

# Interventie door de ziekenhuisapothekerk als hulpmiddel bij reductie van benzodiazepinegebruik in de tweedelijnspsychiatrie

E.M. Engel-Dettmers<sup>a\*</sup>, R.C. de Knijff<sup>b</sup>, B. Ploeger<sup>c</sup>,  
W.C. van der Zwet<sup>d</sup> en I.R.F. van Berlo-van de Laar<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Ziekenhuisapotheker, Ziekenhuisgroep Twente

<sup>b</sup> Psychiater, Adhesie, GGZ Midden-Overijssel.

<sup>c</sup> Ziekenhuisapotheker, Deventer Ziekenhuis.

<sup>d</sup> Arts-microbioloog, epidemioloog, Deventer Ziekenhuis.

\* Correspondentie: e.dettmers@zgt.nl.

## Kernpunten

- Een minimale interventie is een effectieve methode om het benzodiazepinegebruik te verminderen of zelfs helemaal te stoppen bij niet-psychiatrische patiënten.
- In GGZ-instellingen opgenomen psychiatrische patiënten blijken frequent en langdurig te worden behandeld met benzodiazepinen, zonder dat daarvoor een *evidence-based* onderbouwing kan worden gegeven.
- Dit onderzoek toont aan dat een interventie door een apotheker ook bij opgenomen psychiatrische patiënten het benzodiazepinegebruik significant kan reduceren.

De belangrijkste indicaties voor benzodiazepinen zijn kortdurende slapeloosheid en pathologische angst. De behandelduur van slapeloosheid mag niet langer duren dan twee weken [1]. Bij acute angststoornissen wordt een therapieduur geadviseerd van maximaal vier weken, bij gegeneraliseerde angststoornissen van maximaal twee maanden. Langdurig gebruik van benzodiazepinen bij angststoornissen komt pas aan de orde als derdelijns- tot zesdelijnsbehandeling [2]. Dit geldt ook in de psychiatrie. Eerder onderzoek toont aan dat een interventiestrategie een effectieve methode is om benzodiazepinegebruik te verminderen of helemaal te stoppen. In deze onderzoeken zijn patiënten met psychiatrische aandoeningen echter uitgesloten [3-6]. Psychiatrische patiënten die zijn opgenomen binnen de bij de Apotheek Deventer Ziekenhuis aangesloten GGZ-instellingen, krijgen frequent langdurig benzodiazepinen. Wij onderzochten of een interventiestrategie ook geschikt is om het benzodiazepinegebruik onder deze patiënten terug te dringen.

## Methoden

In de periode oktober 2006 tot en met juli 2007 is een gecontroleerd interventieonderzoek uitgevoerd onder patiënten die langer dan drie maanden waren opgenomen in de GGZ-instellingen Zwolse Poort te Raalte en Adhesie te Deventer en die te lang of te veel benzodiazepinen gebruikten. Te lang gebruik is gedefinieerd als een

## Abstract

*Hospital pharmacy intervention to reduce benzodiazepine use in hospital-admitted psychiatric patients*

### Objective

Interventions against benzodiazepine use have proven to be effective in non-psychiatric patients. This study aimed to determine whether a hospital pharmacy intervention can significantly reduce benzodiazepine use in hospital-admitted psychiatric patients.

### Design

Six-month prospective intervention study in patients admitted to two psychiatric hospitals: GGZ Zwolse Poort in Raalte and Adhesie GGZ Midden-Overijssel in Deventer (The Netherlands).

### Methods

Thirteen psychiatrists of 188 patients received a request, including a tapering-off advice, from the pharmacy to stop or reduce the benzodiazepine use of these patients. Benzodiazepine use was measured three months before sending the request ( $t = -1$ ), at the moment of the request ( $t = 0$ ), two weeks after finishing the tapering-off period ( $t = 1$ ) and six months after sending the request ( $t = 2$ ). The effect of the intervention was compared with changes in benzodiazepine use in the same population in the three-month period before the intervention. A 20% or more reduction in benzodiazepine use was considered a successful reduction.

### Results

Without intervention 8.0% of the patients reduced their benzodiazepine use by 20% or more. At  $t = 1$ , 27% of patients reached this goal and at  $t = 2$  this percentage increased to 31. Compared to the three-month period before the intervention the number of tapered-off patients significantly increased in both cases ( $p < 0.001$ ).

