

# Minimale interventie in een cohort van chronische benzodiazepinegebruikers

Resultaten na drie jaar follow-up

Harm Geers <sup>ab\*</sup>, Bas Arents <sup>a</sup> en Marcel L. Bouvy <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Bennekomse Apotheek, Bennekom.

<sup>b</sup> Disciplinarygroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Departement Farmaceutische Wetenschappen, Faculteit Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht.

\* Correspondentie: hcj.geers@bennekomzorg.nl.

## Kernpunten

- Een gecombineerde aanpak door huisarts en apotheker met als doel chronisch benzodiazepinegebruik terug te dringen, is een efficiënte manier die de huisarts werk kan besparen.
- Om toekomstig chronisch benzodiazepinegebruik te voorkomen zijn – behalve terugdringing van chronisch benzodiazepinegebruik – preventieve maatregelen van belang.

Chronisch gebruik van benzodiazepinen is een groot probleem in Nederland. Volgens de Stichting Farmaceutische Kengetallen bedroeg in 2004 het gemiddelde aantal voorschriften voor een benzodiazepine in Nederland 0,69 per Nederlander (mannen 0,44 en vrouwen 0,93 voorschriften per persoon). Bij personen boven 75 jaar nam dit toe tot gemiddeld 1,78 bij mannen en 3,58 bij vrouwen [1]. Tussen 2002 en 2006 schommelde volgens gegevens uit de GIPdatabank het aantal gebruikers tussen 1,3 en 1,4 miljoen, ongeveer 700.000 van hen gebruikten meer dan 90 defined daily doses (DDD's) per jaar en worden gekarakteriseerd als chronische gebruikers [2].

Chronisch benzodiazepinegebruik leidt niet tot een betere nachtrust, omdat na een relatief korte tijd tolerantie optreedt; bovendien geeft langdurig gebruik van deze middelen afhankelijkheid. Een meta-analyse door Glass e.a. toonde aan dat benzodiazepinen bij ouderen nauwelijks effectief zijn. Ook treden bij oudere benzodiazepinegebruikers geheugenstoornissen en andere cognitieve bijwerkingen 4,8 keer, psychomotorische bijwerkingen zoals duizeligheid en verminderd evenwicht 2,6 keer, en slaperigheid overdag 3,8 keer vaker op dan bij placebogebruikers [3].

Herings e.a. toonden in een *case control*-onderzoek aan dat gebruikers van benzodiazepinen een verhoogde kans hebben op een heupfractuur (oddsratio = 1,6). Bij plotselinge dosisverhoging van een benzodiazepine en bij gelijktijdig gebruik van meerdere benzodiazepinen was de kans op een heupfractuur sterker verhoogd (oddsratio respectievelijk 3,4 en 2,5) [4].

De NHG Standaard *Slaapproblemen en slaapmiddelen* is in zijn medicamenteuze adviezen uiterst terughoudend met slaapmiddelen [5].

Bij plotseling staken kunnen ontwenningssverschijnselen en

## Abstract

*Minimal intervention in a cohort of chronic benzodiazepine users. Results after three years of follow-up*

### Objective

To determine the effects of a joint pharmacist and general practitioner (GP) minimal intervention strategy directed at the reduction of chronic benzodiazepine use.

### Design

Longitudinal study before and after intervention.

### Methods

Chronic users of benzodiazepines (>90 DDD/year) were selected by the pharmacist and presented to the GP. The GP identified patients who were eligible for the intervention. Intervention patients received a letter signed by both GP and pharmacists informing them about the benefits and risks of chronic benzodiazepine use and motivating them to taper and discontinue use. Use of benzodiazepines was measured in the year before the intervention and 3 years after the intervention.

### Results

608 chronic benzodiazepine users were eligible for the intervention. 329 patients were excluded for various reasons. 279 patients received a letter. Of these patients 13 died and 11 were lost to follow-up. Of 255 remaining patients 59 (23%) had discontinued after 3 years. Among patients that continued using benzodiazepines, the average number of DDD/day decreased slightly.

### Conclusion

A minimal intervention strategy by GP and pharmacist is a practical and effective way to reduce chronic benzodiazepine use.

*PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(4):62-66*

reboundslapeloosheid optreden, waardoor de gebruiker moeilijk kan stoppen en geneigd is terug te vallen in chronisch gebruik [6]. Oude Voshaar e.a. beschrijven dat het mogelijk is met een minimale interventie benzodiazepinegebruik terug te dringen. In hun interventiestudie kregen de gebruikers een brief ('stopbrief') van de eigen huisarts met het advies het benzodiazepinegebruik te staken, of geleidelijk af te bouwen [7]. In 1997 toonde onderzoek van Hijzelendoorn e.a. aan dat aflevergegevens van de apotheek kunnen worden gebruikt om het terugdringen van chronisch benzodiazepinegebruik na interventie door een huisarts aan te tonen [8]. In Bennekom hebben wij in 2004 een minimale interventiestrategie uitgevoerd, waarbij de stopbrief namens zowel de huisarts als de apotheker gestuurd werd, met als doel het benzodiazepinegebruik

terug te dringen. In deze studie hebben wij onderzocht of een minimale interventiestrategie, waarbij ook de apotheker betrokken is, leidt tot vergelijkbare stoppercentages als een minimale interventiestrategie waarbij alleen de huisarts betrokken is.

## Methoden

### Proefpersonen

Halverwege 2004 selecteerden we alle personen die in de periode 1 januari 2003 tot en met 31 december 2003 meer dan 90 tabletten met een benzodiazepine (ATC-codes N05BA, N05CD en N05CF) via de Bennekompse Apotheek verstrekt hadden gekregen. We includeerden alleen personen die op dat moment onder de zorg van een Bennekompse huisarts stonden. De afspraak was bewoners uit de verzorgingstehuizen waarin voornamelijk psychiatrische of psychogeriatrische patiënten verbleven, te excluderen. Verder waren uitgesloten mensen met alcohol- of drugsproblemen, mensen met een psychiatrische achtergrond, mensen die twee of meer benzodiazepinen gebruikten en mensen van wie de huisarts het vermoeden had dat bij hen geen effect te verwachten was.

Van alle gebruikers zijn vastgelegd: naam, adres, geslacht, geboortedatum, middel waarmee de gebruiker in de cohort terecht kwam, aantal afgeleverde tabletten, gemiddeld aantal tabletten per dag en de naam van de huisarts. Indien gebruikers meer dan één soort benzodiazepine gebruikten, is ook dat vastgelegd. Elke huisarts ontving van de apotheek een lijst met de vastgelegde gegevens, met het verzoek aan te geven welke mensen wel en welke niet in aanmerking kwamen voor een stoppoging. De huisarts was geheel vrij in zijn overwegingen personen al dan niet in aanmerking te laten komen. Hij gaf eventuele uitsluiting aan op de lijst zonder opgaaf van reden.

### Interventie

De apotheek verwerkte de geretourneerde lijsten. Iedere gebruiker die in aanmerking kwam om te stoppen, ontving rond 18 juni 2004 een brief namens alle Bennekompse huisartsen en apothekers. In deze brief werden het verslavingsgevaar, het nadelige effect op het geheugen en de reboundslapeloosheid die kan optreden bij staken, aan de orde gesteld. De gebruiker kreeg het advies het gebruik geleidelijk te verminderen of zelfs helemaal ermee te stoppen. Bovendien kreeg de gebruiker de uitnodiging bij vragen of problemen tijdens afbouwen of stoppen, contact op te nemen met huisarts of apotheker. Tevens zijn de gebruikers ervan op de hoogte gesteld dat ze na drie maanden een uitnodiging voor het spreekuur van de huisarts zouden ontvangen, voor verdere ondersteuning bij het afbouwen. Voorafgaand aan het schrijven van de brief is een klein artikel over de 'stopactie' gepubliceerd in het lokale nieuwsblad.

In de voorbereidende farmacotherapieoverleggen zijn gelijktijdig afspraken gemaakt om te voorkomen dat er nieuwe chronische benzodiazepinegebruikers bij zouden komen. Deze afspraken gingen over de afstemming van de voorlichting door de huisarts en die door de apotheek: de huisarts zal informatie geven over slaaphygiëne en de apotheek over de problemen bij (chronisch) benzodiazepinegebruik. Beide geven zowel mondelinge als schriftelijke informatie bij het eerste benzodiazepinerecept. Op de eerste drie recepten zal

de huisarts maximaal tien tabletten voorschrijven, herhalingen zullen alleen verstrekt worden na een consult. Zowel de huisarts als de apothe(e)k(er) zal bij nieuwe gebruikers benadrukken dat het om kortdurend gebruik gaat. Er vond een instructie plaats bij alle assistenten van de huisarts en de apotheek, zodat iedereen op de hoogte zou zijn van de gemaakte afspraken.

