindering over een jaar; kunnen uitzonderlijk permanent zijn

Rebound

Elk middel dat chronisch wordt toegediend leidt tot een aantal homeostatische reacties die tot doel hebben het herstellen van de normale functies ondanks de blijvende aanwezigheid van het medicijn. Voor wat betreft de benzodiazepines treden er bij chronisch gebruik veranderingen op ter hoogte van de GABA receptoren met als resultaat onder andere aan een verminderde gevoeligheid voor GABA. Deze receptorveranderingen liggen aan de basis van de dervings- en rebound-verschijnselen die kunnen optreden bij het plots staken van benzodiazepines.

Rebound wordt gedefinieerd als het terugkeren in versterkte vorm van de klachten van angst en/of slapeloosheid aanwezig voor de benzodiazepines werden opgestart. Hoe vaak rebound optreedt, is niet exact geweten maar de incidentie zou tussen 15 en 30 % liggen.

Hoe langduriger het gebruik, hoe meer kans er is op deze verschijnselen. Verder wordt deze kans mede bepaald door de dosering, de snelheid waarmee de toediening wordt gestaakt en de eliminatiehalfwaardetijd van het gebruikte middel. Ook is er meer kans op rebound-effecten bij kortwerkende slaapmiddelen. Het plots staken van ultrakortwerkende benzodiazepines kan zelfs na een relatief korte

behandeling van één week al gepaard gaan met reboundverschijnselen.

1.5 Verslavingspotentiële van benzodiazepines

Voor de meeste potentieel verslavende drugs werd een zogenaamd belonend of positief bekrachtigend effect aangetoond zowel bij dieren als bij mensen. Men spreekt van een belonend effect indien een drug de eigenschap bezit om een gedragspatroon te initiëren waarbij het gebruik van de drug wordt gecontinueerd. Het positief bekrachtigende of belonende effect van roesmiddelen wordt meestal onderzocht door middel van zogenaamde zelftoediening studies. Zelftoediening studies zijn studies die toelaten in een experimentele context drugzoekend gedrag en druginname te observeren beide karakteristiek voor een drugverslaving.

Let wel een drug kan een bekrachtigend effect hebben en geconsumeerd worden zonder dat er meteen sprake is van verslaving. Een voorbeeld daarvan is sociaal drinken. Voor de meeste mensen heeft alcohol een positief bekrachtigend effect waardoor sociaal drinken een zich herhalend patroon wordt. Bij de meeste mensen spelen er echter factoren die zorgen dat het drinkgedrag niet compulsief, oncontroleerbaar of verslavend wordt.

Vele studies wijzen uit dat de belangrijkste determinant voor een belonend effect van benzodiazepines de voorgeschiedenis van het subject is. Bij mensen met een voorgeschiedenis van drugmisbruik en/of drugverslaving (alcohol en illegale drugs) blijken benzodiazepines inderdaad onveranderlijk een bekrachtigend effect te hebben. Het belonend effect van alprazolam, diazepam, oxazepam en triazolam werd in deze populatie aangetoond^{20-25; 25-34}.

Verder blijkt dat hogere doses benzodiazepines gewoonlijk gepaard gaan met een groter belonend effect.

De resultaten van studies betreffende het belonend effect van benzodiazepines bij mensen zonder een geschiedenis van drugmisbruik zijn minder consistent^{35; 36}. Een belonend effect van benzodiazepines werd enkel in sommige studies aangetoond voor bepaalde subpopulaties zoals mensen met een matig drinkgedrag, mensen die recreatief drugs gebruiken en mensen met insomnia en angststoornissen²⁸. In de meeste studies bij mensen zonder geschiedenis van drugmisbruik en/of verslaving, maar dus niet in alle studies, lag de keuze voor het benzodiazepines significant lager dan de keuze voor het placebo. Bij mensen zonder een geschiedenis van drugmisbruik lijken benzodiazepines dus eerder negatief bekrachtigend te werken. Dit wordt nog eens bevestigd door het feit dat amfetamines in deze populatie onder dezelfde experimentele omstandigheden wel een positief bekrachtigend effect vertoonden.

Algemeen wordt aangenomen dat het belonend effect van een middel deels wordt gedetermineerd door de snelheid van optreden van effecten van het product³⁵.

Uit verscheidene studies blijkt er ook een verband te bestaan tussen de effectiviteit van het positief bekrachtigend effect van een BZD en de snelheid waarmee het middel begint te werken na orale inname. Zo blijkt diazepam een sterker belonend effect te hebben dan bijvoorbeeld oxazepam en flunitrazepam een groter belonend effect dan triazolam. Evenzo blijkt dat diazepam toegediend via intraveneuze weg een sterker positief bekrachtigend effect heeft dan diazepam toegediend via orale weg³⁷.

Het positief bekrachtigend effect van benzodiazepines blijkt intermediair te zijn. Het is lager dan voor de barbituraten en stimulantia maar ligt hoger dan bijvoorbeeld voor buspirone, pentobarbital en chlorpramazine³⁵.

Er bestaat nog onduidelijkheid over de rol van fysieke afhankelijkheid aan benzodiazepines in het positief bekrachtigend effect van benzodiazepines. Uit de beperkte studies uitgevoerd bij dieren die er bestaan, lijkt fysieke afhankelijkheid of ontwenning het positief bekrachtigend effect van benzodiazepines niet te verhogen. Vooralnog zijn dergelijke studies voor mensen nauwelijks beschikbaar. Eén studie toonde dat vergeleken met een groep van therapeutische gebruikers van benzodiazepines die gradueel werden afgebouwd, zelftoediening van niet toegelaten benzodiazepines hoger lag in de groep bij wie de benzodiazepines plots werden gestopt³⁸.

1.6 Patronen van misbruik en afhankelijkheid van benzodiazepines

Zoals uit voorgaande hoofdstuk duidelijk werd zijn de benzodiazepines potentieel lichamelijke en psychisch verslavende substanties. De afhankelijkheid kan zich ontwikkelen weken tot maanden na regelmatig gebruik. Er kunnen drie overlappende types van afhankelijkheid worden onderscheiden³⁹.

Afhankelijkheid van therapeutische doses

De grootste groep bestaat uit mensen die onbedoeld afhankelijk geworden zijn van therapeutische doses benzodiazepines na regelmatig gebruik van benzodiazepines gedurende maanden of jaren. De grootte van de populatie die voor langere tijd benzodiazepines gebruiken wordt geschat op 500 000 tot 1 miljoen in de UK en 4 miljoen in de US. In België zou één op tien personen langdurig benzodiazepines nemen.

Naar schatting is ongeveer 50% van deze langdurige gebruikers als afhankelijk van benzodiazepines te beschouwen.

Een grote groep van de langdurige gebruikers bestaat uit oudere vrouwen die sinds jaren benzodiazepines als hypnoticum nemen. Een ander niet onbelangrijk deel bestaat uit psychiatrische patiënten, mensen en mensen die vertoeven in ouderlingentehuizen.

Afhankelijkheid van voorgeschreven hoge doses

Een minderheid van de patiënten die starten met benzodiazepines op voorschrift begint in de loop van de tijd hogere en hogere doses "nodig" te hebben. In het begin kunnen zij hun arts ervan overtuigen de omvang van hun voorschriften op te drijven. Maar eenmaal ze bij hun voorschrijver een plafond bereikt hebben, contacteren ze meerdere dokters of ziekenhuizen om aan auto-medicatie te doen.

Recreatieve gebruik van benzodiazepines

Recreatieve gebruik van benzodiazepines is een groeiend probleem. De grootte van deze populatie is onbekend. Men schat dat in de westerse wereld 3 à 4 personen op duizend recreatieve benzodiazepines neemt. Benzodiazepines vormen vaak een onderdeel van polydruggebruik. Mensen die gedurende alcoholontwenningkuren benzodiazepines toegediend kregen, worden soms afhankelijk van benzodiazepines en kunnen onwettig verkregen benzodiazepines misbruiken en ook opnieuw in alcoholisme vervallen. Occasioneel worden hoge doses benzodiazepines op zich alleen gebruikt om "high" te worden. Meestal worden de tabletten oraal ingenomen, vaak in doses die veel hoger zijn dan de therapeutische dosis (bv 100 mg diazepam of equivalent dagelijks). Sommige gebruikers spuiten ook benzodiazepines intraveneus in. Deze gebruikers van hoge doses

ontwikkelen een zeer hoge graad van tolerantie voor benzodiazepines; en hoewel ze de drugs intermitterend gebruiken, worden sommigen onder hen afhankelijk.

De huidige populatie van recreatieve gebruikers mag dan relatief klein zijn, misschien 1/10 van de populatie van langdurige gebruikers van therapeutische doses; maar zal toch wel honderden of duizenden personen bedragen in de VS en West-Europa. Deze populatie lijkt ook toe te nemen. Bronnen voor illegale gebruikers zijn vervalste voorschriften, diefstal uit apotheken en ziekenhuizen en illegale import.

In het volgende hoofdstuk zal dieper worden ingegaan op het benzodiazepine gebruik specifiek bij illegale druggebruikers.

1.7 Benzodiazepines bij druggebruikers

Uit de literatuur blijkt dat benzodiazepine gebruik door druggebruikers algemeen een ernstig probleem vormt. Sommige studies tonen prevalenties van 90 % of hoger voor wat betreft het gebruik van benzodiazepines in het afgelopen jaar onder druggebruikers⁴⁰. Het dient wel opgemerkt te worden dat de prevalenties zeer sterk verschillen van studie tot studie⁴¹⁻⁴⁷.

De prevalentie van benzodiazepine afhankelijkheid onder gebruikers is niet gekend maar wordt geschat op 15-44%.

Zowel gebruikers van stimulantia als opiaatgebruikers consumeren vaak ook benzodiazepines. Het probleem lijkt echter vooral erg uitgesproken bij personen in een methadonprogramma.

Redenen die worden opgegeven voor het consumeren van benzodiazepines zijn:

- Omwille van het roesopwekkend effect van het benzodiazepine zelf
- Als remedie tegen insomnie
- Om ontweningsverschijnselen van opiaten te onderdrukken
- Om de effecten van stimulantia te verminderen
- Ze zijn goedkoop en gemakkelijk verkrijgbaar
- Om het effect van opiaten te versterken
- Om om te gaan met emotionele problemen

Het blijkt uit de literatuur dat druggebruikers met problematisch gebruik van benzodiazepines sociaal en psychologisch meer beperkingen ervaren en moeilijker te behandelen zijn dan andere⁴⁵. Ze zijn ook vaker werkloos, hebben hun school niet afgemaakt, zijn vaker verzeild in prostitutie en hebben vaker een gevangenisstraf gehad dan andere druggebruikers. Verder blijken cliënten van een methadonprogramma die benzodiazepines gebruiken meer depressie, angst, globale psychopathologie te ervaren en hebben ze al meer consultaties gehad bij een psychiater dan andere cliënten. Hun gezondheid en sociaal functioneren is slechter dan die van andere cliënten. Het is echter nog niet duidelijk of die psychosociale moeilijkheden eerder het resultaat of de oorzaak zijn van het benzodiazepine gebruik.

Specifiek voor illegale druggebruikers is dat ze de benzodiazepines vaak injecteren. Volgens de literatuur heeft tussen 20 en 50% van de injecterende druggebruikers ooit benzodiazepines ingespoten. Meestal worden preparaten geïnjecteerd die daarvoor niet geschikt zijn (bijvoorbeeld geplette tabletten). Dit gebeurt niet zonder enig risico; Schade aan de venen en omliggende weefsels onder de vorm van

bijvoorbeeld trombose of abcessen, is dan ook een frequent voorkomende complicatie.

Buiten de klassieke nevenwerkingen van benzodiazepines beschreven in hoofdstuk 1.3, blijkt de consumptie van benzodiazepines voor gebruikers van illegale drugs gepaard te gaan met een aantal extra risico's in het bijzonder een verhoogd risico op overdoses en een verhoogd risico op infectieziekten.

Overdoses zijn een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij illegale druggebruikers vooral injecterende druggebruikers. In vele landen zijn overdoses de belangrijkste doodsoorzaak onder druggebruikers⁴⁸. Ongeveer een derde van de druggebruikers heeft ooit een overdosis meegemaakt. In klinische settings ligt dit getal zelfs nog hoger. In Sydney, Australië bleek twee derde van de heroïne gebruikers in behandeling ooit een overdosis te hebben doorgemaakt.⁴⁹ Risicofactoren voor een overdosis zijn verminderde tolerantie, suïcideneigingen en injecterend gebruik. De belangrijkste risicofactor is echter poly-druggebruik. Benzodiazepines worden naast alcohol het vaakst aangetroffen in het geval van opiaat-gerelateerde overdoses⁵⁰. Het is duidelijk aangetoond dat voor opiaat gebruikers gelijktijdig gebruik van benzodiazepines de kans op een fatale zowel als niet-fatale overdosis sterk verhoogt. De aard van deze relatie is echter nog niet duidelijk. De vraag is of het verhoogde risico het gevolg is van een farmacologische interactie tussen opiaten en benzodiazepines of dat benzodiazepine gebruikers meer risico's nemen bij het gebruik (zoals bijvoorbeeld minder zorgvuldig doseren of alleen gebruiken).