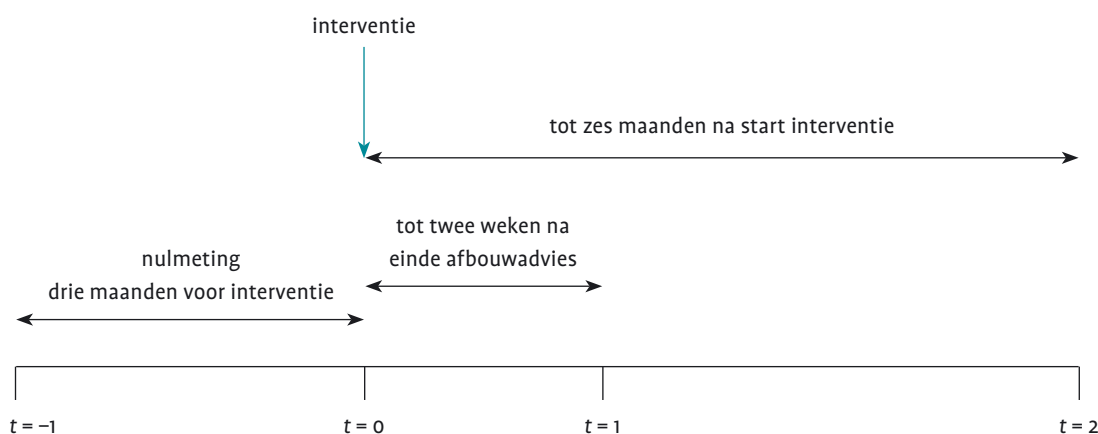
### Conclusion

A pharmacy intervention against long-term benzodiazepine use in hospital-admitted psychiatric patients is an effective measure in reducing benzodiazepine use.

*PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(5):102-105*

hypnoticum gedurende meer dan twee weken of een anxiolyticum gedurende meer dan twee maanden. Te veel gebruik is gedefinieerd als een gebruik op zo-nodig-basis van meer dan 90 tabletten per jaar of gebruik van twee of meer verschillende benzodiazepinen. De onderzoeker vergeleek het medicatiegebruik van patiënten op vier momenten gedurende het onderzoek. In figuur 1 staan de onderzoeksperiodes weergegeven. Op  $t = 1$  en  $t = 2$  is ten

**Figuur 1**  
Onderzoekperioden



opzichte van het medicatieoverzicht op  $t = 0$  gekeken naar:

- benzodiazepinegebruik, uitgedrukt in mg diazepam;
- overige sedatieve medicatie (gegevens Z-Index maart 2006).

Als nulmeting is het medicatieoverzicht op  $t = 0$  vergeleken met dat van dezelfde patiënten op  $t = -1$ . Om benzodiazepinegebruik te kwantificeren is elke dosering omgerekend naar een equivalente dosering diazepam [7].

Op  $t = 0$  ontving de psychiater een brief met een overzicht van de actuele medicatie van de patiënt en een afbouw/stopadvies. Aan de patiënten werd geen toestemming gevraagd voor deelname aan het onderzoek. Beoordeling van de medicatiegegevens bepaalde de deelname. Arts en patiënt besloten vervolgens of afbouwen mogelijk was.

De primaire uitkomstmaat was de reductie in benzodiazepinegebruik in procenten per patiënt. Een reductie van 20% of meer van het aantal mg diazepam op  $t = 0$  was een succesvolle interventie. Voor de statistische analyse vergeleken we twee populatiepercentages, waarbij de onderzoekspopulatie haar eigen controle was. Literatuur uit de eerste lijn laat zien dat een succesvolle reductie na een interventie gehaald kan worden bij 25% van de patiënten [3, 5]. Uit een steekproef bleek dat tijdens de nulmeting 10% van de patiënten een daling in benzodiazepinegebruik van 20% zou laten zien. Op basis van deze gegevens is berekend dat 97 patiënten nodig zijn om statistisch significante uitspraken te kunnen doen [8]. De resultaten zijn met elkaar vergeleken met de McNemars-test. Naast de vaststelling of de reductie succesvol was, is gekeken naar de gemiddelde dosisreductie die de onderzoekspopulatie haalde. De

gemiddelde doseringen op de meetmomenten werden vergeleken met de gepaarde t-toets. Met multivariate logistische regressie werd met SPSS berekend of leeftijd, geslacht, GGZ-instelling, uitgangsdosering diazepam en aantal verschillende benzodiazepinen significant van invloed waren op het resultaat. Of afbouwen van benzodiazepinegebruik ook leidde tot toename in het gebruik van andere sederende medicatie, werd statistisch onderbouwd met de  $\chi^2$ -test.

Het onderzoeksprotocol is niet getoetst door een medisch-ethische commissie. Wel is het goedgekeurd door de onderzoekscommissies van de GGZ-instellingen.