### Follow-up

In november 2007 is gekeken welke personen van de cohort uit 2004 nog benzodiazepinen gebruikt hadden vanaf 1 januari 2007 tot en met 31 oktober 2007. Indien er nog benzodiazepinen in gebruik waren, is berekend hoeveel tabletten per dag dat waren. Als er maar één aflevering was verstrekt in 2007, dan werd de laatste aflevering vóór deze verstrekking gebruikt om het aantal tabletten per dag uit te rekenen. Personen die in 2007 waren verhuisd of overleden, zijn niet in de uiteindelijke analyse meegenomen.

Het aantal tabletten per dag is berekend door de cumulatieve hoeveelheid verstrekte tabletten te delen door het aantal dagen tussen de eerste verstrekking en de laatste verstrekking. Het laatst verstrekte aantal is niet meegerekend in het totale aantal tabletten, omdat geen uitspraak gedaan kan worden over de tijd die men nodig heeft om dit laatst geleverde aantal te consumeren. De gemiddelde dosering (mg per dag) is berekend door het gemiddelde aantal tabletten per dag te vermenigvuldigen met het aantal mg per tablet. Het aantal DDD's per dag is berekend door de gemiddelde dagdosering te delen door de DDD (de DDD per ATC-code wordt vastgesteld door de World Health Organization en is te raadplegen op <http://www.whocc.no/atcddd/>).

Gebruikers die in 2007 geen benzodiazepinen meer ophaalden in de apotheek, maar nog wel verzekerd waren en in het verzorgingsgebied van de Bennekompse Apotheek woonachtig waren, zijn beschouwd als stopper. Van alle stoppers is de laatste afleverdatum van de benzodiazepine genoteerd. Bij deze datum zijn 30 dagen opgeteld en de corresponderende datum is als stopdatum gedefinieerd. De 30-dagenperiode is gekozen omdat benzodiazepinen wettelijk gezien voor maximaal 30 dagen mogen worden voorgeschreven.

### Statistische analyse

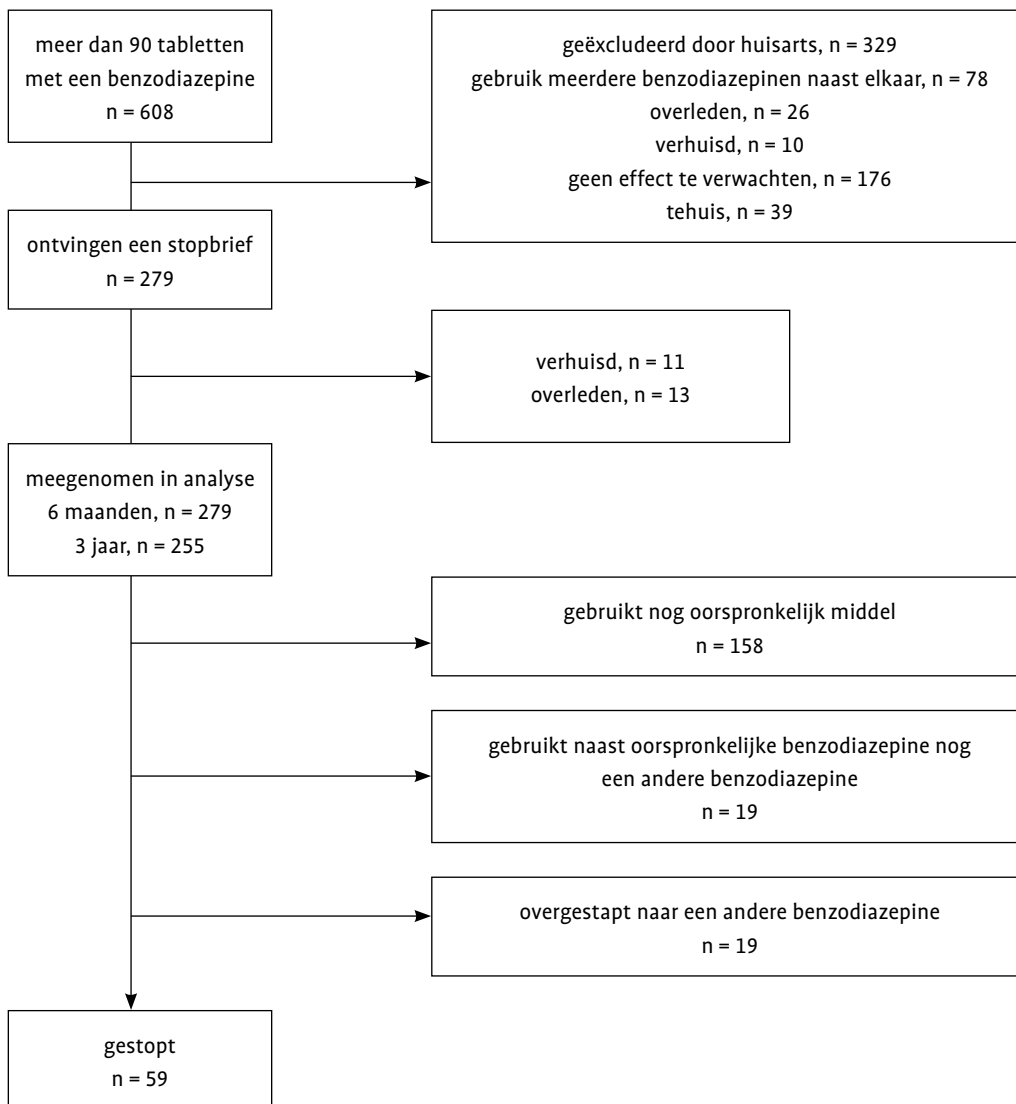
Verschillen in gemiddeld benzodiazepinegebruik voor en 3 jaar na de interventie zijn bepaald met een gepaarde t-test (*paired sample t-test*). Verschillen in benzodiazepinegebruik tussen verschillende groepen werden berekend met een t-test (*independent sample t-test*). Alle p-waarden zijn tweezijdig. Voor de analyse is gebruikgemaakt van SPSS for Windows versie 15.0.1.