Uit de literatuur blijkt ook dat er een correlatie bestaat bij injecterende druggebruikers tussen het gebruiken van benzodiazepines enerzijds en druggerelateerd risicogedrag anderzijds⁵¹.

Injecterende druggebruikers die benzodiazepines gebruiken delen vaker en met meer mensen hun naalden dan andere injecterende druggebruikers⁴². Ze injecteren frequenter en gebruiken meer verschillende soorten drugs. Dergelijk gedrag verhoogt de kans op besmetting met infectieziekten zoals hepatitis B, C en HIV⁵².

2) Doelstelling en doelpubliek

Deze richtlijnen zijn gericht naar medici, meer bepaald huisartsen, psychiaters en verslavingsartsen werkzaam binnen ambulante en/of residentiële settings, die in hun praktijk te maken hebben met de behandeling van personen met een verslaving aan illegale drugs. Deze richtlijnen willen een nuttige en praktische leidraad bieden bij het voorschrijven van benzodiazepines en de aanpak van benzodiazepine misbruik/afhankelijkheid bij mensen met een verslaving aan één of meerdere illegale drugs.

Daarnaast beoogt dit document een overzicht te geven van de beschikbare evidentie met betrekking tot aanpak van benzodiazepine misbruik/afhankelijkheid bij gebruikers van illegale drugs en vooral de hiaten te identificeren die er bestaan met betrekking tot dit onderwerp.

3) Methodiek

Deze richtlijnen werden zo veel mogelijk ontwikkeld op basis van een systematisch overzicht van de literatuur. Wanneer evidentie ontbrak, werd naar een consensus gezocht van de opinies van de experts op het terrein.

In principe werd de methodologie gevolgd van de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) gevolgd (see <http://www.show.scot.nhs.uk/sign/home.htm>).

Het formuleren van uitgangsvragen en het literatuuronderzoek gebeurde door een kleine groep en deze werden voorgesteld tijdens een eerste consensusmeeting aan experts op het terrein. In een tweede deel van deze vergadering werden die onderwerpen geïdentificeerd waarvoor geen of weinig onderbouwd wetenschappelijk onderzoek werd gevonden.

Een tweede meeting werd belegd met experts op het terrein om de discussie aan te gaan over deze punten en tot een consensus hierover te komen.

De draftversie van deze tekst werd via E-mail naar alle deelnemers gestuurd en feedback werd zoveel mogelijk geïncorporeerd. De eindeverantwoordelijkheid met betrekking tot de inhoud van deze tekst ligt echter bij de auteurs.

a) Literatuuroverzicht

Deze richtlijnen zijn waar mogelijk gebaseerd op evidence-based richtlijnen en studies waaronder meta-analyses, systematische literatuuronderzoeken en gerandomiseerde klinische studies. Indien voor bepaalde onderwerpen dergelijke publicaties niet beschikbaar waren, werd ook observationeel onderzoek geëvalueerd.

De studies die gebruikt werden bij het formuleren van de aanbevelingen werden onderverdeeld in functie van de studieopzet en kwaliteit van de studie. Vervolgens werden de op basis van deze studies geformuleerde aanbevelingen een beoordeling toegekend in functie van de kwaliteit van de evidentie waarop ze gestoeld zijn. Hiervoor werd gebruik gemaakt van het SIGN-grading system (tabel 1)

Tabel 1: Sign grading systeem

Niveau van evidentie

1++	Hoog kwalitatieve meta-analyses, systematisch literatuuronderzoeken en RCTs of RCTs met een zeer geringe kans op bias
1+	Goed uitgevoerde meta-analyses, literatuuronderzoeken en RCTs of RCT met een geringe kans op bias
1	Meta-analyses, systematische literatuuronderzoeken of RCTs en RCTs met een hoog risico op bias
2++	Hoog kwalitatieve systematische literatuuronderzoeken van case-control of cohort studies of hoog kwalitatieve case-control of cohort studies met een zeer gering risico op confounding en bias en met hoge waarschijnlijkheid op een causale relatie
2+	Goed uitgevoerde case-control of cohort studies met een gering risico op confounding en bias en met middelmatige waarschijnlijkheid op een causale relatie
2	Case-control of cohort studies met een hoog risico op confounding en bias en met lage waarschijnlijkheid op een causale relatie
3	Niet analytische studies, case reports, case series
4	Opinie van deskundige

Niveau van aanbeveling

A	Tenminste 1 meta-analyse, systematisch literatuuronderzoek of RCT gequoteerd als 1++ direct toepasbaar op de doelpopulatie of een systematisch literatuuronderzoek van RCTs of een aantal RCTs die hoofdzakelijk bestaan uit studies gequoteerd als 1+ die direct toepasbaar zijn op de doelpopulatie en consistente resultaten vertonen
B	Een aantal studies inclusief studies gequoteerd als 2++ die direct toepasbaar zijn op de doelpopulatie en consistente resultaten vertonen of geëxtrapoleerde resultaten van studies gequoteerd als 1++ en 1+
C	Een aantal studies inclusief studies gequoteerd als 2+ die direct toepasbaar zijn op de doelpopulatie en consistente resultaten vertonen of geëxtrapoleerde resultaten van studies gequoteerd als 2++
D	Niveau van evidentie 3 en 4 of geëxtrapoleerd bewijs van studies gequoteerd als 2+

b) Zoekstrategie

1) Studies

Omdat snel bleek dat de literatuur betreffende benzodiazepines bij gebruikers van illegale drugs vrij beperkt is, werd geopteerd voor een breed literatuuronderzoek. Het voordeel ten opzichte van een meer verfijnde zoekstrategie is dat de kans op het missen van relevante literatuur kleiner is.

De volgende zoekstrategie werd gehanteerd: "(drug use* OR drug abuse* OR substance abuse* OR methadone*) AND benzodiazepine" voor de periode van 1987 tot en met 2007. De zoekstrategie werd beperkt in de tijd tot 1987 omdat de context en de aard van het illegaal druggebruik voor 1987 te verschillend was van de huidige situatie. Gebruik makend van de hiervoor beschreven zoekstrategie werden de volgende databanken geraadpleegd: Pubmed, Cinahl en Psychinfo.

In een eerste fase werden de abstracts van alle publicaties resulterend uit de zoekactie nagelezen om aldus de relevante studies te selecteren. De geselecteerde studies werden dan beoordeeld op hun kwaliteit en onderverdeeld in categorieën op basis van hun kwaliteit (tabel 1). Vervolgens werden evidentietabellen gemaakt waarin de gevalideerde studies werden samengevat.

2) Bestaande richtlijnen

Er werd gezocht naar bestaande richtlijnen met betrekking tot benzodiazepines bij gebruikers van illegale drugs via CEBAM met gebruik van de zoektermen "benzodiazepine" en "dependence" in de volgende bronnen:

- NHS Guidelines Finder
- National Guideline Clearinghouse
- Domus Medica
- RIZIV
- Clinical Evidence
- The Cochrane Library
- Pubmed@NIH
- BCFI repertorium
- BCFI Folia
- Micromedex

c) Definities

In deze tekst wordt de term druggebruikers gebruikt voor personen die één of meerdere psychoactieve stoffen misbruiken of er afhankelijk van zijn.

De termen misbruik en afhankelijkheid worden gedefinieerd volgens de DSM-IV (tabel).

Diagnostische criteria voor misbruik en afhankelijkheid van middelen (DSMIV)

Afhankelijkheid (tenminste 3 criteria vereist voor een DSM-IV diagnose):

- A1 Tolerantie
- A2 Onthoudingsverschijnselen
- A3 Meer gebruik dan de bedoeling was
- A4 Wens of pogingen om het gebruik te verminderen (controleverlies)
- A5 Groot deel van de tijd besteed aan het verkrijgen, gebruiken of het herstellen van de effecten
- A6 Belangrijke bezigheden opgegeven vanwege het gebruik
- A7 Middel wordt geconsumeerd ondanks gezondheidsproblemen door het middel

Misbruik (tenminste 1 criterium vereist voor een DSM-IV diagnose)

- M1 Het lukt niet meer aan de verplichtingen te voldoen door herhaaldelijk gebruik
 - M2 Gebruik in fysiek gevaarlijke situaties
 - M3 Herhaaldelijke justitiecontacten in samenhang met gebruik
 - M4 Gebruik ondanks de problemen die het geeft op sociaal of intermenselijk terrein
-

4. Aanbevelingen

4.1 Uitgangsvragen

Deze richtlijnen trachten een antwoord te bieden op de volgende uitgangsvragen:

1. Gelden de huidige aanbevelingen voor wat betreft de indicaties voor het voorschrijven van benzodiazepines ook voor mensen met een verslavingsprobleem?
2. Bestaan er indicaties voor het langdurig voorschrijven van benzodiazepines aan illegaledruggebruikers?
3. Hoe kan een benzodiazepine ontwenning best gebeuren?
4. Moet het voorschrijven en bedelen van BZD bij mensen met een verslavingsprobleem onderworpen worden aan bepaald controlerende/restrictieve maatregelen?
5. Zijn de cyclopyrrolones goede alternatieven voor benzodiazepines in geval van insomnia?

In dit hoofdstuk komen de aanbevelingen aan bod met betrekking tot elk van de bovenvermelde uitgangsvragen. Telkens zal per onderwerp een overzicht van de literatuur worden gegeven. Zoals in vorig hoofdstuk duidelijk werd gemaakt omvat literatuur zowel onderzoek als bestaande richtlijnen. Dit wordt dan gevolgd door een kader waarin de aanbevelingen worden geformuleerd. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd enerzijds op de bestaande evidentie en anderzijds op de mening van de specialisten. Het spreekt vanzelf dat hoe minder of hoe onbetrouwbaarder de beschikbare evidentie, hoe meer de aanbevelingen de mening van de experts ter zake reflecteren.

4.2 Oppuntstelling

Een grondige bio-psycho-sociale oppuntstelling is kritiek in het kader van een goed benzodiazepine beleid bij personen met een afhankelijkheidsproblematiek⁵³⁻⁵⁵.

Een diagnostische oppuntstelling moet de volgende aspecten omvatten:

- Een uitgebreide anamnese met betrekking tot:
 - het huidige druggebruik
 - druggebruik in het verleden
 - druggerelateerd risicogedrag
 - medische antecedenten
 - psychiatrische antecedenten
 - Sociaaladministratieve situatie
- Klinisch onderzoek:
 - *Medisch onderzoek* met bijzondere aandacht voor druggerelateerde medische problemen.
 - *Screening op eventuele psychiatrische aandoeningen*. Bij het vermoeden van een psychiatrische aandoening is doorverwijzing naar een psychiater aangewezen voor verdere diagnostische oppuntstelling. Indien er sprake is van psychiatrische stoornissen is het verder ook van belang te onderzoeken of deze primair zijn of het gevolg van middelengebruik.
 - *Toxicologisch urine onderzoek*

Met betrekking tot specifiek het ge- of misbruik van benzodiazepines is het belangrijk een goed inzicht te krijgen:

- Het patroon en de frequentie van het gebruik.
Neemt de patiënt therapeutische dosis op regelmatige tijdstippen, supertherapeutische doses of is er eerder sprake van "binge" gebruik?
- De redenen voor gebruik
Neemt de patiënt benzodiazepines in het kader van angststoornissen, slaapstoornissen, uit gewoonte, als reactie op externe stressfactor gelimiteerd in de tijd, om het effect van opiaten te versterken of andere?
- Misbruik of afhankelijkheid?
Volgens de DSMIV criteria kan er van afhankelijkheid gesproken worden wanneer er ontwenningssymptomen optreden bij het plots staken van de benzodiazepines. In de andere gevallen van niet therapeutisch gebruik van benzodiazepines spreekt men van misbruik.
- Geassocieerde schadelijke gevolgen

Lijdt het benzodiazepine gebruik tot verhoogd risicogedrag? Is er sprake van achteruitgang van de cognitieve functies?

In dit kader kan gebruik gemaakt worden van gestandaardiseerde vragenlijsten. In bijlage

Aanbevelingen

Het is aanbevolen elke behandeling met benzodiazepines te laten voorafgaan door een grondige diagnostische oppuntstelling (Niveau van aanbeveling D).