### Resultaten

Op het moment van de start van het onderzoek waren 399 patiënten langer dan drie maanden opgenomen, 188 (47%) van hen voldeden aan de inclusiecriteria (tabel 1). De verhouding man:vrouw was 49:51, de gemiddelde leeftijd 55,1 jaar (standaarddeviatie 14,5). De gemiddelde uitgangsdosering in mg diazepam was 20,0 (standaarddeviatie 14,3) en het aantal gebruikte benzodiazepinen was 1,7 met een spreiding van 1 tot 4.

De interventie leidde tot een significante toename van het aantal patiënten met een vermindering in benzodiazepinegebruik van minimaal 20%. Bij 23,1% van deze patiënten bleek het op  $t = 2$  mogelijk volledig te stoppen met benzodiazepinen. De gemiddelde dosering die succesvol afbouwende patiënten gebruikten, nam af van meer dan 20 mg op  $t = -1$  en  $t = 0$  tot respectievelijk 11,2 mg op  $t = 1$  en 10,0 mg op  $t = 2$  (tabel 2). Van de 170 evalueerbare patiënten

**Tabel 1**

Evalueerbare patiënten en succesvolle reducties benzodiazepinegebruik [n (%)]

t	0	1	2
Aantal verstuurd brieven	188		
Aantal evalueerbare patiënten	187 <sup>□</sup>	185 <sup>□◇</sup>	170 <sup>□◇▽♣</sup>
Aantal succesvolle reducties	15 (8); t = -1 tot t = 0	49 (27) <sup>△</sup> ; t = 0 tot t = 1	52 (31) <sup>△</sup> ; t = 0 tot t = 2
Aantal volledig gestopte patiënten		11 (6, 22% van 49)	12 (7, 23% van 52)

<sup>□</sup> Oorzaak *loss to follow up*: overlijden voor t = 0  
<sup>◇</sup> Oorzaak *loss to follow up*: ontslag voor t = 1  
<sup>▽</sup> Oorzaak *loss to follow up*: ontslag voor t = 2  
<sup>♣</sup> Oorzaak *loss to follow up*: overlijden voor t = 2  
<sup>△</sup> Statistisch significant ten opzichte van nulmeting (p < 0,001)

op t = 2 hadden er 45 op t = 1 succesvol afgebouwd. Bij 37 van deze 45 patiënten (82,2%) bleef de reductie bestaan tot t = 2. De 4 overige patiënten waren op t = 2 *lost to follow up*. De 15 extra patiënten die op t = 2 succesvol hadden afgebouwd, hebben deze reductie gehaald na t = 1.

De instelling, het geslacht, de leeftijd en het aantal verschillende benzodiazepinen op t = 0 hadden geen significant effect op het bereiken van 20% reductie in benzodiazepinegebruik. De uitgangsdosering was wel van invloed. Ten opzichte van de groep gebruikers tot en met 10 mg (n = 69) was er geen significant verschil in succes met de gebruikers die 10 tot 20 mg gebruikten (n = 50), wel met gebruikers van meer dan 20 mg (n = 68, maximaal 90 mg) [oddsratio (OR) op t = 1: 3,2; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) 1,4-7,8; OR op t = 2: 2,9, BI95: 1,3-6,7].

Van de 15 patiënten die afbouwden tijdens de nulmeting, gebruikten er 5 vervolgens meer andere sederende medicatie. Van de patiënten bij wie het benzodiazepinegebruik niet was afgenomen (n = 172) waren dit er 27 (33,3% versus 15,7%, p = 0,08). Gedurende de afbouwperiode en na zes maanden bleef dit verschil zichtbaar en werd significant. Op t = 1 gebruikten 11 van de 49 afbouwende patiënten (22,4%) en 9 van de 136 niet-afbouwende patiënten (6,6%) meer andere sederende medicatie dan voor het afbouwen (p = 0,006). Na zes maanden waren dit respectievelijk 19 van de 52 (36,5%) en 21 van de 118 (17,8%) patiënten (p = 0,007).

### Beschouwing

Uit dit onderzoek blijkt dat een apothekersinterventie ook bij patiënten die zijn opgenomen in een GGZ-instelling kan leiden tot een afname in benzodiazepinegebruik. Zes maanden na de interventie is het effect nog merkbaar. In 23% van de gevallen

waarbij daadwerkelijk is gestart met afbouwen, is het op t = 2 gelukt volledig te stoppen. Dit percentage is vergelijkbaar met succespercentages in onderzoeken waarin psychiatrische patiënten werden uitgesloten [3, 5].