### Resultaten

In totaal zijn 608 chronische benzodiazepinegebruikers geselecteerd, 279 van deze 608 personen kwamen volgens de huisarts in aanmerking voor een stopbrief. Het gemiddelde aantal DDD's per dag van de personen die wel een stopbrief kregen was lager (0,49) dan dat van de personen die geen stopbrief kregen (0,59), maar niet significant ( $p = 0,052$ ). Op het moment van selectie bleken 26 van de 279 geselecteerden te zijn overleden en 10 verhuisd. Van 29% gaf de huisarts aan dat bij hen geen effect te verwachten viel en dat 13% meer dan één benzodiazepine gebruikte (figuur 1). De basiskenmer-

## Figuur 1

### Overzicht van studieopzet en resultaten



## Tabel 1

### Basisgegevens cohort

Kenmerk	Aantal
Man (%)	76 (27)
Vrouw (%)	203 (73)
Gemiddelde leeftijd in jaar (SD)	63,7 (62,1-65,2)
Gemiddeld aantal tabletten per dag (SD)	1,0 (0,86)
Gemiddeld aantal DDD/dag (SD)	0,46 (0,65)

ken van de populatie op het moment van inclusie staan weergegeven in tabel 1: 76 gebruikers (27%) waren mannen, de gemiddelde leeftijd was 63,7 jaar en gemiddeld werden 0,46 DDD's per dag gebruikt. Op het moment van inclusie gebruikte 43% oxazepam, 21% temazepam en 7% diazepam respectievelijk nitrazepam (tabel 2).

Van de 279 personen die een stopbrief ontvingen, waren 11 in 2007 verhuisd en 13 overleden (figuur 1). Van de 255 overblijvende personen bleven 196 na 3 jaar benzodiazepinen gebruiken. 158 (62%) personen gebruikten uitsluitend dezelfde benzodiazepine als bij inclusie, 19 (7%) gebruikten naast de oorspronkelijke benzodiazepine nog een additionele benzodiazepine, 19 waren overgestapt naar een andere benzodiazepine. Van de 196 personen die niet waren gestopt bleven 177 personen de oorspronkelijke benzodiazepine gebruiken.