Het is vooral van belang een goed inzicht te verwerven in het gebruik of misbruik van benzodiazepines zowel in het heden als het verleden en de eventuele aanwezigheid van afhankelijkheid van benzodiazepines (Niveau van aanbeveling D).

4.3 De indicaties voor een kortdurende behandeling met benzodiazepines bij druggebruikers

i) Angst- en slaapstoornissen

De belangrijkste indicaties voor een behandeling met benzodiazepines zijn insomnia en angststoornissen (veralgemeende angst, PTSD, paniekstoornis en fobie). In beide gevallen zijn benzodiazepines niet de eerste keuze behandeling en dienen ze te worden voorgeschreven voor beperkte tijd.

Voor de behandeling van insomnia is het aanbevolen eerst de oorzaak op te sporen en in de mate van het mogelijke deze aan te pakken. 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^{56;57}.

Bij alle vormen van angst verdient cognitieve gedragstherapie de voorkeur. Als deze niet mogelijk blijkt of dit onvoldoende resultaat geeft, is een farmacologische aanpak aan de orde. Eerste keuze zijn de selectieve serotonine reuptake inhibitoren (SSRI's)^{58;58-60}. Benzodiazepines zijn zeer effectief voor een breed spectrum van angststoornissen maar mogen enkel overwogen worden in gevallen van therapieresistentie en dit voor een duur van maximaal enkele weken. Dit omwille van de bijwerkingen en het risico op ontstaan van afhankelijkheid. Bij zeer acute vormen van angst kan, naast cognitieve gedragstherapie, onmiddellijk een benzodiazepine – bij voorkeur een lang werkend- gestart worden maar dit gedurende hoogstens 2 tot 4 weken.

Het is bekend dat drugsmisbruik en/of afhankelijkheid vaak samengaan met psychiatrische stoornissen. Naar schatting één derde van de heroïne gebruikers kampt in zijn/haar leven met angststoornissen. Ook slaapproblemen komen frequent voor bij druggebruikers. In beide gevallen kan het gaan om een primaire aandoening of het gevolg zijn van het middelenmisbruik⁵⁶.

De meeste richtlijnen stellen dat terughoudendheid/voorzichtigheid moet gehanteerd worden bij het voorschrijven van benzodiazepines aan personen met geschiedenis van middelenmisbruik of afhankelijkheid. Deze aanbeveling is echter niet gestoeld op echte evidentie. Het lijkt er op dat deze aanbeveling meestal gestoeld is op 2 observaties:

- o Men stelt vast dat er een hoge prevalentie van benzodiazepines gebruik, misbruik en/of afhankelijkheid

bestaat onder mensen met middelenmisbruik of afhankelijkheid.

- o Het positief bekrachtigend effect van benzodiazepines werd aangetoond bij mensen met een geschiedenis van middelenmisbruik, echter niet bij mensen zonder een geschiedenis van middelenmisbruik.

Op zich lijkt dit niet voldoende reden om mensen met een geschiedenis van middelenmisbruik nooit benzodiazepines voor te schrijven. Tenminste zolang niet aangetoond kan worden dat personen met een geschiedenis van middelenmisbruik, die voor een bepaalde indicatie (bijvoorbeeld angststoornis) benzodiazepines voorgeschreven krijgen, significant vaker deze medicatie gaan misbruiken of andere negatieve effecten gaan vertonen dan mensen zonder geschiedenis van middelenmisbruik die voor dezelfde indicatie dezelfde benzodiazepines voorgeschreven krijgen.

Slechts 2 studies werd gevonden waarin dit werd getoetst. Een eerste studie door Kosten et al. bij veteranen met een posttraumatisch stresssyndroom toonde ten eerste dat benzodiazepines minder vaak werden voorgeschreven als er ook sprake was van een geschiedenis van middelenmisbruik (26% versus 45%)⁶¹. Ten tweede toonde de studie dat bij patiënten met een geschiedenis van middelenmisbruik, een behandeling met benzodiazepines niet geassocieerd was met meer middelenmisbruik of andere negatieve uitkomstmaten. Het dient wel gezegd dat de studie geen therapeutisch effect van de benzodiazepines kon tonen met betrekking tot de vermindering van angstklachten.

Een tweede door Brunette et al betrof een prospectief cohort onderzoek waarin personen met een dubbele diagnose (schizofrenie of een bipolaire stoornis gecombineerd met middelenmisbruik waaronder alcohol en illegale drugs) opgevolgd werden gedurende 6 jaar. Het gebruik van benzodiazepines werd onderzocht in relatie tot middelenmisbruik, hospitalisaties en psychiatrisch beeld⁶². Er bleken geen verschillen te bestaan met betrekking tot de uitkomstmaten tussen de groep van benzodiazepine gebruikers (43%) en de groep van niet-gebruikers. Wel bleek onder de personen die benzodiazepines kregen voorgeschreven, zich significant vaker een probleem van benzodiazepine misbruik of afhankelijkheid ontwikkelde (15%) dan onder diegenen die geen benzodiazepines voorgeschreven kregen (6%).

In geen van beide studies werd duidelijk gespecificeerd hoelang de behandeling met benzodiazepines gemiddeld duurde. Wel leken de behandelingen in de meerderheid van de gevallen langer dan 2 weken te bestrijken

Kortom deze 2 studies tonen geen verschillen bij personen met een probleem van middelenmisbruik of afhankelijkheid voor wat betreft de

uitkomstmaten. Wel lijkt het voorschrijven van benzodiazepines in deze populatie volgens 1 studie gepaard te gaan met een verhoogd risico op de ontwikkeling van een benzodiazepine misbruik of afhankelijkheid.

Aanbevelingen

Het is aanbevolen bij gebruikers van illegale drugs meer terughoudendheid/voorzichtigheid te betonen bij het overwegen van het opstarten van benzodiazepines in het kader van de behandeling van een slaap- en/of angststoornis (Niveau van aanbeveling D).

ii) ontwenning van of acute intoxicaties met producten andere dan benzodiazepines.

Het gebruik van benzodiazepines is geïndiceerd bij de behandeling van intoxicatie met en ontwenning van een beperkt aantal producten met name alcohol, de inhalantia/solventen en een aantal zogenaamde clubdrugs meer bepaald hallucinogenen en GHB.

De benzodiazepines hebben geen plaats in de ontwenning van of intoxicatie met opiaten en stimulantia.

a) Ontwenning van alcohol

Studies tonen aan dat verschillende benzodiazepines op evenwaardige wijze de tekens en symptomen van een alcoholontwenning effectief onderdrukken (niveau van evidentie 1++)⁵⁴.

Benzodiazepines worden meestal toegediend gedurende ongeveer 7 dagen. Het lijkt dat de keuze van het benzodiazepine niet kritiek is in routineomstandigheden. Benzodiazepines met een langere halfwaardetijd zijn meer effectief in het voorkomen van delirium en epilepsieaanvallen maar dit voordeel moet afgewogen worden tegenover het risico van accumulatie bij bijvoorbeeld mensen met leverfalen. De ernst van een alcoholontwenning kan sterk variëren en zo ook de dosis benzodiazepine nodig om de tekens en symptomen adequaat te onderdrukken. De benzodiazepines kunnen oraal of parenteraal worden toegediend. Afbouwen van de benzodiazepine dosis mag niet van start gaan vooraleer patiënt is gestabiliseerd of met andere woorden vooraleer er een significante verbetering is opgetreden van de tekenen en symptomen van ontwenning.

Er bestaan een aantal alternatieve minder frequent toegepaste regimes van benzodiazepines toediening voor de behandeling van alcoholontwenning⁵⁴. Een eerste alternatieve methode is de zogenaamde "front-loading" methode waarbij eerst een oplaaddosis diazepam wordt gegeven gevolgd door nieuwe doses diazepam telkens met ongeveer een interval van 90 minuten tot er een lichte sedatie wordt bereikt. De lange halfwaardetijd van diazepam dekt de ontwenningperiode en dus worden geen verdere doses benzodiazepines meer toegediend. Een tweede methode betreft de zogenaamde "symptom-triggered" therapie, waarbij dus benzodiazepines worden toegediend in functie van het optreden van ontwenningssverschijnselen. Gezien het doel van de therapie nu net het voorkomen is van tekens en symptomen van ontwenning, lijkt deze methode enigszins problematisch. Beide alternatieve methodes vereisen een meer strikte opvolging en een ervaren medisch kader.

Hoewel benzodiazepines een hoeksteen vormen in de behandeling van alcoholontwenning kennen ze wel enige beperkingen die vooral belangrijk zijn in de context van een ambulante ontwenning. Benzodiazepines in combinatie met alcohol kan leiden tot respiratoire depressie, motorische ongecoördineerdheid, coma en misbruik van de medicatie. Misbruik van de voorgeschreven benzodiazepines komt vooral voor bij polydruggebruikers.

Studies wijzen uit dat in het algemeen voor mensen met een verslavingsgeschiedenis een residentiële behandeling effectiever is dan een ambulante behandeling^{63;64} (niveau van evidentie 1++). Hoewel hierover geen specifiek onderzoek werd teruggevonden, lijkt een ambulante behandelingssetting een potentiële contra-indicatie voor benzodiazepines te vormen in het kader van een alcoholontwenning wanneer er een geschiedenis bestaat van misbruik van illegale drugs en/of benzodiazepines. In dit verband vormt carbamazepine een alternatief^{65;66} (niveau van evidentie 1++). Het is aangetoond dat carbamazepine op effectieve manier ontwenningssymptomen van alcohol onderdrukt. Het is echter niet duidelijk of het even effectief is met betrekking tot de behandeling van een delirium tremens en de preventie van toevallen⁵⁴.

Benzodiazepines hebben geen plaats in het beleid van alcohol hervalpreventie.

a) Inhalantia/solventen

De inhalantia of solventen dekken een brede lading van vluchtige producten die als gemeenschappelijk kenmerk hebben dat ze worden geïnhaled omwille van hun effect. Afhankelijkheid en ontwenning van inhalantia zijn een zeldzaam verschijnsel en er bestaat niet zoiets als een typisch ontwenningssyndroom voor alle inhalantia. Een intoxicatie van inhalantia lijkt het meest op een alcoholintoxicatie die echter slechts 15 tot 45 minuten duurt⁶⁷. Zeldzaam treedt een beeld gelijkend op een intoxicatie met sedativa met symptomen als fijne tremor, angst, insomnia, tintelingen, spierkrampen en epilepsieaanvallen. Ontwenningssverschijnselen kunnen optreden al na 3 maanden van regelmatig gebruik en duren wanneer ze optreden meestal ongeveer 2 tot 5 dagen. Toluëen ontwenning kan gepaard gaan met de ontwikkeling van een delirium tremens.

Sommige klinici gebruiken in dergelijke gevallen fenobarbital als medicamenteuze behandeling, maar de BZD lijken een volwaardig alternatief te zijn⁵⁵ (Niveau van evidentie 4).

c) Hallucinogenen

De hallucinogenen dekken een brede groep van middelen die abnormale sensorische sensaties en hallucinaties kunnen veroorzaken. Een intoxicatie met hallucinogene begint vaak met autonome effecten zoals nausea en vomitus en een milde verhoging van hartslag, lichaamstemperatuur en systolische bloeddruk. Duizeligheid en dilatatie van pupillen kunnen ook optreden. De meest prominente symptomen zijn de illusies en hallucinaties. Bij zogenaamde "bad trips" kunnen angst, paniekaanvallen, paranoia, woedeaanvallen, impulsiviteit en agressie voorkomen. Door de illusies en hallucinaties kan men menen over speciale krachten te beschikken die kunnen leiden tot ernstige ongevallen.

Ontwenningssyndromen werden niet beschreven voor de hallucinogenen wel is het mogelijk dat er restsymptomen optreden.

Bij de aanpak van een acute intoxicatie tengevolge van hallucinogenen of een zogenaamde "bad trip" volstaat meestal een kalme niet stimulerende omgeving en supervisie. Soms kan een lage dosis van een kort of middellang werkend BZD nuttig zijn om angsten te controleren en sedatie te bekomen^{55:68} (Niveau van evidentie 3).

d) Gamma-hydroxybutyraat (GHB)ontwenning

Het ontwenningssyndroom van GHB lijkt op dat bij alcohol en sedatieve hypnotica. Confusie, psychose en delirium zijnde meest uitgesproken symptomen bij een GHB ontwenning. De autonome symptomen zijn minder uitgesproken dan bij een alcoholontwenning⁶⁹.

