

# **Benzodiazepine discontinuering**

## **Evidence based medicine?**

**Refereeravond Gelderse Roos**  
**8 maart 2005**

**Dr. C.C. Kan**  
**Afdeling Psychiatrie UMC St Radboud Nijmegen**

# Inhoud presentatie

1. **Inleiding**
2. **Benzodiazepine reductie in de eerste lijn: Benzoredux-project<sup>1</sup>**
3. **Meta-analyse en systematische review**
4. **Algemene conclusie**

<sup>1</sup> Benzoredux-studiegroep: R.C. Oude Voshaar, W.J.M.J. Gorgels, A.J.J. Mol, A.J.L.M. van Balkom, E.H. van de Lisdonk, M.H.M. Breteler en F.G. Zitman

# 1. Inleiding: benzodiazepinegebruik staken?

## Therapeutische effectiviteit benzodiazepinen

### Bijwerkingen chronisch gebruik:

- Verslaving: 40 - 52%
- Verhoogd risico op verkeersongevallen
- Verhoogd valrisico  $\Rightarrow$  heupfractuur
- Verminderde geheugenfunctie

## Discrepantie tussen richtlijnen en klinische praktijk

# 1. Inleiding: Protocollen

## Protocollen benzodiazepine reductie:

Engeland: Mental Health Foundation (Russel & Lader 1993)

Nederland: Geneesmiddelen bulletin (Anoniem 1994)

Amerika: -

## 2. Benzoredux: Vraagstellingen

**Doel:** Evaluatie van benzodiazepine reductie in de eerste lijn m.b.v. een gefaseerde aanpak

### Vraagstellingen:

Fase 1:

Minimale interventie:

- Effectief op lange termijn?

Fase 2:

Gereguleerde dosisreductie:

- Effectief?
- Lange termijn effecten?
- Aanvullende waarde psychotherapie?
- Kosten effectiviteit

## 2. Benzoredux: Onderzoeksopzet

30 huisartspraktijken; 2964 chronisch benzodiazepine gebruikers

```
graph TD; A[30 huisartspraktijken; 2964 chronisch benzodiazepine gebruikers] --> B[FASE I: Medicatiebestanden]; B --> C[Stopbrief n = 2004]; C --> D[19 huisartspraktijken; 2061 chronisch benzodiazepine gebruikers];
```

**FASE I:** Medicatiebestanden

**Stopbrief**  
n = 2004

19 huisartspraktijken; 2061 chronisch benzodiazepine gebruikers

## 2. Benzoredux: Onderzoeksopzet

30 huisartspraktijken; 2964 chronisch benzodiazepine gebruikers

**FASE I:** Medicatiebestanden

Stopbrief  
n = 2004

Bezoekt huisarts  
n = 1321

**FASE II:** Medicatiebestanden + interviews

19 huisartspraktijken; 2061 chronisch benzodiazepine gebruikers

## 2. Benzoredux: Onderzoeksopzet

30 huisartspraktijken; 2964 chronisch benzodiazepine gebruikers

**FASE I:** Medicatiebestanden

Stopbrief  
n = 2004

Bezoekt huisarts  
n = 1321

**FASE II:** Medicatiebestanden + interviews

Stoppers  
n = 285

Geen behandeling  
n = 109

19 huisartspraktijken; 2061 chronisch benzodiazepine gebruikers



## 2. Benzoredux: Onderzoeksopzet

30 huisartspraktijken; 2964 chronisch benzodiazepine gebruikers

**FASE I:** Medicatiebestanden

Stopbrief  
n = 2004

Bezoekt huisarts  
n = 1321

**FASE II:** Medicatiebestanden + interviews

Stoppers  
n = 285

Geen behandeling  
n = 109

Dosisreductie + therapie  
n = 73

Dosisreductie alleen  
n = 73

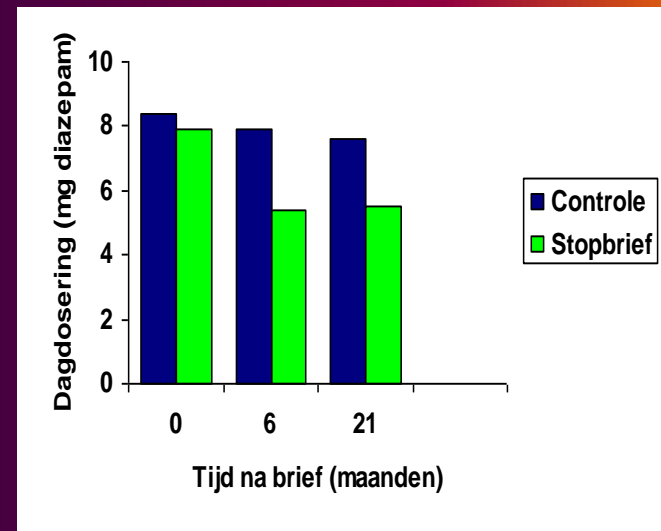
Geen behandeling  
n = 34

Niet-Stoppers  
n = 1036

19 huisartspraktijken; 2061 chronisch benzodiazepine gebruikers

## 2. Benzoredux fase I: Stopbrief<sup>1</sup>

Reductie benzodiazepinegebruik:



Prevalentie stoppers: - 28% na 6 maanden  
- 16% na 21 maanden

## 2. Benzoredux fase I: Stopbrief<sup>1;2</sup>

### Predictoren stoppen benzodiazepinegebruik<sup>2</sup>:

	multivariate logistische regressie:	OR [95% B.I.]
- Mannelijk geslacht		1.7 [1.3 – 2.5]
- Dosering < 7.5 mg diazepam eqv.		4.0 [2.5 – 10.0]
- Gebruiksduur < 2 jaar		3.3 [2.5 – 7.6]
- Gebruik van slechts 1 BZD		5.0 [2.5 – 10.0]
- Gebruik van middel korte halfwaardetijd		1.7 [1.1 – 2.5]

### Predictoren terugval:

	multivariate cox-regressie:
- > 1 BZD	
- Formeel hypnoticum	
- Antidepressivum na 6 maanden	
- Dosering < 10 mg diazepam eqv.	
- Algemene gezondheidsbeleving	

### Prescriptiebestanden<sup>2</sup>:

	(n=1707)
	RR [95% B.I.]
-	1.9 [1.3 – 2.8]
-	0.7 [0.5 – 1.0]
-	0.6 [0.3 – 0.9]
-	-
-	-

### Interviews<sup>1</sup>:

	(n=109)
	RR [95% B.I.]
-	-
-	-
-	-
-	2.4 [1.2 – 4.7]
-	0.98 [0.97 – 0.99]

<sup>1</sup> Oude Voshaar & Gorgels et al., *Family Practice*, 2003

<sup>2</sup> Gorgels & Oude Voshaar et al., *Alcohol and Drug Dependence*, in press