**Tabel 2**

Overzicht van aantallen en soorten benzodiazepinen op moment van inclusie, en aantal stoppers na 3 jaar

Geïnccludeerde benzodiazepine	Gemiddelde dosering in de periode voor inclusie in DDD/dag (SD)	Aantal (%)	Stoppers, na 3 jaar (%)
Oxazepam	0,21 (0,27)	121 (43,4)	35 (28,9)
Temazepam	0,57 (0,44)	60 (21,5)	6 (10,0)
Diazepam	0,38 (0,34)	20 (7,2)	4 (20,0)
Nitrazepam	0,93 (0,64)	18 (6,5)	3 (16,7)
Zopiclon	0,78 (0,56)	9 (3,2)	1 (11,1)
Lorazepam	0,50 (0,34)	8 (2,9)	0 (0,0)
Zolpidem	0,75 (0,30)	7 (2,5)	3 (42,9)
Flurazepam	0,99 (0,51)	6 (2,2)	2 (33,3)
Overige	0,77 (1,5)	30 (10,8)	5 (16,7)

**Tabel 3**

Gebruik van benzodiazepinen uitgesplitst naar anxiolytica en hypnotica, en naar halfwaardetijd <sup>□</sup>

Variabele (n)	Gemiddeld aantal DDD/dag voor interventie (BI95)	Gemiddeld aantal DDD/dag na interventie (BI95)	Verschil in aantal DDD/dag voor en na interventie (BI95)
<b>n = 196</b>			
Anxiolytica (161)	0,4 (0,3; 0,5)	0,3 (0,2; 0,3)	-0,2 (-0,2; -0,1), p <0,0001
Hypnotica (35)	1,1 (0,6; 1,6)	0,7 (0,4; 0,9)	-0,4 (-0,8; -0,1), p =0,024
Halfwaardetijd <12 uur (139)	0,4 (0,3; 0,5)	0,3 (0,2; 0,3)	-0,2 (-0,2; -0,1), p <0,0001
Halfwaardetijd ≥12 uur (57)	0,7 (0,5; 1,0)	0,5 (0,4; 0,7)	-0,2 (-0,4; -0,1), p = 0,006

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval  
<sup>□</sup> Stoppers en mensen die van benzodiazepine wisselden zijn niet in de analyse meegenomen.

### Stoppers

In totaal waren 59 personen continu gestopt (23%) na 3 jaar follow-up, 59% van de stoppers stopte met oxazepam en 10% met temazepam. Het gemiddelde aantal DDD's per dag in de periode voor inclusie bedroeg 0,29 voor stoppers en 0,51 voor niet stoppers (verschil 0,22 DDD's per dag, p = 0,19). Het aantal stoppers per benzodiazepine is weergegeven in tabel 2. Na 6 maanden bedroeg het aantal continue stoppers 33, na 12 maanden 41, na 18 maanden 48, na 21 maanden 53 en na 27 maanden 59. Het gemiddelde aantal dagen dat geen benzodiazepine meer was gebruikt door een stopper, was 849 (minimum 379 dagen zonder, maximum 1119 dagen zonder benzodiazepine) na een follow-up van 33 maanden (gegevens niet weergegeven).

### Niet-stoppers

De 196 personen die niet gestopt waren, gebruikten voornamelijk oxazepam (n = 80; 39%) en temazepam (n = 52; 25%). Een vergelijkbare afname is gevonden voor het aantal DDD's per dag, zowel bij gebruikers van anxiolytica als van hypnotica en bij middelen met een halfwaardetijd van minder dan 12 uur en meer dan 12 uur (tabel 3).

### Beschouwing

Na 3 jaar was 23% van de benzodiazepinegebruikers nog steeds gestopt. In de eerdere onderzoeken van Gorgels e.a. en van Niessen e.a., die ook een stopbrief verstuurden, was dit respectievelijk 15% na 21 maanden en 11,3% na 12 maanden [9, 10]. Het hier beschreven onderzoek had een langere follow-up en maakte gebruik van apotheekgegevens in plaats van prescriptiegegevens zoals Gorgels die gebruikte.