Milde gevallen van GHB kunnen met benzodiazepines zoals en ondersteuning worden behandeld. In ernstigere gevallen zijn hoge doses benzodiazepines intraveneus of barbituraten aangewezen. Patiënten met een ernstig beeld van GHB ontwenning vertonen vaak ook tolerantie voor de sedatieve effecten van benzodiazepines⁵⁵. Daarom zijn soms zelfs hoge en frequente doses benzodiazepines ineffectief. In dat geval kan fenobarbital nuttig zijn (Niveau van evidentie 3) .

Aanbevelingen

De benzodiazepines vormen de eerste keuze farmacotherapeutische behandeling voor een alcohol ontwenning (Niveau van aanbeveling A).

In een ambulante setting zijn benzodiazepines in het kader van een alcoholontwenning niet aangewezen wanneer er sprake is van een geschiedenis van illegaal druggebruik/benzodiazepine misbruik (niveau van aanbeveling D)

In de ambulante setting kan gebruik gemaakt worden van carbamazepine als alternatief voor benzodiazepines (Niveau van aanbeveling B).

In de acute behandeling van acute intoxicaties met solventen/inhalantia, hallucinogenen en gamma-hydroxyboterzuur kunnen benzodiazepines soms aangewezen zijn (Niveau van aanbeveling D).

4.4 Het voorschrijven van benzodiazepine voor langere periode aan druggebruikers

Hoewel de indicaties voor het voorschrijven van benzodiazepines zeer beperkt zijn en steeds voor een beperkte periode van maximaal enkele weken, blijkt dat een groot aantal druggebruikers deze medicatie voor langere periodes (maanden tot jaren) krijgt voorgeschreven. Er bestaat nochtans geen enkele indicatie voor het voorschrijven van benzodiazepines voor langere duur.

In de context van verslavingsgeneeskunde ziet de voorschrijvende arts zich echter geplaatst in het spanningsveld tussen enerzijds deze zeer beperkte indicaties voor benzodiazepines en anderzijds de zeer veelvuldige en vaak dwingende vraag naar deze medicatie. Illegale druggebruikers percipiëren benzodiazepines immers als een legaal medicijn dat hen een oplossing kan bieden voor vele problemen. Ook al erkennen ze dat benzodiazepines niet het ideale coping mechanisme zijn en erkennen ze het gevaar van eventuele bijwerkingen, toch ervaren zij het gebruik van benzodiazepines in de eerste plaats vaak als een hele verbetering ten opzichte van het gebruik van illegale drugs.

Verder zien artsen zich geconfronteerd met het feit dat wanneer ze een voorschrift weigeren, de patiënten zich tot een andere arts wenden en vaak op die manier toch een voorschrift van benzodiazepines bemachtigen. Daarnaast bestaat er ook een belangrijke zwarte markt voor benzodiazepines.

Vrees voor het optreden van epilepsie bij onthouding lijkt ook vaak het voorschrijfgedrag te beïnvloeden zowel in de context van een detoxificatie behandeling als in de context van een onderhoudsbehandeling. Het is echter aangetoond dat bescheiden doses voldoende zijn om epilepsie te voorkomen (niveau van evidentie 2+). Carbamazepine lijkt zeer nuttig om de dervingverschijnselen van benzodiazepines te controleren (niveau van evidentie 2+)⁵⁴.

Aan het langdurig voorschrijven van benzodiazepines zijn er zeker een aantal nadelen verbonden:

- Er bestaat weinig of geen evidentie pro.
- Er bestaan studies die een verband hebben getoond tussen het gebruik van benzodiazepines en verhoogd druggerelateerd risicogedrag. Het dient gezegd dat dit niet noodzakelijk een causaal verband is ⁷⁰.
- Er bestaat evidentie voor een verminderd cognitief functioneren (vooral van het geheugen) als gevolg van benzodiazepines gebruik ⁷¹.

- Benzodiazepines in combinatie met andere producten waaronder methadon, heroïne en brupenorphine, worden vaak aangetoond in het kader van overdoses.
- Bovenop de voorgeschreven benzodiazepines kunnen niet-voorgeschreven benzodiazepines genomen worden; Controle hierop is tijdsrovend en kostelijk.
- Langdurig voorschrijven verhoogt de kans op ontwikkeling van afhankelijkheid en/of het optreden van een ernstig ontwenningssyndroom⁷².

De mogelijke voordelen van het langdurig voorschrijven van benzodiazepines zouden kunnen zijn:

- Het komt tegemoet aan een belangrijk probleem bij veel druggebruikers.
- Het vermijdt het optreden van een ontwenningssyndroom in geval van benzodiazepine afhankelijkheid.
- Het kan relaps in alcohol misbruik helpen vermijden voor sommige individuen.
- Het kan individuen aanmoedigen om in therapie te gaan of te blijven.
- Het kan het contact met de zwarte markt verminderen/vermijden
- Het kan symptomatisch helpen bij personen met psychische problemen en zwakke coping mechanismen.
- Er treedt tolerantie op voor alle bijwerkingen behalve voor effecten op geheugen en cognitie.
- Het kan helpen het gebruik van niet-voorgeschreven BZD te verminderen of te stoppen.

Dit is het enige punt waarover enig onderzoek bestaat. Twee kleine studies bestudeerden het effect van een benzodiazepine onderhoudsprogramma voor de behandeling van BZD afhankelijkheid bij patiënten in een MMT, waarvan 1 studie ook een controle groep (graduele afbouw van BZD) bevatte (zie evidentietabel 3). Uit deze laatste bleek dat het gebruik van niet-voorgeschreven BZD statistisch significant lager lag in de onderhoudsgroep vergeleken met de controlegroep. Beide studies echter vertonen nogal methodologische onvolmaaktheden (niveau van evidentie 2)^{73;74}.

Er bestaan een aantal studies (zie evidentietabel1) waarin het effect van benzodiazepines gebruik werd bestudeerd op verschillende aspecten van het verloop van de verslavingsbehandeling^{73;75-84}. De resultaten van deze studies zijn wisselend. Met betrekking bijvoorbeeld tot retentie in een behandelingsprogramma tonen sommige studies een positieve invloed van benzodiazepines, andere geen invloed en weer andere een negatieve invloed. Met betrekking tot injecterend risicogedrag toonde één studie een duidelijk verband tussen

consumptie van benzodiazepines en verhoogd risicogedrag. Een andere studie kon deze bevinding niet bevestigen.

Er bestaan een aantal studies waarin de evolutie van het BZD gebruik bestudeerd bij mensen die in een behandeling stappen voor hun opiatenafhankelijkheid (zie evidentietabel 2)^{47:85-93}. De meeste studies tonen een vermindering van het BZD gebruik ten opzicht van baseline. Dit zou er op kunnen wijzen dat in behandeling zijn voor een verslaving aan illegale drugs, op termijn in het algemeen ook een positieve invloed heeft op de consumptie van benzodiazepines.

Aanbevelingen

Het langdurig voorschrijven (langer dan enkele weken) en onderhoudsbehandeling van benzodiazepines aan gebruikers van illegale drugs is niet aanbevolen (Niveau van aanbeveling D).

In geval van een bestaande afhankelijkheid van benzodiazepines is een ontwenning steeds aanbevolen (Niveau van aanbeveling D).

Soms kan langdurig voorschrijven van benzodiazepines toch tijdelijk aangewezen zijn, in het geval van een bestaande geobjectiveerde benzodiazepine afhankelijkheid, om het optreden van een ontwenningssyndroom te vermijden en/of het bestaande benzodiazepine gebruik te controleren. Dit indien het behandelingsplan andere prioriteiten kent (Niveau van aanbeveling D).

Ook kunnen sommige patiënten met psychische problemen en zwakke coping mechanismen uitzonderlijk baat hebben bij een langdurige behandeling met benzodiazepines. Het betreft mensen bij wie met andere psychotrope medicatie (bijvoorbeeld antidepressiva, neuroleptica) alleen, niet het gewenste effect wordt bereikt (Niveau van aanbeveling D).

De beslissing tot het opstarten van benzodiazepines voor een langere periode moet steeds worden vooraf gegaan door een grondige diagnostische oppuntstelling, is een wel overwogen besluit en gebeurt best in overleg met een arts gespecialiseerd in verslavingsproblematiek (Niveau van aanbeveling D).

Uitkomstmaat	Resultaat	Opmerkingen
opiaten vrij op at 3 en 5 maand	meer personen opiaten vrij in groep 4	
ernst van methadon of brupenorphine ontwenningssymptomen bij BZD* gebruikende en niet BZD gebruikende patiënten	ernstigere ontwenningssymptomen in methadon+BZD groep dan in brupenorphine+BZD groep no difference between M and M+BZD no difference between B and B+BZD	
retentie op 6 maand retentie op 12 maand	Op maand 6 en 12 hogere retentie onder BZD gebruikers dan onder niet-BZD gebruikers	
opiaten gebruik dagen in behandeling aantal ingenomen doses naltrexone retentie in methadon onderhouds programma	intermittent gebruik van of BZD significant gerelateerd met meer dagen in behandeling vergeleken met geen gebruik van BZD geen relatie tussen gebruik van BZD and retentie in methadon onderhouds programma	BZD gebruik gedefinieerd als minimaal 1 positieve toxicologische test
1 jaar retentie in methadon onderhouds programma lange termijn retentie	mate van retentie rate significant hoger in niet-BZD gebruikers (univariate analyse) cumulative retentie hogere bij patiënten met urine specimens negatief voor BZD op jaar 1 (enkel in univariate analyse, niet in COX analyse)) drop out gelijk onder BZD gebruikers and niet-BZD gebruikers	baseline BZD gebruik was geen voorspeller voor lange-termijn retentie
mate van retentie	BZD gebruik zonder geassocieerd amfetamine of cocaine gebruik significant geassocieerd met verhoogde retentie BZD + amfetamine gebruik significant geassocieerd met verminderde retentie	BZD gebruik gedefinieerd als minimaal 1 positieve toxicologische test
retentie in naltrexoneprogramma	BZD gebruik significant geassocieerd met verminderde retentie	geen duidelijke definitie voor BZD gebruiker
risicogedrag gerelateerd aan injecterend druggebruik	geen relatie tussen gebruik van BZD and retentie in methadon onderhouds programma	onveilig injecteren gedefinieerd als delen van spuit of ander materiaal in afgelopen maand respons rate: 50%
meting van serum methadon gehalte in 3 groepen: persisterende heroïne gebruikers, persisterende BZD gebruikers en controles die enkel methadon gebruiken	geen relatie tussen methadon serum gehalte en gebruik van BZD	BZD gebruikers geselecteerd op basis van urine specimens positief voor BZD in afgelopen 3 maanden
risicogedrag gerelateerd aan injecterend druggebruik	BZD gebruikers meer injecterend gerelateerd risicogedrag dan niet-BZD gebruikers	

Tabel 2: Effect van behandeling voor verslavingsprobleem op benzodiazepine gebruik

<i>Eerste auteur (publicatie jaar)</i>	<i>Type studie</i>	<i>SIGN grading system</i>	<i>Populatie</i>	<i>Follow-up</i>	<i>N</i>	<i>Interventie</i>
Comer (2006)	gerandomiseerde dubbel blinde studie	1+	opiaat afhankelijke patiënten	8 weken	placebo groep: 18 192 mg naltrexone groep: 20 384 mg naltrexone groep: 22	eerst detox 3 dagen of oral naltrexone depot naltrexone, 192 mg, 384 mg of placebo
Schottenfeld (1998)	gerandomiseerde dubbel blinde studie	1+	opiaat afhankelijke patiënten	24 weken	brupenorphine 4 mg groep:29 brupenorphine 12 mg groep: 29 methadon 20 mg groep: 30 methadon 65 mg groep:28	substitutie met brupenorphine (4 of 12 mg) of methadon (20 of 65 mg)
Eder (1998)	open gerandomiseerde studie	1	opiaat afhankelijke patiënten	24 weken	brupenorphine groep: 16 methadon groep: 18	substitutie met brupenorphine of methadon
Miranda (2001)	prospectieve cohorte studie	2+	opiaat afhankelijke patiënten in een methadon onderhoudsprogramma	6 jaren	132	
Gossop (2002)	prospectieve cohorte studie	2+	cliënten in één van 54 residentiële behandelingscentra of in methadon onderhoudsprogramma	2 jaren	549	
Gossop (2003)	prospectieve cohorte studie	2+	cliënten gerecruteerd in één van 54 residentiële behandelingscentra of in methadon onderhoudsprogramma	4-5 jaren	418	
Gelkopf (1999)	prospectieve cohorte studie	2+	opiaat afhankelijke patiënten in een methadon onderhoudsprogramma	1 jaar	156	
Darke (2006)	prospectieve cohorte studie	2+	heroïne gebruikers die in behandeling gaan(detox, methadon onderhoudsprogramma of residentieel therapeutisch programma) + groep van heroïne gebruikers niet in behandeling	24 maanden	615	
Dore (1999)	retrospectieve cohorte studie	2	opiaat afhankelijke patiënten in een methadon onderhoudsprogramma	gemiddeld 27,5 maanden	112	
Fanello (2006)	retrospectieve cohorte studie	2	opiaat afhankelijke patiënten in een brupenorphine onderhoudsprogramma	gemiddeld 4 jaren	118	
Thirion (2001)	herhaalde dwarsdoorsnede studie	2	opiaat-afhankelijken in behandeling in één van 16 centra in 1995, 1996 en 1997		1597	