## 2. Benzoredux: Onderzoeksoopzet

30 huisartspraktijken; 2964 chronisch benzodiazepine gebruikers

**FASE I:** Medicatiebestanden

Stopbrief  
n = 2004

Bezoekt huisarts  
n = 1321

**FASE II:** Medicatiebestanden + interviews

Stoppers  
n = 285

Geen behandeling  
n = 109

Dosisreductie + therapie  
n = 73

Dosisreductie alleen  
n = 73

Geen behandeling  
n = 34

19 huisartspraktijken; 2061 chronisch benzodiazepine gebruikers

## 2. Benzoredux: Interventies RCT

Tijdspad (in weken):

nul

een

twee

drie

vier

vijf

zes

zeven

acht

Huisartsconsulten:

C1

C2

C3

C4

C5

C6

Acties huisarts:

Omzetten  
diazepam

⇓  
75%

⇓  
50%

⇓  
25%

⇓  
0%

Afsluiten  
interventie

Groepsbijeenkomsten:

een

twee

drie

vier

vijf

## 2. Benzoredux: Interventies RCT

### Inhoud groepsbijeenkomsten:

1. Psychoeducatie langdurig benzodiazepinegebruik
2. Progressieve relaxatietraining (Jacobson)
3. Cognitieve therapie gericht op interpretatie ontwenningverschijnselen

## 2. Benzoredux: Baseline meting RCT

### Kenmerken populatie (n=180):

- Leeftijd: 63 jaar
- 70% vrouw

### Benzodiazepinegebruik:

- Duur gebruik: 13.5 jaar
- Dosering: 8.4 mg diazepam eqv.

### Bendep-SRQ:

- Problematisch gebruik
- Preoccupatie
- Gebrek aan therapietrouw
- Onttrekkingsverschijnselen

### Gem. (sd) score<sup>1</sup>

- 1.5 (1.3)
- 2.4 (1.5)
- 0.6 (1.6)
- 2.0 (1.9)

<sup>1</sup> Oude Voshaar, Mol, et al., *Comprehensive Psychiatry*, 2003

## 2. Benzoredux: Baseline meting RCT

### Psychopathologie op baseline:

**General Health Questionnaire-12:**

Score:

2.6 (3.3)

34% DSM-IV cases

### **Profiles of Mood State:**

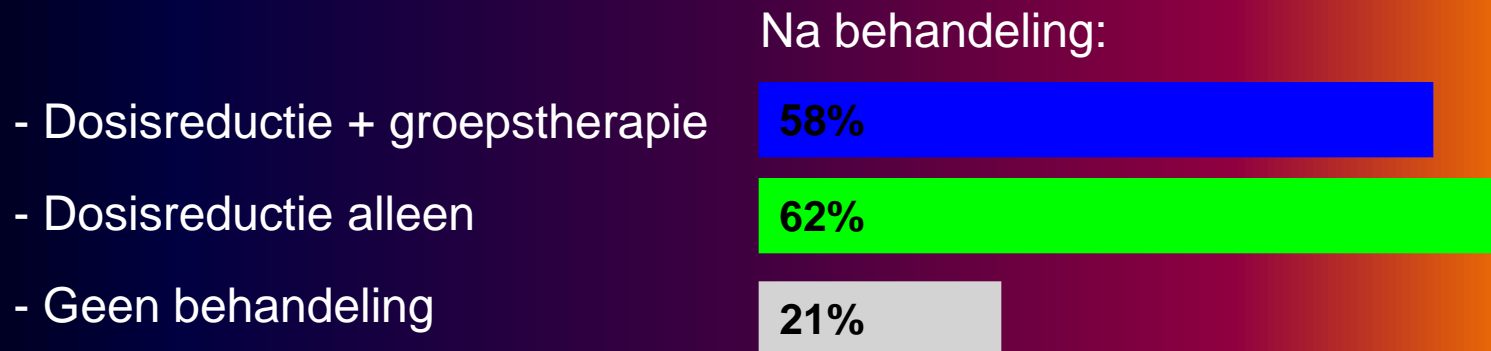
% in vijfde quintile (norm = 20%)

- Depressie 46%
- Irritatie/boosheid 27%
- Vermoeidheid 41%
- Geen kracht 36%
- Gespannenheid 29%



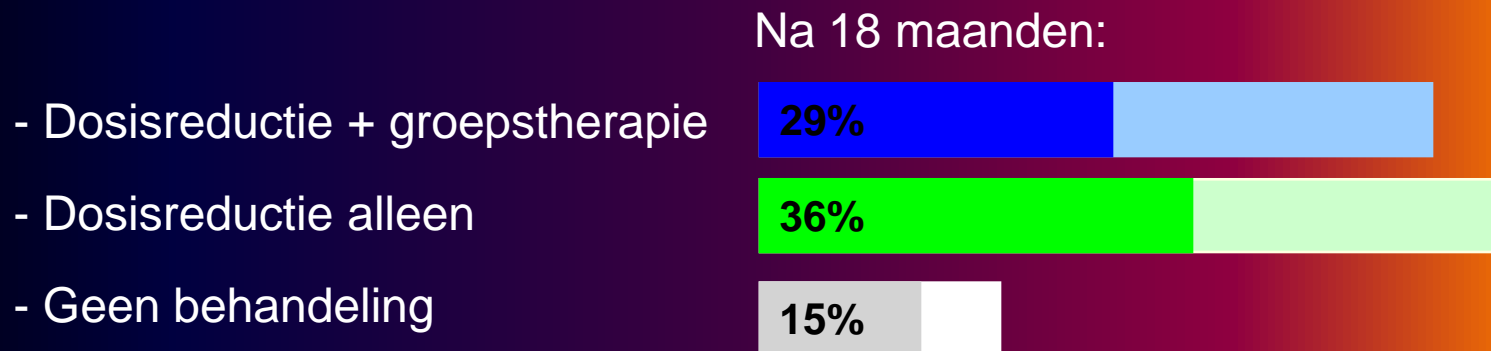
## 2. Benzoredux: Geprotocolleerde dosisreductie<sup>1</sup>