In dit onderzoek is de kans op succesvol afbouwen groter bij een uitgangsdosering hoger dan 20 mg. Een oorzaak hiervan zou kunnen zijn dat artsen bij hogere doseringen eerder het belang inzien van afbouwen of gemotiveerder zijn. Ook is mogelijk dat patiënten hogere doseringen vaker ten onrechte gebruiken. In eerdere onderzoeken werd juist gevonden dat patiënten met een hogere dosering minder succesvol waren [3, 4]. Hierbij dient de kanttekening gemaakt te worden dat de definitie van hoge doseringen anders was, omdat doseringen in onderzoeken bij niet-psychiatrische patiënten met gemiddelden onder 10 mg veel lager waren dan in dit onderzoek.

Er is geen relatie gevonden met andere variabelen. Dit is consistent met resultaten van andere onderzoeken waarin geen eenduidigheid bestaat over met name invloed van leeftijd en geslacht. Iets dat niet naar voren is gekomen in andere onderzoeken, is het feit dat patiënten die benzodiazepinen afbouwen vaker meer andere sederende medicatie gaan gebruiken dan patiënten die niet afbouwen. Waarom deze medicatie wordt gestart, is niet onderzocht. Een relatie met het afgenomen benzodiazepinegebruik kan daarom niet met zekerheid gelegd worden, maar is niet uit te sluiten.

Omdat er geen *informed consent* gevraagd is, werd iedereen die voldeed aan de criteria geïnccludeerd en was er geen sprake van selectiebias. De keuze van arts en patiënt om vervolgens af te bouwen is van allerlei factoren afhankelijk. Dit is echter geen bias, maar onderdeel van het resultaat. Het onderzoek geeft hiermee

**Tabel 2****Mate van reductie benzodiazepinegebruik**

	n	mg
Gemiddelde dosering (mg diazepam); totale populatie		
t = -1	188	19,9 (SD 15,4)
t = 0	187	20,0 (SD 14,3)
t = 1	185	16,7 (SD 13,9) □
t = 2	170	16,8 (SD 14,6) □
Gemiddelde dosering (mg diazepam); patiënten met succesvolle reductie op t = 1	49	
t = -1		22,9 (SD 15,3)
t = 0		23,4 (SD 13,6)
t = 1		11,2 (SD 10,4) □
Gemiddelde dosering (mg diazepam); patiënten met succesvolle reductie op t = 2	52	
t = -1		21,9 (SD 15,3)
t = 0		22,9 (SD 13,8)
t = 2		10,0 (SD 10,6) □

SD: standaarddeviatie

□ Statistisch significant ten opzichte van t = 0 (p < 0,001).

antwoord op de vraag wat het daadwerkelijke effect is van een interventie en niet alleen of afbouwen haalbaar is bij psychiatrische patiënten nadat hiertoe eenmaal is besloten. Mogelijk is er wel sprake van tijd/trendbias, omdat de nulmeting in een andere periode heeft plaatsgevonden dan de effectmeting. Het voordeel van de hierdoor verkregen mogelijkheid om onderzoekspatiënten als hun eigen controle te gebruiken, heeft ons doen besluiten toch voor deze onderzoeksopzet te kiezen.

### Conclusie

Bij aanvang van het onderzoek gaven de betrokken artsen aan afbouwen van benzodiazepinen een belangrijk onderwerp te vinden. In de praktijk blijkt het echter niet altijd haalbaar. Door een interventiebrief te sturen kan de apotheker een actieve bijdrage leveren aan de vermindering van onnodig benzodiazepinegebruik.

Dit artikel is gebaseerd op de registratielezing van E. Engel-Dettmers.

### LITERATUUR

- 1 Knuistingh Neven A, Lucassen PLBJ, Bonsema K, et al. NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen. Huisarts Wet. 2005;48(8):402-15.
- 2 Werkgroep angststoornissen. GGZ Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen. Utrecht: Trimbos instituut; 2003.
- 3 Niessen WJM, Stewart RE, Broer J, et al. Vermindering van gebruik van benzodiazepinen door een brief van de eigen huisarts aan chronische gebruikers. Ned Tijdschr Geneesk. 2005;149(7):356-61.
- 4 Oude Voshaar RC, Gorgels WJM, Mol AJJ, et al. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2003;182:498-504.
- 5 Heather N, Bowie A, Ashton H, et al. Randomised controlled trial of two brief interventions against long-term benzodiazepine use: outcome of intervention. Addict Res Theory. 2004;12(2):141-54.
- 6 Curran HV, Collins R, Fletcher S, et al. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. Psychol Med. 2003;33:1223-37.
- 7 Nelissen-Vrancken M, Eimes M, Sonnen M, et al. Serie Stoppen met benzodiazepinen. Utrecht: DGV, Nederlands instituut voor verantwoord medicijngebruik; 2005.
- 8 van Houwelingen JC, Stijnen Th, van Strik R. Inleiding tot de medische statistiek. 2de ed. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg; 2004. p. 98.