*BZD: benzodiazepines

<i>Uitkomstmaat</i>	<i>Resultaten</i>	<i>Opmerkingen</i>
BZD*-vrije urine specimens	gemiddeld percentage BZD-vrije urine specimens laagst in placebo groep and hoogst in 384 mg groep (ANOVA, p=0.02)	Indien ontbrekende urine specimens niet als positief werden beschouwd, werd niet langer een significant resultaat bereikt
aantal BZD-vrije urine specimens	geen significante verschillen	
aantal BZD-vrije urine specimens	Niet-significante trend van meer BZD gebruik in methadon groep vergeleken met brupenorphine groep na week 9	
BZD gebruik na 6 jaren (urine testing)	geen significant verschil	
BZD gebruik na 2 jaren (zelf-rapportage)	Significante daling van BZD gebruik op jaar 1 vergeleken met baseline in residentiële en ambulante setting Significante daling van BZD gebruik op jaar 2 vergeleken met jaar 1 in residentiële en ambulante setting	Sterke correlatie tussen uitkomsten op jaar 1 en jaar 2 wat een stabiliteit van uitkomsten suggereert op individueel niveau
BZD gebruik na 4-5 jaren (zelf-rapportage)	Significante daling van gebruik van niet-voorgeschreven BZD zette zich voort na 4-5 jaren	
BZD gebruik na 1 jaar in methadon onderhoudsprogramma (urine testing)	Significante daling van BZD gebruik op jaar 1 44.6% van de initiële BZD gebruikers gebruikte niet meer op maand 12 27.4% van de oorspronkelijke niet-BZD gebruikers deed dit wel op maand 12 29.5% gebruikte BZD gedurende eerste maand en op maand 12	
wekelijks BZD gebruik op maand 3, 12 and 24 (zelf-rapportage)	op maand 3 significante daling van BZD gebruik vergeleken met baseline op maand 12 geen significante daling vergeleken met op maand 3 op maand 24 significante daling vergeleken met op maand h12	methadon onderhoudsprogramma geassocieerd met daling van opiaten en alcohol gebruik
BZD gebruik tijdens methadon onderhoudsbehandeling vergeleken met ervoor (zelf-rapportage aangevuld met random urine testing)	Significante daling van BZD gebruik in afgelopen 3 maanden in methadon onderhoudsprogramma vergeleken met ervoor	
BZD gebruik (zelf-rapportage)	BZD gebruikte tot 37% (geen statistische analyse)	respons rate was 65.5%
trends in BZD gebruik (zelf-rapportage)	BZD gebruik daalde significant van 29% in 1995 tot 11% in 1997	Daling van BZD gebruik onder opiaat afhankelijk waarschijnlijke het gevolg van een stijgend aantal patiënten in brupenorphine onderhoudsprogramma

Tabel 3: Behandeling van benzodiazepine afhankelijkheid bij illegaledruggebruikers

Eerste auteur (publicatie jaar)	Type studie	SIGN grading	Populatie	Follow-up	N	Interventie
Chutuape (1999)	gerandomiseerde dubbele blinde studie	1	BZD* afhankelijke patiënten in een methadon onderhoudsprogramma	12 weken interventie + 16 weken post interventie	7 standaard behandeling 7 interventie	abstinentie -gebaseerde beloningen na detox vergeleken met standaard zorg na detox
Weizman (2003)	niet gerandomiseerde klinische studie	1	BZD afhankelijke patiënten in een methadon onderhoudsprogramma	12 maanden	33 clonazepam detox 33 clonazepam onderhoud	vergelijking tussen clonazepam detox en onderhoud
Stitzer (1992)	gerandomiseerde klinische studie	1	patiënten in een methadon onderhoudsprogramma	28 weken na 12 weken van stabilisatie	27 niet contingent 26 contingent	contingent take-home privileges versus geen contingent procedure
Elliott (2005)	gerandomiseerde klinische studie	1	illegaledruggebruikers die een gedwongen afbouw van diazepam ondergaan	6 maanden	19 uitgebreide interventie groep 20 beperkte interventie groep	uitgebreide psychologische ondersteuning vergeleken met beperkte ondersteuning
Iguchi (1988)	gerandomiseerde klinische studie	1	patiënten in een methadon onderhoudsprogramma	12 weken baseline en 20 weken interventie	8 contingent groep 8 contingent + aversieve consequenties groep	beloning voor abstinentie + aversieve consequenties
Rosen (1993)	gerandomiseerde dubbele blinde studie	1	BZD afhankelijke patiënten in een methadon onderhoudsprogramma	17 dagen	3 in oxazepam groep 3 in carbamazepine groep	oxazepam in afbouw vergeleken met carbamazepine (200 mg)
Bleich (2002)	prospective cohort studie	2	BZD afhankelijke patiënten in een methadon onderhoudsprogramma	6 maanden	20	clonazepam aan 6 mg/dag gedurende 2 weken waarna geleidelijke afbouw tot het bereiken van een individuele onderhoudsdosis
Mc Duff (1993)	prospective cohort studie	2	BZD afhankelijke patiënten in een methadon onderhoudsprogramma	10 tot 12 weken	18	langzame afbouw van BZD in een ambulante setting

*BZD: benzodiazepines

<i>Uitkomstmaat</i>	<i>Resultaat</i>	<i>Opmerkingen</i>
proportie drugvrije urine specimens gedurende interventie vergeleken met proportie in periode voor detox	significant meer drugvrije urine specimens in interventie groep gedurende 12 weken interventie vergeleken met 4 weken detox	
BZD vrij (andere dan voorgeschreven clonazepam)	Survival analyse toonde dat clonazepam in onderhoud meer succesvol was dan detox CDTX over het hele jaar	BZD gebruik gebaseerd op zelf-rapportage en observaties van staf
klinische verbetering gedefinieerd als 10 % verhoging van drugvrije urinespecimens en tenminste 4 opeenvolgende weeks van drugvrije urinespecimens gedurende interventie periode	Significant meer patiënten in contingent groep toonden klinische verbetering vergeleken met niet-contingent groep	
maandelijke vermindering van diazepam dosis diazepam dosis op 6 maanden	geen significant verschil tussen beide groepen	
gemiddeld aantal positieve urinespecimens retentie op einde van studie	gemiddeld aantal drugvrije urine specimens gelijk in beide groepen significant meer retentie in contingency groep	
ernst van ontwenningssymptomen	carbamazepine geassocieerd met ernstigere ontwenningssymptomen en klachten van nausea en ataxie	
geen gebruik van niet-voorgeschreven BZD (zelf-rapportage en urine testing)	Op maand 2, 4 en 6, 5 telkens positief voor niet-voorgeschreven BZD Anderen beleven negatief gedurende hele studie periode	Falen van behandeling geassocieerd met gebruik van illegale drugs, hogere methadon doses, vroegere start met heroïne gebruik en meer BZD gebruik
beëindiging detox BZD vrij	12 werkten het detox programma af 5/12 testten positief op einde van procedure	

4.5 Ontwenning van benzodiazepines

Met betrekking tot de behandeling van benzodiazepine misbruik en afhankelijkheid worden 2 populaties onderscheiden.

Een eerste populatie betreft personen met langdurig gebruik van benzodiazepines voor bijvoorbeeld insomnia of een angststoornis maar die hun voorschrift niet misbruiken. Een tweede populatie betreffen mensen die hun voorschrift misbruiken of hun benzodiazepines op de zwarte markt kopen. De meeste illegale druggebruikers behoren tot de tweede groep.

Voor de eerste groep bestaan er goede evidence based richtlijnen⁵⁴.

Ontwenning van benzodiazepines bij patiënten die hun medicatie voorgeschreven krijgen en deze niet misbruiken

In het geval van een recente en milde vorm van misbruik/afhankelijkheid kunnen minimale interventies zoals informatie (mondeling of onder de vorm van een brochure) eventueel aangevuld met een cursus relaxatietechnieken volstaan (niveau van evidentie 1+)⁵⁴.

Wanneer er sprake is van afhankelijkheid is een geleidelijke afbouw van de benzodiazepines aanbevolen. Vele studies beschrijven dergelijke afbouwschema's die onderling sterk kunnen verschillen in duur variërend tussen een schema van 7 dagen tot een afbouw over meerdere jaren (niveau van evidentie 1+).

Het slaagpercentage op korte termijn bedraagt 66% met weinig invloed van factoren zoals duur van afbouw, afbouwen in functie van symptomen en overschakelen naar een lang-werkend benzodiazepine. Gegevens over het slaagpercentage op langere termijn zijn beperkt maar men kan zich er aan verwachten dat een deel hervalt (niveau van evidentie 1+)⁵⁴.

Bijkomende psychologische therapie lijkt de effectiviteit van een geleidelijke afbouw van benzodiazepines niet te bevorderen maar kunnen worden overwogen op hun intrinsieke waarde (niveau van evidentie 1+)⁵⁴.

Een aantal medicijnen zoals antidepressiva, anticonvulsiva, beta-blokkers, melatonine en buspirone zijn bestudeerd op hun waarde met betrekking tot het verminderen van de ontwenningssymptomen en het vermeerderen van het slaagpercentage. Totnogtoe heeft geen enkele van deze producten onomstotelijk zijn nut bewezen (niveau van evidentie 1+)⁵⁴.

Ontwenning van benzodiazepines bij patiënten die hun voorschrift misbruiken of niet voorgeschreven benzodiazepines nemen

De literatuur voor deze moeilijk te behandelen groep, is beperkt (evidentietabel 3)^{73;74;94-98}.

In de meeste richtlijnen wordt aanbevolen om het benzodiazepine dat de patiënt reeds neemt langzaam af te bouwen^{54;55;99}. Dit kan een effectieve aanpak zijn in het geval van langwerkende benzodiazepines, maar niet effectief in het geval van kortwerkende. In dat laatste geval is overschakeling naar een langwerkend benzodiazepines aangewezen. Vaak worden chlordiazepoxide, clonazepam of diazepam aanbevolen. Voor een patiënt met serieus controleverlies voor wat betreft zijn/haar BZD kan overschakeling naar een ander benzodiazepines op zich al een therapeutisch effect hebben.

Het afbouwen kan gebeuren over verschillende weken tot maanden. De snelheid van afbouwen is vaak afhankelijk van de capaciteit van het individu om de ontwenningssymptomen te verdragen. Een mogelijk schema betreft de dosis benzodiazepines om de 14 dagen af te bouwen met een tiende tot een vierde van de huidige dosis. Verder is het volgens sommige bronnen aangewezen flexibel om te gaan met het afbouwschema. Indien de ontwenningssymptomen toenemen zou het afbouwen best even worden stopgezet of zou zelfs de dosis terug moeten worden opgevoerd.

Er dient gestart te worden met de laagst mogelijke dosis waarmee ontwenningssymptomen nog voldoende worden onderdrukt. Vrees voor het optreden van epilepsie bij onthouding lijkt vaak het voorschrijfgedrag te beïnvloeden zowel in de context van een detoxificatie behandeling als in de context van een onderhoudsbehandeling. Het is echter aangetoond dat bescheiden doses voldoende zijn om epilepsie te voorkomen (niveau van evidentie 2+)^{100;101}. Indien deze stabilisatiedosis hoog ligt (boven een equivalent van 30 mg diazepam) is het aan te raden tot het equivalent van ongeveer 30 mg diazepam aan een sneller tempo af te bouwen dan hierboven beschreven. Het is aangetoond dat deze snelle reductie van de dosis benzodiazepines tot therapeutische doses niet leidt tot het optreden van convulsies⁶⁰. Eventueel kan deze initiële snelle fase van ontwenning gebeuren in een residentiële setting.

Indien de patiënt ook op opiatensubstitutie staat wordt door sommigen aanbevolen de dosis van het substitutiemiddel niet te verminderen gedurende de benzodiazepine ontwenning^{53;99}.

Contingency behandeling met beloning voor benzodiazepine vrije urinstalen lijken redelijk succesvol (niveau van evidentie 1).