### 1. Primaire effectmaat: Benzodiazepinegebruik (% stoppers)



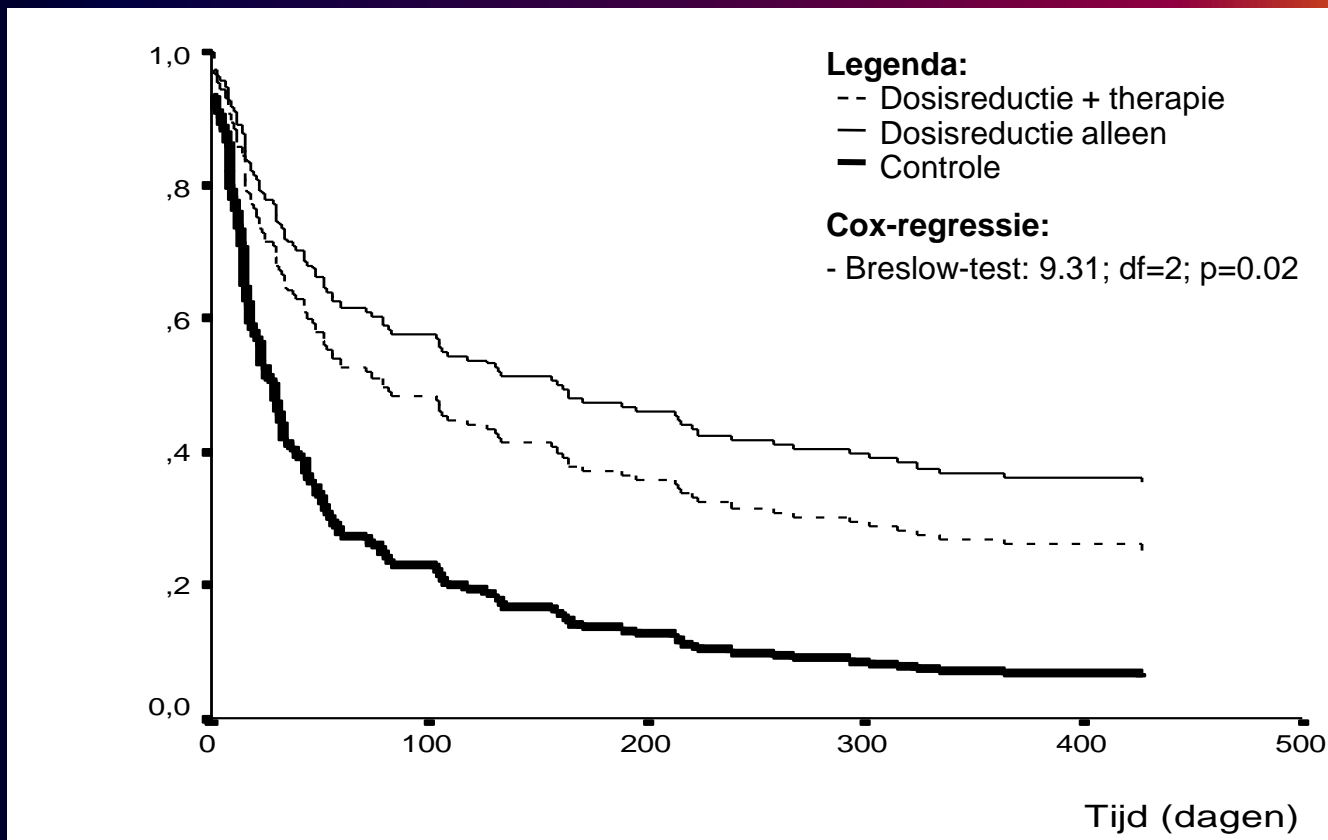
## 2. Benzoredux: Geprotocolleerde dosisreductie<sup>1</sup>

### 1. Primaire effectmaat: Benzodiazepinegebruik (% stoppers)



## 2. Benzoredux: Prognostische factoren

### Terugvalcurve: Eerste benzodiazepinerecept na interventie



## 2. Benzoredux: Prognostische factoren

Univariate voorspellers	Risk ratio [95% B.I.]	Variantie
- <b>Behandeling:</b>		19%
<b>GD+P</b>	2.4 [1.5 - 3.9]	
<b>GDA</b>	2.9 [1.8 - 4.8]	
- <b>Aanvangsdosering (per 10 mg)</b>	1.5 [1.2 - 1.9]	14%
- <b>Dosisreductie na stopbrief (&lt;=&gt;50%)</b>	2.1 [1.4 - 3.3]	13%
- <b>Low potency benzodiazepine</b>		
- <b>Gebruiksduur (jaren)</b>		
- <b>Roken (ja/nee)</b>		
- <b>Alcoholgebruik (ja/nee)</b>	1.7 [1.2 - 2.5]	8%
- <b>Onttrekkingssymptomen (BWSQ)</b>		
- <b>Preoccupatie (Bendep-SRQ)</b>		
- <b>Gebrek aan therapietrouw</b>	2.4 [1.1 - 5.2]	5%
- <b>Negativisme (NVM)</b>		
- <b>Gespannenheid (POMS)</b>		

## 2. Benzoredux: Geprotocolleerde dosisreductie

<b>Secundaire effectmaten:</b>	Effect door Interventie	Effect door staken BZD
Psychisch functioneren: (GHQ-12; POMS)	-	-
Alcoholgebruik: (prevalentie 54%; 9 E/week)	-	-
Gebruik antidepressiva: (prevalentie 20%)	-	-
Gebruik pijnmedicatie: (prevalentie 45%)	-	Vermindering

## 2. Benzoredux: Geprotocolleerde dosisreductie

	$\Delta$ C/E
<b>Maatschappelijk perspectief:</b>	
• GD+P	57
• GDA	41
<b>Volledig farmaceutisch perspectief:</b>	
• GD+P	10
• GDA	10
<b>Beperkt farmaceutisch perspectief:</b>	
• GD+P	11
• GDA	1

### Extrapolatie:

Interventiekosten GDA en GD+P terugverdiend na 20, resp. 141 maanden

# 3. Meta-analyse benzodiazepine reductie<sup>1</sup>

Vraagstelling:

1. Identificatie verschillende BZD discontinueringstrategieën
2. Meta-analyse resultaat per behandelstrategie

# 3. Meta-analyse: Studie opzet I

## Zoekstrategie:

- PubMed, PsychLIT & Cochrane Library
- Periode 1966 – december 2004
- Keywords: “Benzodiazepine(s)” AND “withdrawal” OR  
“detoxification” OR  
“dependence” OR  
“discontinuation” OR  
“long-term”
- Controle referenties



## 3. meta-analyse: Studie opzet II

### **Inclusiecriteria:**

- RCT benzodiazepinereductie strategie
- Eenduidige uitkomstmaat
- > 3 maanden benzodiazepinegebruik

### **Exclusiecriteria:**

- Overzichtsartikelen
- Ongecontroleerde interventiestudies
- Dubbel publicaties
- Dierexperimenteel onderzoek
- Klinische studies naar effectiviteit benzodiazepinen
- Case studies

# 3. Meta-analyse: Studie opzet III

## Beoordeling artikelen:

1. Identificatie relevante klinische variabelen (coding form):
  - Behandelvariabelen
  - Populatievariabelen
  - Setting
  