Bij gebruik van prescriptiegegevens kan het voorkomen dat voorgeschreven medicijnen niet opgehaald worden bij de apotheek, de gebruiker wordt dan ten onrechte geclassificeerd als een continue gebruiker. Bij gebruik van apotheekgegevens kan dus een onderschatting van het aantal stoppers ontstaan. Apotheekgegevens hebben als nadeel dat gebruikers die hun recepten in andere apotheken ophalen ('shoppers') ten onrechte geclassificeerd worden als stoppers. Dit laatste is in de regio Bennekom onwaarschijnlijk, omdat de recepten digitaal verzonden worden naar de apotheek. Hierdoor lijkt het onwaarschijnlijk dat gebruikers ten onrechte als stopper geclassificeerd werden. Bovendien is in de regio maar een beperkt aantal apotheken, waardoor de gebruiker uiteindelijk weer bij zijn oorspronkelijke apotheek uitkomt met zijn benzodiazepinevoorschrift.

In dit onderzoek werden 329 (54%) gebruikers door de huisarts geëxcludeerd. Hoewel dit in 36 (11%) van de gevallen verband hield met overlijden of verhuizen van de patiënt, blijft het percentage geëxcludeerde gebruikers hoger dan in eerdere onderzoeken van Gorgels e.a. (30%) en Niessen e.a. (1,8%). Omdat de reden van exclusie niet door de huisarts werd aangegeven, wordt het moeilijker de studies met elkaar te vergelijken. Het is echter mogelijk dat het betere effect van het hier beschreven onderzoek samenhangt met een selectie van gemotiveerdere gebruikers.

Het lagere stoppercentage in het onderzoek van Niessen is mogelijk ook te verklaren door een strengere definitie van chronisch gebruik (180 DDD's per jaar of meer). Het is waarschijnlijk dat een strengere definitie van chronisch gebruik, zoals in de studie van Niessen het geval was, heeft geleid tot de inclusie van een relatief groter aantal gebruikers die afhankelijk waren van benzodiazepinen. Dubbelgebruik was in het onderzoek van Niessen bovendien geen exclusiecriteria. Hierdoor zijn mogelijk in het huidige onderzoek minder complexe gebruikers geëxcludeerd. Verder was de follow-up in het onderzoek van Niessen korter dan in het huidige onderzoek (6-12 maanden versus 36 maanden), waardoor het mogelijk is dat een deel van de stoppers weer gestart is. Hierdoor kan het percentage stoppers na langere tijd lager uitvallen dan 11,3%.

Een andere mogelijke verklaring is dat de studie van Niessen is uitgevoerd onder ziekenfondsverzekerden. Uit een onderzoek van het Nivel uit 2003 bleek dat bij ziekenfondsverzekerden de bezoekfrequentie aan de huisarts hoger ligt (4,55 contacten per jaar) dan bij particulier verzekerden (3,39 contacten per jaar) [11]. Ziekenfondsverzekerden vormen een groep met een gemiddeld lager inkomen dan particulier verzekerden. Uit een studie onder ziekenfondsverzekerden (Medicare) in de Verenigde Staten bleek dat een lager inkomen geassocieerd was met een hoger gebruik van benzodiazepinen. De kans dat een ziekenfondsverzekerde een benzodiazepine krijgt voorgeschreven lijkt groter, gezien de hierboven genoemde feiten, en daardoor ook de kans dat een ziekenfondsverzekerde een chronische gebruiker wordt [12].

Een studie van Oude Voshaar e.a. liet zien dat 49% van de stoppers na 819 dagen abtinent blijft. In onze studie nam het percentage continue stoppers toe per 6 maanden en stabiliseerde na 27 maanden follow-up [13]. Na 33 maanden was het gemiddelde aantal dagen dat een stopper geen benzodiazepine meer gebruikt had 849 dagen (379-1119 dagen). Alle personen die als stopper geïdentificeerd werden, bleven gedurende de rest van de follow-up abtinent. Het aantal stoppers bleef zelfs na 12 maanden nog stijgen, waarbij de vraag gesteld kan worden of stoppen op een tijdstip van 12 maanden na de interventie nog aan de interventie zelf kan worden toegeschreven. Omdat alle huisartsen jaarlijks een update kregen van de status van het project en van het aantal tabletten oxazepam 10 mg dat per maand gemiddeld door de apotheek verstrekt werd (dit daalde van circa 12.000 tabletten per maand naar circa 9000 per maand), denken wij dat dit de huisartsen prikkelde mensen te blijven motiveren om te stoppen. Mogelijk heeft deze spiegelinformatie van de apotheek een bijdrage geleverd aan het aantal stoppers dat 12 maanden na de interventie bleef stijgen en derhalve voor een soort nawerking heeft gezorgd.