Carbamazepine lijkt nuttig om de dervingverschijnselen van benzodiazepines te controleren (niveau van evidentie 2+)^{102;103}.

Het is aanbevolen aan een geleidelijke afbouw te beginnen in een relatief stressloze periode. Een plan om eventuele onderliggende angsten aan te pakken is ook erg belangrijk.

Aanbevelingen

Bij afhankelijkheid van benzodiazepines dient ontwenning steeds te gebeuren door een geleidelijke afbouw van de dosis benzodiazepines (Niveau van aanbeveling B).

Bij voorkeur wordt gewerkt met een vast schema (Niveau van aanbeveling D).

Zeker in een ambulante setting echter kan een flexibel schema aangewezen zijn (Niveau van aanbeveling D).

In geval van hoge tolerantie waarbij doses hoger dan het equivalent van 30 mg diazepam nodig zijn om ontwenningssymptomen effectief te onderdrukken, kan het aangewezen zijn de eerste ontwenningfase uit te voeren in een residentiële setting (Niveau van aanbeveling D).

Contingency management lijkt effectief ondersteunend te werken bij een benzodiazepine ontwenning (Niveau van aanbeveling B).

4.6 Modaliteiten voor het voorschrijven van benzodiazepines

Onderzoek naar de modaliteiten van voorschrijven van benzodiazepines aan gebruikers van illegale drugs is onbestaande. Hieronder volgt een weerslag van wat in andere richtlijnen daarover wordt teruggevonden^{53;99}.

Vooraleer benzodiazepines worden voorgeschreven is een grondige diagnostische oppuntstelling en het opstellen van een behandelingsplan noodzakelijk.

In het geval wordt overwogen benzodiazepines voor te schrijven:

- Zijn eerst alternatieve behandelingen uitgeprobeerd.
- Is het van belang dat indien er sprake is van een opiaten substitutietherapie de dosis van brupenorphine of methadon moet gestabiliseerd zijn en er geen sprake is van misbruik van illegale drugs en/of alcohol.
- Wordt de patiënt uitgebreid ingelicht over de effecten en bijwerkingen van benzodiazepines
- Is het belangrijk dat samen met de patiënt afspraken worden gemaakt over de volgende punten:
 - Duur van de behandeling
 - Doelstellingen van de behandeling
 - Eventueel vastleggen van intermediaire doelstellingen en evaluatiemomenten
 - Afspraken met betrekking tot dosis en aflevering van de medicatie
 - Gevolgen indien niet wordt voldaan aan de afspraken
- Wordt de kans op naleven van de afspraken als redelijk hoog ingeschat.

Welke benzodiazepines voorschrijven en hoeveel?

Wanneer een benzodiazepine wordt opgestart is het aanbevolen om

- er slechts één voor te schrijven en dus niet te werken met een combinatie van benzodiazepines
- bij voorkeur een langwerkend benzodiazepine voor te schrijven, bijvoorbeeld diazepam (behalve in het geval van slaapstoornissen)
- over te schakelen naar één preparaat wanneer er meerdere preparaten worden genomen
- voor het overschakelen van één of meerdere benzodiazepines naar bijvoorbeeld diazepam kan gebruik gemaakt worden van een conversietabel (zie bijlage 2)
- De overschakeling gebeurt best in één dag. Enkel in het geval van zeer angstige patiënten kan de overschakeling eventueel gebeuren over een periode van 1 tot 2 weken.

- o te starten aan een lage dosis en deze op te drijven naar maximum 30 mg per dag
- o De laagst mogelijke dosis voldoende om ontwenningsverschijnselen tegen te gaan, te betrachten. Zelden zullen doses hoger dan 30 mg diazepam nodig zijn. Indien substantieel hogere doses toch noodzakelijk zijn om ontwenningsverschijnselen tegen te gaan, dient een residentiële detoxificatie of stabilisatie te worden overwogen.
- o De dagelijkse over verschillende momenten te laten innemen met 1 inname 's avonds om slaapproblemen te vermijden.

De medicatie wordt bij voorkeur gecontroleerd/gefractioneerd bedeed, bijvoorbeeld op dagelijkse basis. Indien er sprake is van een methadon of brupenorphine onderhoudsprogramma kunnen de benzodiazepines hiermee samen worden bedeed.

Eventueel kan gebruik worden gemaakt van "contingency" therapie waarbij het goed naleven van de afspraken wordt beloond met "take home doses".

Ook wordt aangeraden om op regelmatige basis, in zoverre mogelijk, urinetesten uit te voeren om te controleren op het gebruik van niet voorgeschreven benzodiazepines.

Tenslotte is het raadzaam om elke beslissing plus motivatie uitgebreid in het medisch dossier te documenteren

Aanbevelingen

Het is aanbevolen om slechts één benzodiazepine preparaat voor te schrijven (Niveau van aanbeveling D).

Indien een benzodiazepine wordt voorgeschreven, geniet een langwerkend preparaat de voorkeur (uitgezonderd in het geval van slaapstoornissen) (Niveau van aanbeveling D).

Patiënten dienen gecounseld te worden over de effecten en bijwerkingen van benzodiazepines (Niveau van aanbeveling D).

Het verdient aanbeveling om, wanneer benzodiazepines worden opgestart, afspraken te maken over duur, doelstelling en modaliteiten van de behandeling en over de gevolgen indien de afspraken niet worden nageleefd (Niveau van aanbeveling D).

Het is aanbevolen om niet meer voor te schrijven dan een dagelijkse dosis equivalent aan 30 mg diazepam (Niveau van aanbeveling D).

De medicatie wordt best gefractioneerd bedield (Niveau van aanbeveling D).

4.7 De cyclopyrrolones als alternatief voor benzodiazepines

Het schaarse onderzoek toont dat positief bekrachtigend effect van de cyclopyrrolones vergelijkbaar is met dat de meest gebruikte hypnotische benzodiazepines.

Verder bestaat er een systematische review door Hajak et al met betrekking tot case reports van misbruik en/of afhankelijkheid van cyclopyrrolones¹⁰⁴. Zij concludeerden dat:

- o het aantal case reports over misbruik/afhankelijkheid gelijk in aantal waren voor zolpidem en zopiclone,
- o de relatieve incidentie van case reports over misbruik/afhankelijkheid van cyclopyrrolones beduidend lager ligt dan voor BZD
- o de meeste gevallen van misbruik/afhankelijkheid zich voordoen bij mensen met een geschiedenis van middelenmisbruik (alcohol en andere) of een psychiatrische aandoening.

Er bestaan geen richtlijnen betreffende het gebruik van cyclopyrrolones bij mensen met een geschiedenis van middelenmisbruik.

In het algemeen wordt gesteld dat de cyclopyrrolones of z-benzodiazepines geen beter alternatief zijn indien benzodiazepines voor acute slaapstoornissen geïndiceerd zijn.

Aanbevelingen

De cyclopyrrolones of z-benzodiazepines vormen een alternatief voor de benzodiazepines indien deze geïndiceerd zijn in het kader van de acute behandeling van slaapstoornissen maar zijn geen meerwaarde.

5. Referenties

1. Nutt DJ, Malizia AL. New insights into the role of the GABA(A)-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *Br.J.Psychiatry* 2001;**179**:390-6.
2. Project Farmaca. Benzodiazepines. 2008. Brussel, België, VAD.
3. Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: Centraal Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsraad, 2003.
4. Ashton H. Toxicity and Adverse Consequences of Benzodiazepine Use. *Psychiatric Annals* 1995;158-65.
5. Samantha A, Steward M. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry* 2008;9-13.
6. Bergman H, Borg S, Engelbrektson K, Vikander B. Dependence on sedative-hypnotics: neuropsychological impairment, field dependence and clinical course in a 5-year follow-up study. *Br.J Addict.* 1989;**84**:547-53.
7. Tata PR, Rollings J, Collins M, Pickering A, Jacobson RR. Lack of cognitive recovery following withdrawal from long-term benzodiazepine use. *Psychol.Med.* 1994;**24**:203-13.
8. Ashton H. Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients. *Br.J Addict.* 1987;**82**:665-71.
9. Hall RC, Zisook S. Paradoxical reactions to benzodiazepines. *Br.J Clin Pharmacol.* 1981;**11 Suppl 1**:99S-104S.
10. van der BP, Roelofse JA. Disinhibitory reactions to benzodiazepines: a review. *J Oral Maxillofac.Surg.* 1991;**49**:519-23.
11. Lader M, Morton S. Benzodiazepine problems. *Br.J Addict.* 1991;**86**:823-8.
12. Hall RC, Joffe JR. Aberrant response to diazepam: a new syndrome. *Am.J Psychiatry* 1972;**129**:738-42.
13. Ryan HF, Merrill FB, Scott GE, Krebs R, Thompson BL. Increase in suicidal thoughts and tendencies. Association with diazepam therapy. *JAMA* 1968;**203**:1137-9.
14. Cohen SI. Alcohol and benzodiazepines generate anxiety, panic and phobias. *J R.Soc.Med.* 1995;**88**:73-7.

15. Zisook S, DeVaul RA. Adverse behavioral effects of benzodiazepines. *J Fam.Pract.* 1977;**5**:963-6.
16. French AP. Dangerously aggressive behavior as a side effect of alprazolam. *Am.J Psychiatry* 1989;**146**:276.
17. Marriott S, Tyrer P. Benzodiazepine dependence. Avoidance and withdrawal. *Drug Saf* 1993;**9**:93-103.
18. Lader M. Long-term benzodiazepine use and psychological functioning. In Freeman H, Rue Y, eds. *The Benzodiazepines in Current Clinical Practice*, pp 55-79. London: Royal Society of Medicine Services, 1987.
19. Ashton H. Protracted withdrawal syndromes from benzodiazepines. *J.Subst.Abuse Treat.* 1991;**8**:19-28.
20. Farre M, Teran MT, Roset PN, Mas M, Torrens M, Cami J. Abuse liability of flunitrazepam among methadone-maintained patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;**140**:486-95.
21. Funderburk FR, Griffiths RR, McLeod DR, Bigelow GE, Mackenzie A, Liebson IA *et al.* Relative abuse liability of lorazepam and diazepam: an evaluation in 'recreational' drug users. *Drug Alcohol Depend.* 1988;**22**:215-22.
22. Juergens S. Alprazolam and diazepam: addiction potential. *J.Subst.Abuse Treat.* 1991;**8**:43-51.
23. Lintzeris N, Mitchell TB, Bond A, Nestor L, Strang J. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *J.Clin.Psychopharmacol.* 2006;**26**:274-83.
24. Lintzeris N, Mitchell TB, Bond AJ, Nestor L, Strang J. Pharmacodynamics of diazepam co-administered with methadone or buprenorphine under high dose conditions in opioid dependent patients. *Drug Alcohol Depend.* 2007;**91**:187-94.
25. Mintzer MZ, Griffiths RR. Flunitrazepam and triazolam: a comparison of behavioral effects and abuse liability. *Drug Alcohol Depend.* 1998;**53**:49-66.
26. Mintzer MZ, Stitzer ML. Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend.* 2002;**67**:41-51.
27. Mintzer MZ, Griffiths RR. An abuse liability comparison of flunitrazepam and triazolam in sedative drug abusers. *Behav.Pharmacol.* 2005;**16**:579-84.
28. Mintzer MZ, Allen RP, Griffiths RR. Investigation of preference for nightly triazolam versus placebo in moderate social alcohol drinkers. *J.Psychopharmacol.* 2001;**15**:3-8.
29. Oswald LM, Roache JD, Rhoades HM. Predictors of individual differences in alprazolam self-medication. *Exp.Clin.Psychopharmacol.* 1999;**7**:379-90.