2. Kwaliteitsbeoordeling artikelen:
  - Maastricht-Amsterdam consensus lijst

## 3. Meta-analyse: Studie opzet IV

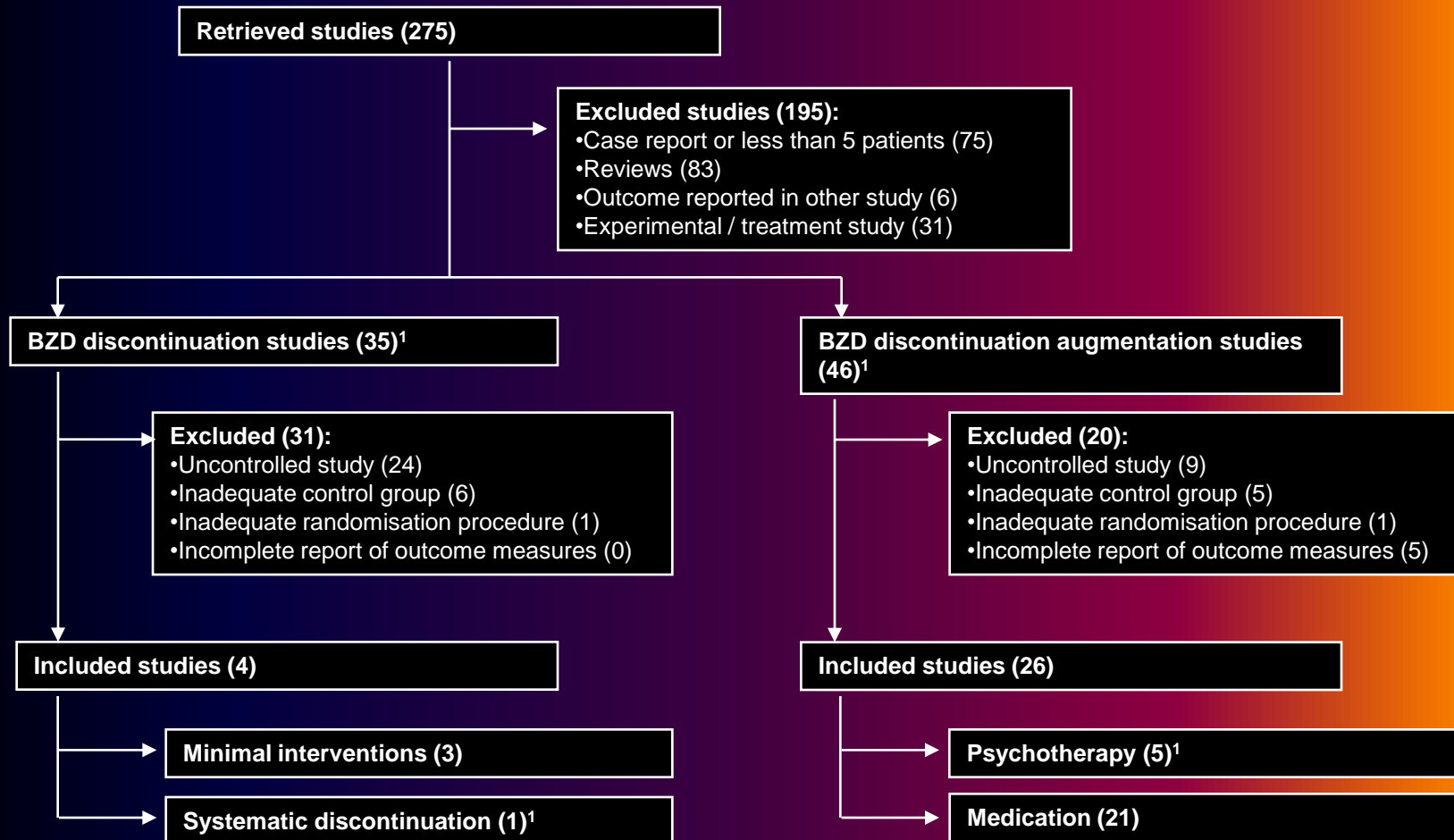
### Statistische analyses:

- Uitkomstmaat is odds ratio
- Samenvoegen (pooling) van vergelijkbare interventies:

Heterogeniteit getest met common odds ratio test

- $p > 0.05$  = statistisch homogeen: fixed effect model
- $p < 0.05$  = statistisch heterogeen: random effect model

# 3. Meta-analyse: QUOROM-diagram



<sup>1</sup>The study by Oude Voshaar et al (2003) was included twice because of a three-condition randomised, controlled design

# 3. Meta-analyse: Resultaten II

## Maastricht-Amsterdam consensuslist:

- Adequate randomisation procedure
- Concealed random allocation of treatment
- Baseline similarity tested
- Control for co-interventions in design
- Check for adherence of to interventions
- Valid outcome measures
- Relevant outcome measures
- Outcome assessor blinded
- Care provider blinded
- Patiënt blinded
- Withdrawal & dropouts analysed & described
- Identical timing outcome assessment for all conditions
- Intention to treat analysis
  
- Specification of eligibility criteria
- Description of interventions
- Follow-up
- Adverse effects
  
- Sample size presented at randomisation & outcome
- Presentation of point estimates & distribution measures

Bijv.  
Jones (1990)

0  
-  
+  
-  
+  
-  
+  
-  
-  
-  
+  
+  
0  
+  
+  
-  
0  
0  
+

Resultaten:

Range 0-18

Max. score  
psychotherapie  
studie = 17

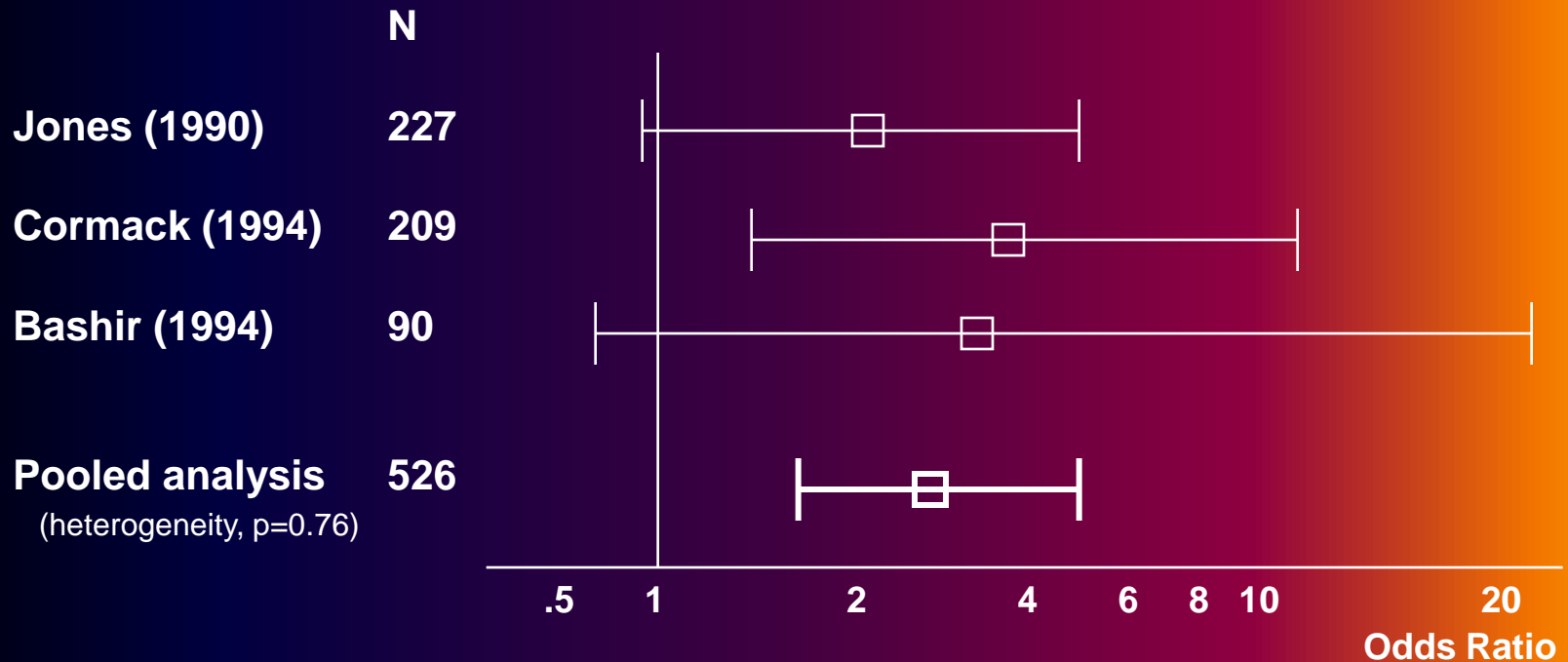
Score range  
geïnccludeerde studies  
8-17