Het gemiddelde aantal DDD's per dag van de stoppers (0,29) voor interventie was significant lager dan dat van de niet-stoppers (0,51).

Dit komt overeen met een eerder onderzoek door Oude Voshaar [13] waaruit blijkt dat een lagere aanvangsdosering leidt tot een hoger stoppercentage en een langere abtinentie. In tabel 3 is onderscheid gemaakt tussen anxiolytica en slaapmiddelen, waarbij de indeling is aangehouden voor slaapmiddelen zoals die staat vermeld in het *Farmacotherapeutisch Kompas*. Omdat sommige slaapmiddelen – bijvoorbeeld oxazepam – als slaapmiddel zowel als als anxiolyticum gebruikt worden, is ook een onderverdeling gemaakt op basis van de halfwaardetijd. Het aantal DDD's per dag bij personen die niet gestopt waren, nam statistisch significant af bij alle gebruikers.

## Conclusie

De minimale interventiestrategie is een goede manier om het aantal benzodiazepinegebruikers en het aantal benzodiazepinevoorschriften te verlagen. In onze studie stopte 23% van de chronische gebruikers. Gebruik van lagere doseringen lijkt de kans op stoppen te vergroten. Vergeleken met andere in Nederland uitgevoerde studies gaf onze studie een hoger percentage stoppers. De waarschijnlijkste verklaring hiervoor lijkt het verschil in in- en exclusiecriteria tussen de verschillende studies. Het gebruik van apotheekgegevens biedt logistieke voordelen ten opzichte van huisartsgegevens met vergelijkbare resultaten. Een samenwerking tussen huisartsen en apothekers is een eenvoudige en effectieve manier om het benzodiazepinegebruik terug te dringen en kan de huisarts werk uit handen nemen.

## LITERATUUR

- 1 Benzodiazepinen weer in opmars. Pharm Weekbl 2004;139(38):1219.
- 2 [www.gipdatabank.nl/index.asp?schermtabellenFrameSet&infoType=g&table=01-basis&item=N05BA](http://www.gipdatabank.nl/index.asp?schermtabellenFrameSet&infoType=g&table=01-basis&item=N05BA).
- 3 Glass J, Lancotot KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. BMJ 2005;331:1169.
- 4 Silber MH. Chronic insomnia. N Engl J Med 2005;353:803-10.
- 5 Herings RMC, Stricker BHC, de Boer A, et al. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half life. Arch Intern Med 1995;155:1801-7
- 6 NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen. Eerste herziening. Huisarts Wet 2005;48:402-15.
- 7 Oude Voshaar RC, Gorgels WJM, Mol AJJ, et al. Behandelmethoden om langdurig benzodiazepinegebruik te staken. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:1347-50.
- 8 Hijzelendoorn AS, Dam B, van Jaarsveld WPM, et al. Benzodiazepinegebruik beperkt door huisartsinterventie. Eenvoudige methode om het gebruik terug te dringen. Pharm Weekbl 1997;132(25):838-45.
- 9 Gorgels WJM, Oude Voshaar RC, Mol AJJ, et al. Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study. Drug Alcohol Depend 2005;78:49-56.
- 10 Niessen WJM, Broer J, Haaijer-Ruskamp FE, Stewart RE. Vermindering van gebruik van benzodiazepinen door een brief van de eigen huisarts aan chronische gebruikers. Nederlands Tijdschr Geneesk 2005;149:356-61.
- 11 Vraag- en aanbodontwikkelingen in de huisartsenzorg in de 23 Districts Huisartsen Verenigingen. Utrecht: Nivel; 2003. p. 18. [www.nivel.nl/pdf/vraag-en-aanbodontwikkelingen-in-de-huisartsenzorg.pdf](http://www.nivel.nl/pdf/vraag-en-aanbodontwikkelingen-in-de-huisartsenzorg.pdf). Geraadpleegd 15 april 2008.
- 12 Yang HWK, Simoni-Wastila L, Zuckerman IH, et al. Benzodiazepine use and expenditures for medicare beneficiaries and the implications of medicare part D exclusions. Psychiatr Serv 2008;59:4:384-91.
- 13 Oude Voshaar RC, Gorgels WJM, Mol AJJ, et al. Predictors of relapse after discontinuation of long-term benzodiazepine use by minimal intervention: a 2-year follow-up study. Fam Pract 2003;20:370-2.