30. Preston KL, Wolf B, Guarino JJ, Griffiths RR. Subjective and behavioral effects of diphenhydramine, lorazepam and methocarbamol: evaluation of abuse liability. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1992;**262**:707-20.
31. Roache JD, Griffiths RR. Lorazepam and meprobamate dose effects in humans: behavioral effects and abuse liability. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1987;**243**:978-88.
32. Roache JD, Griffiths RR. Comparison of triazolam and pentobarbital: performance impairment, subjective effects and abuse liability. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1985;**234**:120-33.
33. Roache JD, Griffiths RR. Repeated administration of diazepam and triazolam to subjects with histories of drug abuse. *Drug Alcohol Depend.* 1986;**17**:15-29.
34. Rush CR, Baker RW, Wright K. Acute behavioral effects and abuse potential of trazodone, zolpidem and triazolam in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;**144**:220-33.
35. Griffiths RR, Weerts EM. Benzodiazepine self-administration in humans and laboratory animals--implications for problems of long-term use and abuse. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;**134**:1-37.
36. Sellers EM, Schneiderman JF, Romach MK, Kaplan HL, Somer GR. Comparative drug effects and abuse liability of lorazepam, buspirone, and secobarbital in nondependent subjects. *J.Clin.Psychopharmacol.* 1992;**12**:79-85.
37. Singh RK, Jain R, Ray R, Gupta YK. Abuse liability of diazepam through different routes. *Indian J.Physiol Pharmacol.* 2001;**45**:181-90.
38. Cappell H, Busto U, Kay G, Naranjo CA, Sellers EM, Sanchez-Craig M. Drug deprivation and reinforcement by diazepam in a dependent population. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;**91**:154-60.
39. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr.Opin.Psychiatry* 2005;**18**:249-55.
40. Perera KMH, Tulley M, Jenner FA. The Use of Benzodiazepines Among Drug-Addicts. *British Journal of Addiction* 1987;**82**:511-5.
41. Rooney S, Kelly G, Bamford L, Sloan D, O'Connor JJ. Co-abuse of opiates and benzodiazepines. *Ir.J.Med.Sci.* 1999;**168**:36-41.
42. Ross J, Darke S, Hall W. Benzodiazepine use among heroin users in Sydney: patterns of use, availability and procurement. *Drug Alcohol Rev.* 1996;**15**:237-43.
43. Ross J, Darke S. The nature of benzodiazepine dependence among heroin users in Sydney, Australia. *Addiction* 2000;**95**:1785-93.
44. Ruben SM, Morrison CL. Temazepam misuse in a group of injecting drug users. *Br.J.Addict.* 1992;**87**:1387-92.

45. Darke S. The use of benzodiazepines among injecting drug users. *Drug Alcohol Rev.* 1994;**13**:63-9.
46. Darke SG, Ross JE, Hall WD. Benzodiazepine use among injecting heroin users. *Med.J.Aust.* 1995;**162**:645-7.
47. Gelkopf M, Bleich A, Hayward R, Bodner G, Adelson M. Characteristics of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: a 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Drug Alcohol Depend.* 1999;**55**:63-8.
48. Man LH, Best D, Gossop M, Stillwell G, Strang J. Relationship between prescribing and risk of opiate overdose among drug users in and out of maintenance treatment. *Eur.Addict.Res.* 2004;**10**:35-40.
49. Darke S, Ross J, Hall W. Overdose among heroin users in Sydney, Australia: I. Prevalence and correlates of non-fatal overdose. *Addiction* 1996;**91**:405-11.
50. Sheedy DL, Garrick TM, Fortis AH, Harper CG. Changing trends in heroin-related deaths in Sydney, Australia - 1995 to 1999. *American Journal on Addictions* 2003;**12**:52-9.
51. Darke S. Benzodiazepine Use Among Injecting Drug-Users - Problems and Implications. *Addiction* 1994;**89**:379-82.
52. van den Hoek JA, van Haastrecht HJ, Goudsmit J, de Wolf F, Coutinho RA. Prevalence, incidence, and risk factors of hepatitis C virus infection among drug users in Amsterdam. *J.Infect.Dis.* 1990;**162**:823-6.
53. Drug Misuse and Dependence- Guidelines on Clinical Management. Department of Health. 1999. Norwich.
54. Lingford-Hughes AR, Welch S, Nutt DJ. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J.Psychopharmacol.* 2004;**18**:293-335.
55. Detoxification and substance abuse treatment: physical detoxification services for withdrawal from specific substances. In: *Center for substance abuse treatment (CSAT). Detoxification and substance abuse treatment*, pp 41-111. Rockville: Substance abuse and mental health services administration, 2006.
56. Verantwoord gebruik van benzodiazepines. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;**29**:82-90.
57. Knuistingh Neven A, Lucassen P, Bonsema K, Teunissen H, Verduyn M, Bourma M. NHG-Standaard: Slaapproblemen en slaappmiddelen. *Huisarts Wet* 2005;402-15.
58. Transparantiefiche Aanpak van angststoornissen. 2004. www.bcfi.be.

59. NHG-Standaard Angststoornissen M62. 2004.
60. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Bandelow B, Bond A, Davidson JR *et al.* Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J.Psychopharmacol.* 2005;**19**:567-96.
61. Kosten TR, Fontana A, Sernyak MJ, Rosenheck R. Benzodiazepine use in posttraumatic stress disorder among veterans with substance abuse. *J.Nerv.Ment.Dis.* 2000;**188**:454-9.
62. Brunette MF, Noordsy DL, Xie H, Drake RE. Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Psychiatr.Serv.* 2003;**54**:1395-401.
63. Finney JW, Hahn AC, Moos RH. The effectiveness of inpatient and outpatient treatment for alcohol abuse: the need to focus on mediators and moderators of setting effects. *Addiction* 1996;**91**:1773-96.
64. Balldin J, Berglund M, Borg S, Mansson M, Bendtsen P, Franck J *et al.* A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioral therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp.Res.* 2003;**27**:1142-9.
65. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *CMAJ.* 1999;**160**:649-55.
66. Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J.Gen.Intern.Med.* 2002;**17**:349-55.
67. Summers SA, Glynne PA. Acute poisoning on the medical admissions unit. *Clin Med.* 2007;**7**:277-9.
68. Hurlbut KM. Drug-induced psychoses. *Emerg.Med.Clin North Am.* 1991;**9**:31-52.
69. Tarabar AF, Nelson LS. The gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Toxicol.Rev.* 2004;**23**:45-9.
70. Bleich A, Gelkopf M, Schmidt V, Hayward R, Bodner G, Adelson M. Correlates of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment. A 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Addiction* 1999;**94**:1533-40.
71. Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines--side effects, abuse risk and alternatives. *Am.Fam.Physician* 2000;**61**:2121-8.
72. Tonne U, Hiltunen AJ, Vikander B, Engelbrektsson K, Bergman H, Bergman I *et al.* Neuropsychological changes during steady-state drug use, withdrawal and

- abstinence in primary benzodiazepine-dependent patients. *Acta Psychiatr.Scand.* 1995;**91**:299-304.
73. Bleich A, Gelkopf M, Weizman T, Adelson M. Benzodiazepine abuse in a methadone maintenance treatment clinic in Israel: characteristics and a pharmacotherapeutic approach. *Isr.J.Psychiatry Relat Sci.* 2002;**39**:104-12.
 74. Weizman T, Gelkopf M, Melamed Y, Adelson M, Bleich A. Treatment of benzodiazepine dependence in methadone maintenance treatment patients: a comparison of two therapeutic modalities and the role of psychiatric comorbidity. *Aust.N.Z.J.Psychiatry* 2003;**37**:458-63.
 75. Stella L, D'Ambra C, Mazzeo F, Capuano A, Del Franco F, Avolio A *et al.* Naltrexone plus benzodiazepine aids abstinence in opioid-dependent patients. *Life Sci.* 2005;**77**:2717-22.
 76. Reed LJ, Glasper A, de Wet CJ, Bearn J, Gossop M. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opiate withdrawal: possible advantages of buprenorphine for the treatment of opiate-benzodiazepine codependent patients? *J.Clin.Psychopharmacol.* 2007;**27**:188-92.
 77. Church SH, Rothenberg JL, Sullivan MA, Bornstein G, Nunes EV. Concurrent substance use and outcome in combined behavioral and naltrexone therapy for opiate dependence. *Am.J Drug Alcohol Abuse* 2001;**27**:441-52.
 78. Torrens M, Castillo C, Perez-Sola V. Retention in a low-threshold methadone maintenance program. *Drug Alcohol Depend.* 1996;**41**:55-9.
 79. Freedman JB, O'Dowd MA, McKeegney FP, Kaplan IJ, Bernstein G, Biderman DJ *et al.* Managing diazepam abuse in an AIDS-related psychiatric clinic with a high percentage of substance abusers. *Psychosomatics* 1996;**37**:43-7.
 80. Raffa JD, Grebely J, Tossonian H, Wong T, Viljoen M, Khara M *et al.* The impact of ongoing illicit drug use on methadone adherence in illicit drug users receiving treatment for HIV in a directly observed therapy program. *Drug Alcohol Depend.* 2007;**89**:306-9.
 81. Valenciano M, Emmanuelli J, Lert F. Unsafe injecting practices among attendees of syringe exchange programmes in France. *Addiction* 2001;**96**:597-606.
 82. Bell J, Bowron P, Lewis J, Batey R. Serum levels of methadone in maintenance clients who persist in illicit drug use. *Br.J.Addict.* 1990;**85**:1599-602.
 83. Darke S, Hall W, Ross M, Wodak A. Benzodiazepine use and HIV risk-taking behaviour among injecting drug users. *Drug Alcohol Depend.* 1992;**31**:31-6.
 84. Madoz-Gurpide A, Barbudo dC, Leira SM, Navio AM, Villoria BL, Ochoa ME. [Addiction characteristics as prognostic factors in opiate dependence treated with naltrexone]. *Actas Esp.Psiquiatr.* 2004;**32**:199-210.

85. Comer SD, Sullivan MA, Yu E, Rothenberg JL, Kleber HD, Kampman K *et al.* Injectable, sustained-release naltrexone for the treatment of opioid dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch.Gen.Psychiatry* 2006;**63**:210-8.
86. Schottenfeld RS, Pakes JR, Kosten TR. Prognostic factors in Buprenorphine-versus methadone-maintained patients. *J.Nerv.Ment.Dis.* 1998;**186**:35-43.
87. Eder H, Fischer G, Gombas W, Jagsch R, Stuhlinger G, Kasper S. Comparison of buprenorphine and methadone maintenance in opiate addicts. *Eur.Addict.Res.* 1998;**4 Suppl 1**:3-7.
88. Gossop M, Marsden J, Stewart D, Treacy S. Change and stability of change after treatment of drug misuse: 2-year outcomes from the National Treatment Outcome Research Study (UK). *Addict.Behav.* 2002;**27**:155-66.
89. Gossop M, Marsden J, Stewart D, Kidd T. The National Treatment Outcome Research Study (NTORS): 4-5 year follow-up results. *Addiction* 2003;**98**:291-303.
90. Darke S, Williamson A, Ross J, Teesson M. Reductions in heroin use are not associated with increases in other drug use: 2-year findings from the Australian Treatment Outcome Study. *Drug Alcohol Depend.* 2006;**84**:201-5.
91. Dore GM, Walker JD, Paice JR, Clarkson S. Methadone maintenance treatment: outcomes from the Otago methadone programme. *N.Z.Med.J.* 1999;**112**:442-5.
92. Fanello S, Daoud S, Panici JY, Parot E, Hitoto H, Garnier F. [Addictive behavior after starting buprenorphine maintenance treatment]. *Presse Med.* 2006;**35**:212-8.
93. Thirion X, Micallef J, Barrau K, Djeddar S, Sanmarco JL, Lagier G. Observation of psychoactive substance consumption: methods and results of the French OPPIDUM programme. *Eur.Addict.Res.* 2001;**7**:32-6.
94. Chutuape MA, Silverman K, Stitzer M. Contingent reinforcement sustains post-detoxification abstinence from multiple drugs: a preliminary study with methadone patients. *Drug Alcohol Depend.* 1999;**54**:69-81.
95. Stitzer ML, Iguchi MY, Felch LJ. Contingent take-home incentive: effects on drug use of methadone maintenance patients. *J.Consult Clin.Psychol.* 1992;**60**:927-34.
96. Elliott L, Glenday J, Freeman L, Ajeda D, Johnston B, Christie M *et al.* Reducing diazepam prescribing for illicit drug users: a randomised control study. *Drug Alcohol Rev.* 2005;**24**:25-31.
97. Iguchi MY, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA. Contingency management in methadone maintenance: effects of reinforcing and aversive consequences on illicit polydrug use. *Drug Alcohol Depend.* 1988;**22**:1-7.

98. McDuff DR, Schwartz RP, Tommasello A, Tiegel S, Donovan T, Johnson JL. Outpatient benzodiazepine detoxification procedure for methadone patients. *J.Subst.Abuse Treat.* 1993;**10**:297-302.
99. Ford, C, Roberts, K., and Barjolin, J-C. Guidance on Prescribing Benzodiazepines to Drug use in Primary care. Updated October 2005. 2005.
100. Harrison M, Busto U, Naranjo CA, Kaplan HL, Sellers EM. Diazepam tapering in detoxification for high-dose benzodiazepine abuse. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1984;**36**:527-33.
101. Williams H, Oyefeso A, Ghodse A. Benzodiazepine misuse and dependence among opiate addiction treatment. *Irish J Psychol med* 2008;62-4.
102. Ries RK, Roy-Byrne PP, Ward NG, Neppe V, Cullison S. Carbamazepine treatment for benzodiazepine withdrawal. *Am.J Psychiatry* 1989;**146**:536-7.
103. Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Carbamazepine treatment in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy. Effects on withdrawal severity and outcome. *Arch.Gen.Psychiatry* 1991;**48**:448-52.
104. Hajak G, Muller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction* 2003;**98**:1371-8.