Kwaliteit correleert  
met publicatiejaar  
( $p=0.02$ )

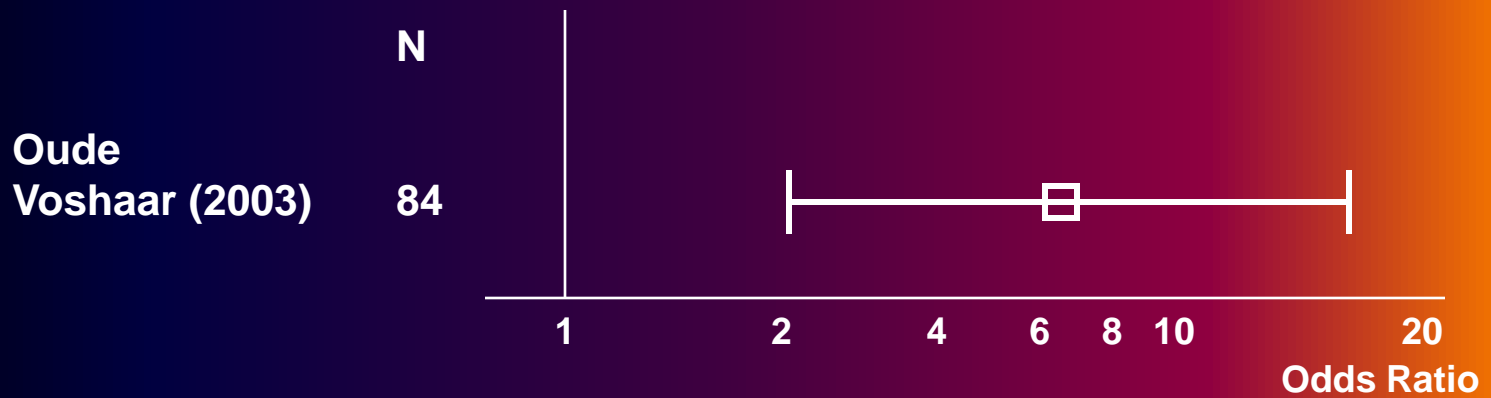
### 3. Meta-analyse: Resultaten IV

	Aantal studies	Aantal patiënten	Gem. leeftijd	Geslacht M / V
Minimale interventies	3	526	71	1 / 5
Dosisreductie alleen	1	84	62	1 / 2.6
Dosisreductie + psychotherapie	5	317	56	1 / 1.4
Dosisreductie + psychofarmaca	21	1333	52	1 / 1.3

### 3. Meta-analyse: Minimale interventies

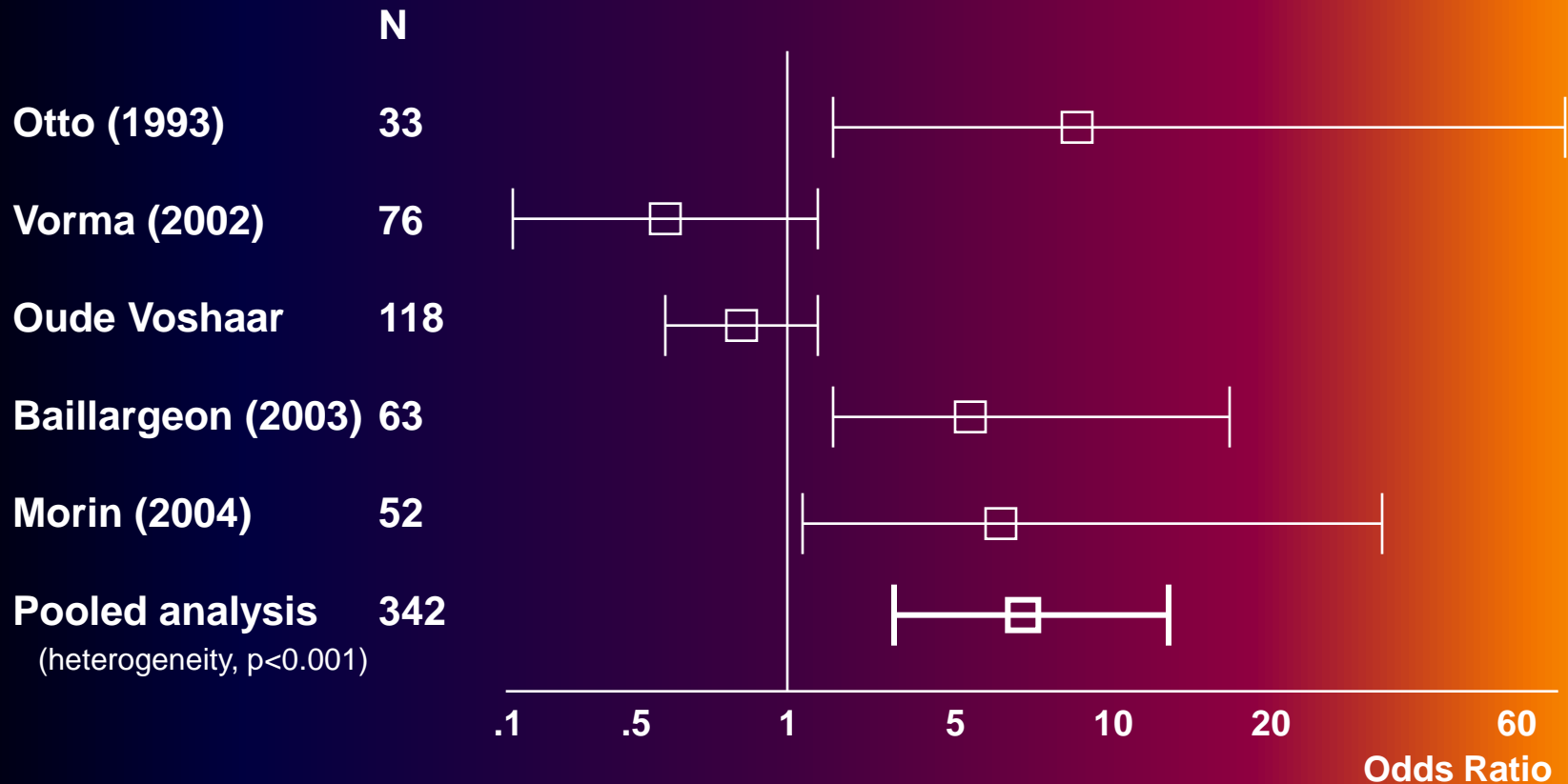


### 3. Meta-analyse: Dosisreductie alleen



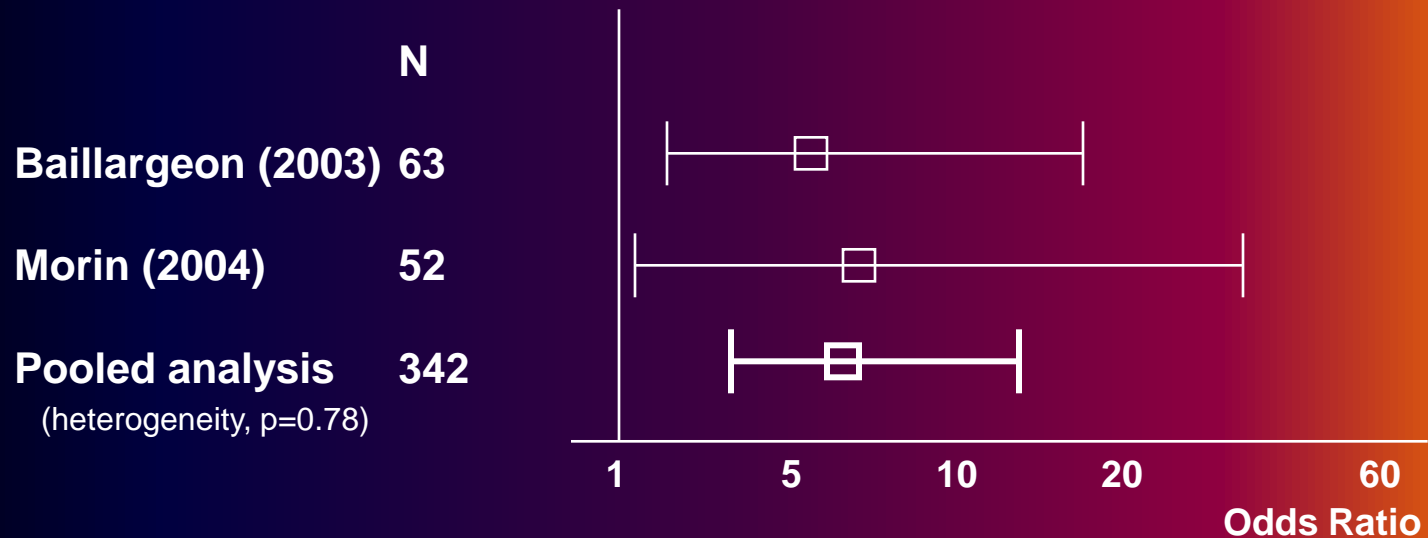


### 3. Meta-analyse: Dosisreductie + CBT I

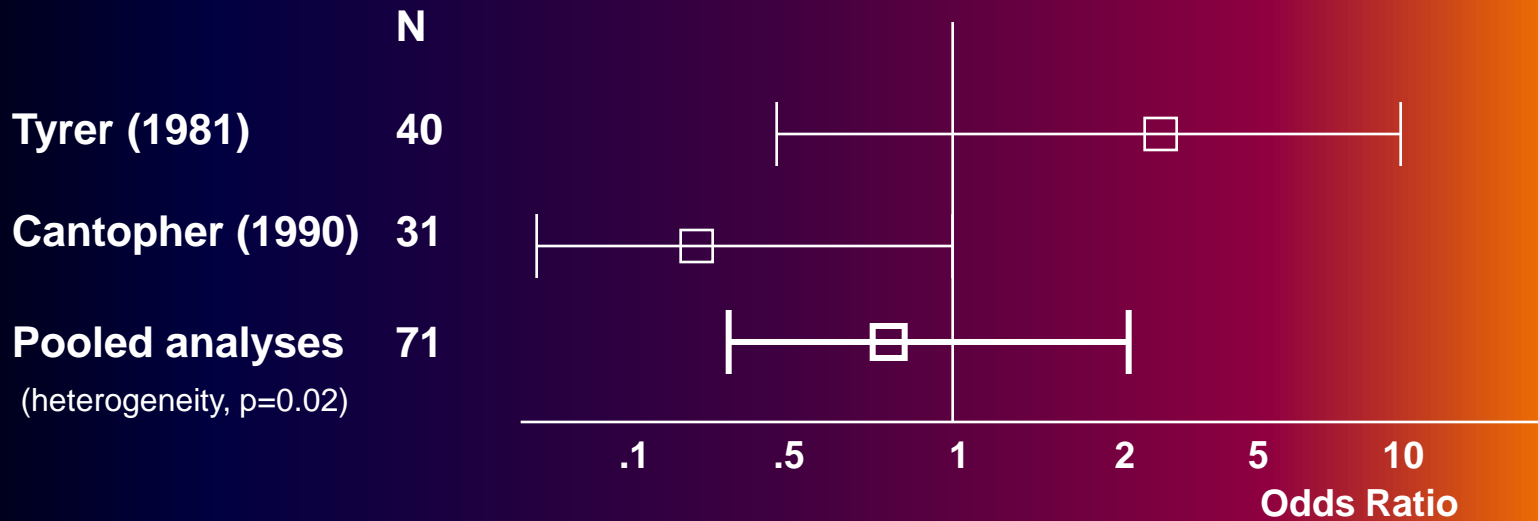