6. Bijlagen

6.1 Bijlage: vragenlijst Bendep-SRQ en handleiding

Handleiding Bendep-SRQ (korte versie) voor hulpverleners

ACHTERGRONDINFORMATIE

De Bendep-SRQ is een zelf-beantwoordings-vragenlijst, waarmee een betrouwbare indruk verkregen wordt van de **mate van afhankelijkheid** bij mensen, die slaap- en/of kalmeringsmiddelen, behorende tot de groep benzodiazepinen, gebruiken. De vragenlijst is ontwikkeld door C.C. Kan, psychiater (UMC St. Radboud, Nijmegen).

De Bendep kan de hulpverlener ondersteuning bieden bij het bepalen van de mate van benzodiazepineafhankelijkheid bij (chronische) benzodiazepinegebruikers. De mate van afhankelijkheid wordt bepaald aan de hand van een aantal vragen, die door de patiënt zelf beantwoord dienen te worden. De vragen behoren tot vier categorieën:

- ❶ *Problematisch gebruik*
weergave van de mate van probleembesef t.a.v. het benzodiazepinegebruik.
- ❷ *Preoccupatie*
weergave van de mate van preoccupatie/obsessiviteit t.a.v. de beschikbaarheid van benzodiazepinen.
- ❸ *Gebrek aan therapietrouw*
weergave van de mate van gebrek aan therapietrouw t.a.v. het therapeutische benzodiazepinebeleid.
- ❹ *Ontwenning*
weergave van de mate van eenduidigheid van de ervaren onthoudingsverschijnselen.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

- ▶ De patiënt beantwoordt de vragen 1 t/m 20 van de Bendep-SRQ aan de hand van de instructies op de vragenlijst.
- ▶ De hulpverlener (of assistent) berekent de somscores van de vier categorieën. Daartoe worden allereerst de ruwe scores omgezet in dichotome scores, die vervolgens gesommeerd worden. De ruwe scores 1 en 2 worden omgezet in de dichotome score 0; de ruwe scores 3, 4 en 5 worden omgezet in de dichotome score 1.
- ▶ De hulpverlener bepaalt het vervolgbeleid aan de hand van de somscores voor de individuele categorieën.

INTERPRETATIE VAN SOMSCORES

- ❶ *Problematisch gebruik*
Somscore mate van probleembesef:
0 = erg laag; 1 = matig; 2 = hoog; 3, 4 en 5 = zeer hoog
Bij een somscore van 2 of hoger is de patiënt zich goed bewust van het problematisch benzodiazepinegebruik. Desondanks heeft dit er nog niet toe geleid dat de patiënt gestopt is met het benzodiazepinegebruik.
- ❷ *Preoccupatie*
Somscore mate van obsessiviteit t.a.v. de beschikbaarheid van benzodiazepinen:
0 = erg laag; 1 = laag; 2 = matig; 3 = hoog; 4 en 5 = zeer hoog
Bij een somscore van 2 of hoger is de patiënt duidelijk geobsedeerd met het beschikbaar hebben van een benzodiazepine om deze te kunnen gebruiken als hij/zij dit nodig lijkt. Deze patiënt is moeilijk te bewegen om te stoppen met het benzodiazepinegebruik en daarvoor dit houvast op te geven.
- ❸ *Gebrek aan therapietrouw*
Somscore mate gebrek aan therapietrouw:
0 = laag; 1 = hoog; 2, 3, 4 en 5 = zeer hoog
Alle patiënten met een somscore van 1 of hoger hebben een lage therapietrouw en zijn relatief moeilijk te bewegen om te stoppen met het benzodiazepinegebruik.
- ❹ *Ontwenning*
Somscore mate van onthoudingsverschijnselen:
0 = erg laag; 1 = laag; 2 = matig; 3 en 4 = hoog; 5 = zeer hoog
Naarmate de somscore hoger is, hoe meer de patiënt last heeft van onthoudingsverschijnselen. Vervang de benzodiazepine eerst door diazepam in equivalente dosering en laat de patiënt het benzodiazepinegebruik verminderen aan de hand van een afbouw-schema.

Het minderen/stoppen van het benzodiazepinegebruik bij patiënten, die bij diverse onderdelen van de Bendep-SRQ een hoge mate van benzodiazepineafhankelijkheid scoren, wordt in het algemeen als moeilijk ervaren. Overweeg in deze gevallen consultatie van of doorverwijzing naar de gespecialiseerde hulpverlening (indien van toepassing).



Bendep-SRQ (KV)
© C.C. Kan, UMC St. Radboud Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
E-mail: c.kan@psy.umcn.nl
Website: <http://oase.uci.kun.nl/~kan/Bendep-SRQ.html>



DGV NEDERLANDS INSTITUUT
VOOR VERANTWOORD MEDICIJNGEBRUIK
Postbus 3089, 3502 GB Utrecht
Churchillaan 11, 3527 GV Utrecht
tel 030 291 62 16 fax 030 296 29 12
post@dgvinfo.nl www.medicijngebruik.nl

Benzodiazepine Dependence Self-Report Questionnaire

(Korte Versie) © C.C. Kan

Naam respondent:	Geslacht: M / V	Leeftijd (jaren):	Gebruiksduur (maanden):
Benzodiazepinen: 1)	2)	3)	4)

INSTRUCTIE: Alle beweringen in deze vragenlijst gaan **alleen** over de slaap- en kalmeringsmiddelen die zojuist hierboven zijn opgeschreven. Beoordeel de beweringen zoals ze voor **U persoonlijk de laatste 6 maanden** van toepassing zijn geweest. Kies in welke mate elke bewering voor U geldt door het **meest juiste** antwoord te omcirkelen.

BEWERING	dat geldt helemaal niet voor mij	dat geldt niet voor mij	dat geldt deels wel, deels niet voor mij	dat geldt voor mij	dat geldt helemaal voor mij
1. Ik neem op tijd weer medicijnen omdat ik anders klachten krijg	1	2	3	4	5
2. Zonder medicijnen bij de hand word ik nerveus	1	2	3	4	5
3. Anderen dringen erop aan dat ik minder medicijnen ga gebruiken	1	2	3	4	5
4. Ik neem meer medicijnen dan op het etiket staat aangegeven	1	2	3	4	5
5. Met mijn medicijnen bij me voel ik me gerust	1	2	3	4	5
6. De medicijnen werken tegenwoordig minder goed dan vroeger	1	2	3	4	5
7. Mijn medicijnen zijn te vroeg op	1	2	3	4	5
8. De medicijnen brengen me in de problemen	1	2	3	4	5
9. Ik verander een recept	1	2	3	4	5
10. Ik denk erover om te stoppen met de medicijnen	1	2	3	4	5
11. Vlak voordat ik mijn medicijnen neem is dat het enige waar ik nog aan kan denken	1	2	3	4	5
12. Ik ben in gedachten veel met medicijnen bezig	1	2	3	4	5
13. Ik geloof dat de medicijnen mijn leven kapot maken	1	2	3	4	5
14. Ik haal eerder dan afgesproken een nieuw recept	1	2	3	4	5
15. Ik neem veel medicijnen in één keer	1	2	3	4	5



Bendep-SRQ (KV)
 © C.C. Kan, UMC St. Radboud Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
 E-mail: c.kan@psy.umcn.nl
 Website: <http://oase.uci.kun.nl/~kan/Bendep-SRQ.html>



DGV NEDERLANDS INSTITUUT
 VOOR VERANTWOORD MEDICIJNGEBRUIK
 Postbus 3089, 3502 GB Utrecht
 Churchillaan 11, 3527 CV Utrecht
 tel 030 291 62 16 fax 030 296 29 12
 post@dgvinfo.nl www.medicijngebruik.nl

Als U **nooit** geprobeerd heeft om minder medicijnen te gebruiken of ermee te stoppen, dan kunt U de rest van de vragen overslaan en bent U nu klaar. Lees verder als U **wel** eens geprobeerd hebt om minder medicijnen te gebruiken of ermee te stoppen!

Minder slaap- of kalmeringsmiddelen gebruiken of stoppen kan leiden tot klachten. Hieronder wordt een aantal van dit soort klachten genoemd. Geef door het omcirkelen van het juiste antwoord voor iedere klacht aan hoeveel last U er de **laatste keer** van kreeg **toen U minder gebruikte of stopte**.

KLACHT	geen of nauwelijks last	een beetje last	nogal wat last	veel last	heel veel last
16. Neerslachtig gevoel	1	2	3	4	5
17. Vermoeidheid	1	2	3	4	5
18. Trillen	1	2	3	4	5
19. Prikkelbaarheid	1	2	3	4	5
20. Rusteloosheid	1	2	3	4	5

Berekening somscores van de Bendep-SRQ Rasch-schalen:

Converteer de ruwe scores in dichotome scores*:

ruwe score 1 en 2 wordt dichotome score 0; ruwe score 3, 4 en 5 wordt dichotome score 1.

Problematisch Gebruik	3	6	8	10	13	Somscore	Rasch-normen dichotome somscore*:
Ruwe score							
Dichotome score						*	0= erg laag; 1= matig; 2= hoog; 3, 4 en 5= zeer hoog
Preoccupatie	1	2	5	11	12	Somscore	Rasch-normen dichotome somscore*:
Ruwe score							
Dichotome score						*	0= erg laag; 1= low; 2= matig; 3= hoog; 4 en 5= zeer hoog
Gebrek aan Therapietrouw	4	7	9	14	15	Somscore	Rasch-normen dichotome somscore*:
Ruwe score							
Dichotome score						*	0= laag; 1= hoog; 2, 3, 4 en 5= zeer hoog
Ontwenning	16	17	18	19	20	Somscore	Rasch-normen dichotome somscore*:
Ruwe score							
Dichotome score						*	0= erg laag; 1= low; 2= matig; 3 en 4= hoog; 5= zeer hoog



Bendep-SRQ (KV)
 © C.C. Kan, UMC St. Radboud Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
 E-mail: c.kan@psy.umcn.nl
 Website: <http://oase.uci.kun.nl/~kan/Bendep-SRQ.html>



DGV NEDERLANDS INSTITUUT
 VOOR VERANTWOORD MEDICIJNGEBRUIK
 Postbus 3089, 3502 GB Utrecht
 Churchillaan 11, 3527 GV Utrecht
 tel 030 291 62 16 fax 030 296 29 12
 post@dgvinfo.nl www.medicijngebruik.nl

6.2 Bijlage 2: conversietabel

Naam van de Actieve stof	dosis (mg) equivalent aan 10 mg diazepam		halfwaardetijd (uren)*	
	Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium (2003)	Ashton (2002)		
alprazolam	0.5 - 1 mg	1 mg	6-12	
bromazepam	4.5 - 9 mg	6 mg	10-20	
brotizolam	0.25 - 0.5 mg			
clobazam	10 - 30 mg	20 mg	12-60	
clonazepam	1 - 4 mg			
clorazepaat	10 - 30 mg	15 mg		(36-200)
clotiazepam	5 - 10 mg			
cloxazolam	1 - 2 mg			
diazepam	10 mg	10 mg	20-100	(36-200)
ethylloflazepaat	1 - 3 mg			
flunitrazepam	0.5 - 2 mg	1 mg	20 - 30	(36-200)
flurazepam	15 - 60 mg	15-30 mg		(40-250)
ketazolam	15 - 75mg	15-30 mg	2	
loprazolam	0.5 - 2 mg	1-2 mg	6-12	
lorazepam	2 - 8 mg	1-2 mg	10-20	
lormetazepam	1 - 2 mg		10-12	
midazolam	7.5 - 15 mg			
nitrazepam	5 - 10 mg	10 mg	15-38	
nordazepam	2.5 - 10 mg			
oxazepam	15 - 100 mg	20 mg	4-15	
prazepam	30 - 60 mg	10-20 mg		(36-200)
temazepam	15 - 60 mg	20 mg	8-22	
tetrazepam	25 - 100 mg			
triazolam	0.25 - 0.5 mg	0.5 mg	2	

* Indien er een actieve metaboliët gevormd wordt, wordt de halfwaardetijd hiervan tussen haakjes aangeduid.

Hierboven wordt een equivalentielijst afgebeeld die als leidraad kan gebruikt worden bij de overgang naar diazepam. Dit zijn slechts benaderende gegevens. Belangrijke individuele verschillen tussen patiënten zijn mogelijk.