### 3. Meta-analyse: Dosisreductie + CBT II

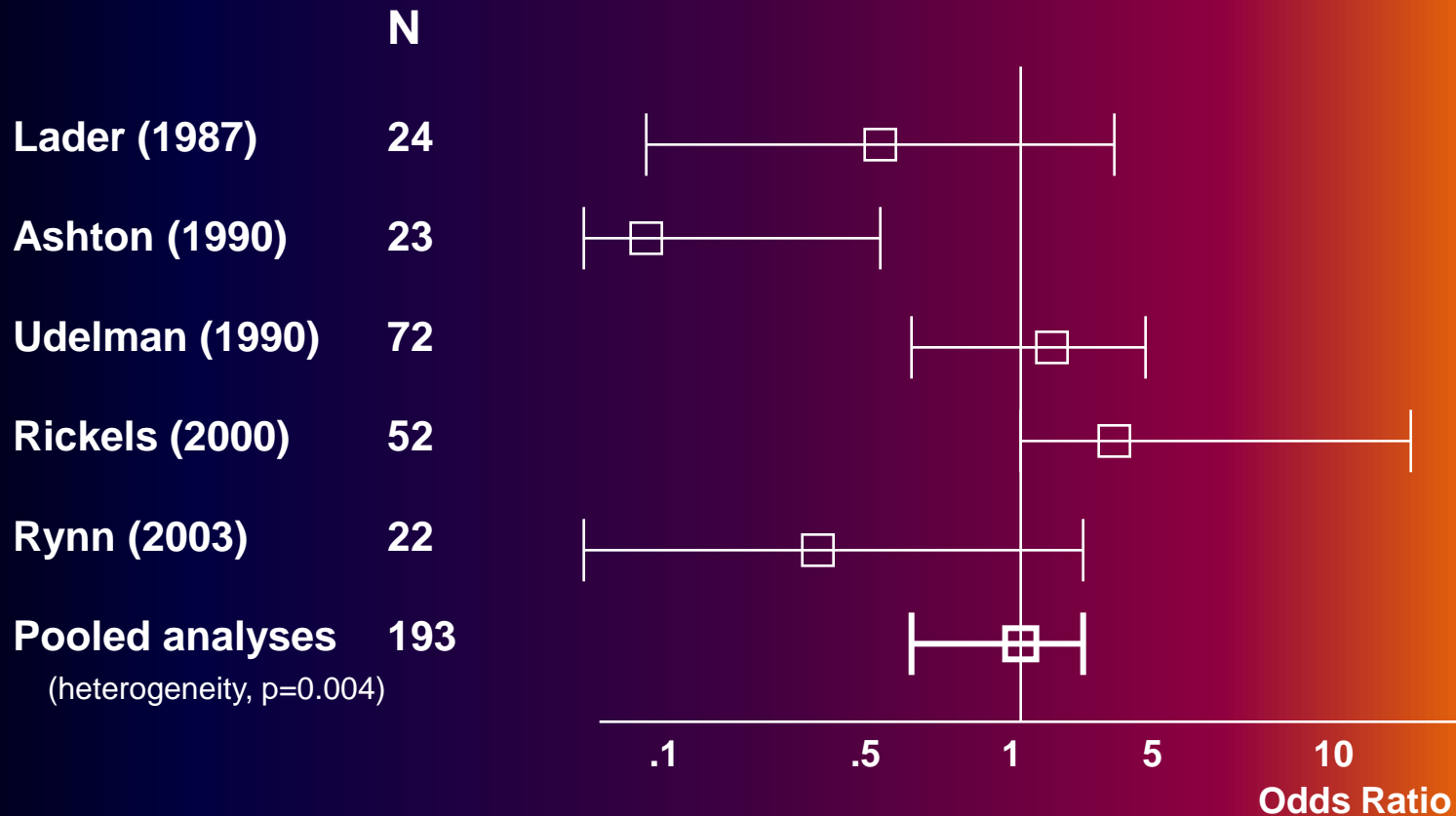
Studiepopulatie enkel insomnie



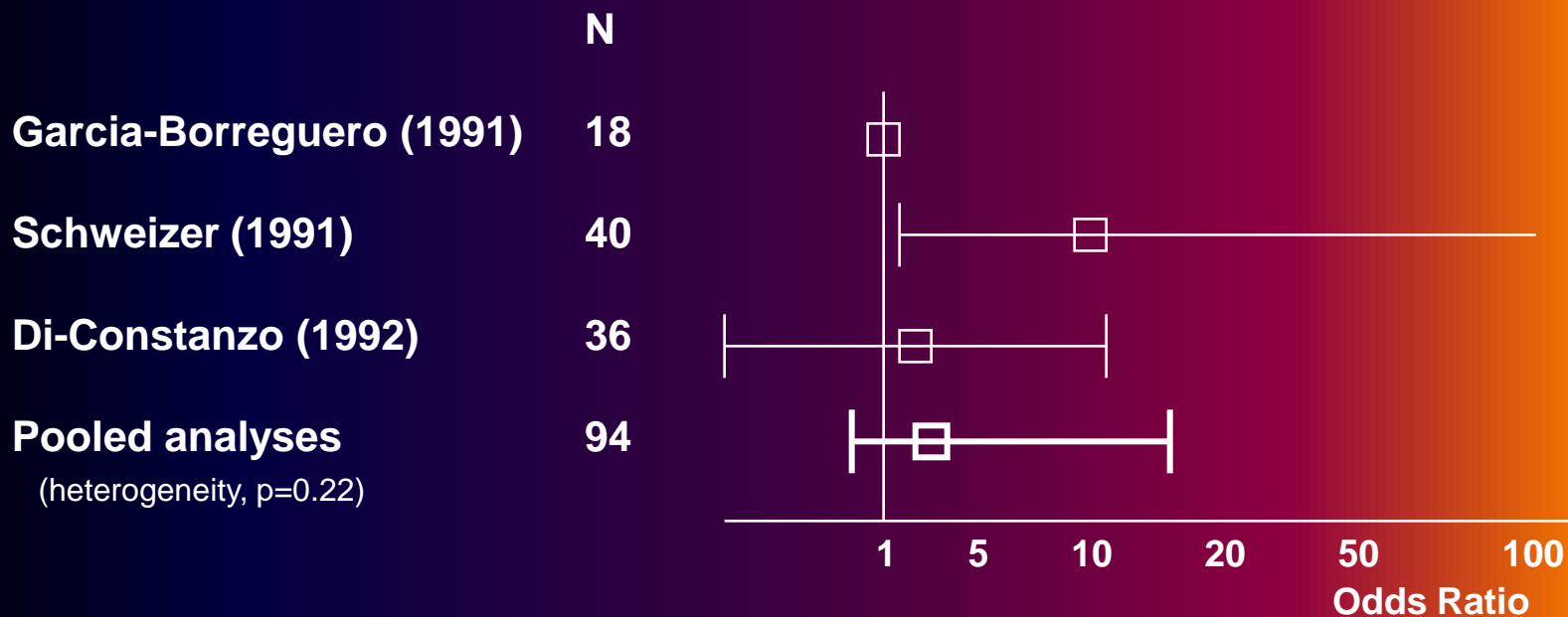
### 3. Meta-analyse: Dosisreductie + Propranolol



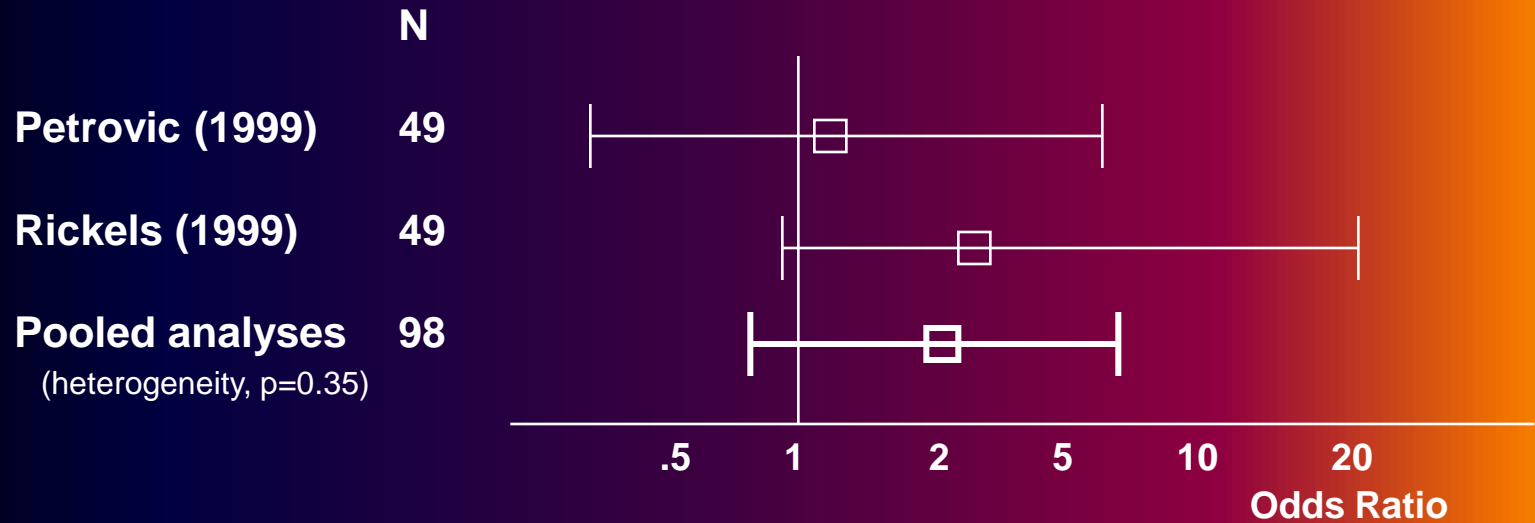
### 3. Meta-analyse: Dosisreductie + Buspirone



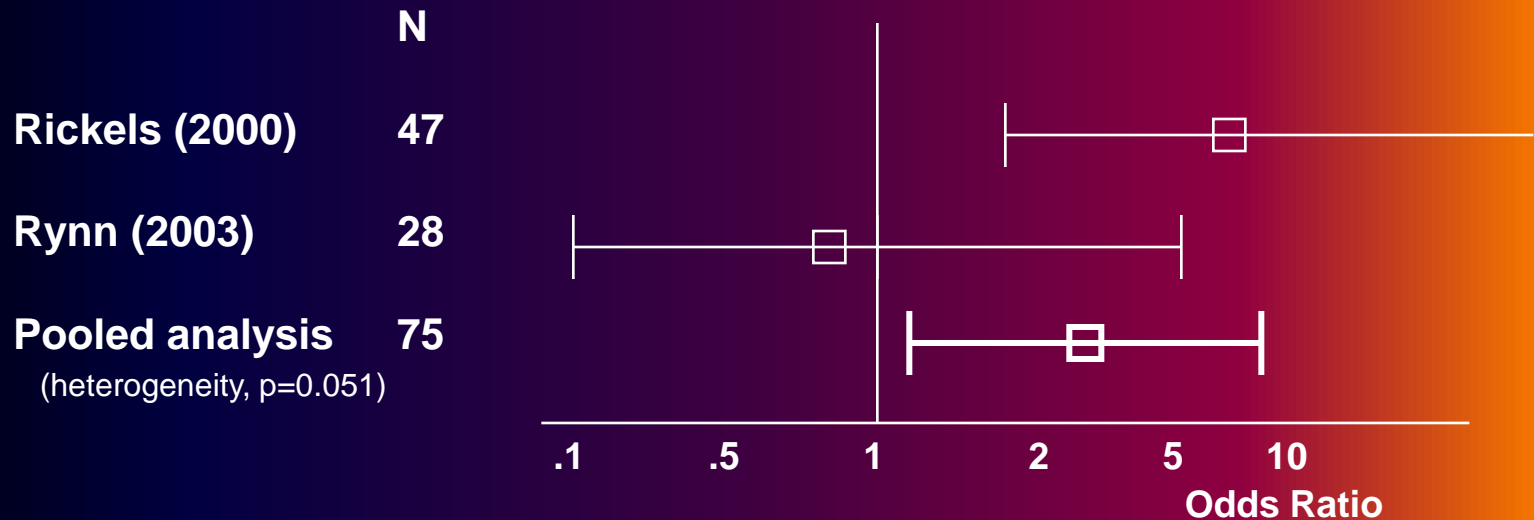
### 3. Meta-analyse: Dosisred. + Carbamazepine



### 3. Meta-analyse: Dosisreductie + Trazodone

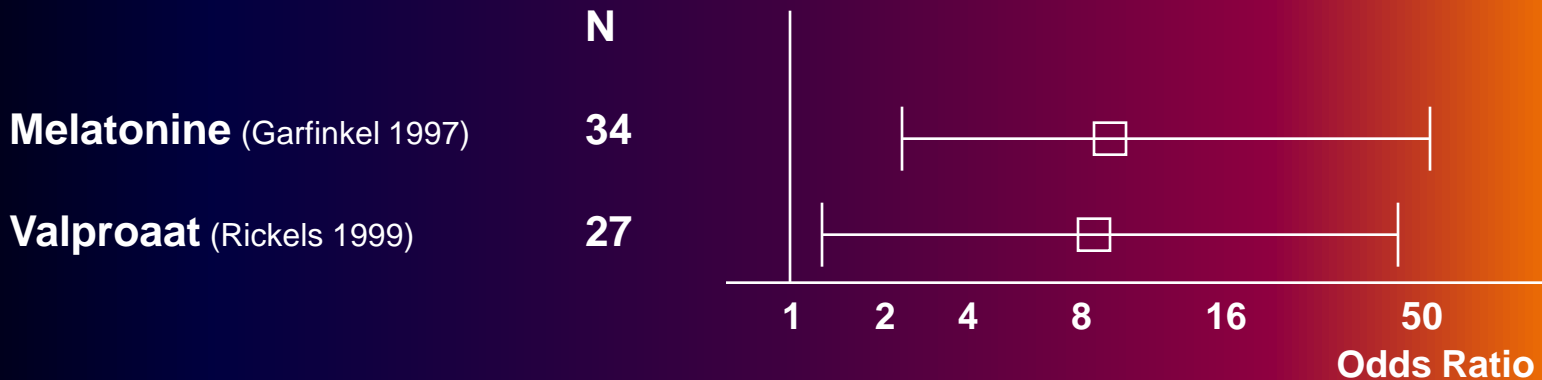


### 3. Meta-analyse: Dosisreductie + Imipramine



### 3. Meta-analyse: Dosisreductie + Diversen

Effectief in een enkele studie:



Niet effectief in een enkele studie:

- Alpidem
- Progesteron
- Dothiepin
- Hydroxyzine
- Magnesium,
- Homeogene 46, Sedatif PC
- Paroxetine.



# 3. Meta-analyse: Exploratieve analyses I

Doel:

Identificeren van kritische variabelen voor benzodiazepine afbouw

Methode:

Poolen van alle benzodiazepine dosisreductie studies

# 3. Meta-analyse: Exploratieve analyses II

Resultaten (42 studies, n=1506):

1. Hogere doseringen (>30 mg diazepam) poliklinisch minder succesvol
  - 23% (10/44) versus 58% (15-30 mg, 241/419) en 61% (371/609, 0-15 mg)
2. Omzetten naar langwerkend benzodiazepine effectief (p=0.003)
  - 71% (227/322) versus 62% (715/1163)
  - Interactie: alleen bij hogere doseringen en poliklinisch behandeling
3. Snelheid van afbouw niet relevant
  - Uitzondering: Symptoomgeleide afbouw (Ashton 1987): 98% (49/50) succes

Niet relevant voor behandelresultaat:

- Duur benzodiazepinegebruik
- Wel/geen diagnostiek verslaving
- Onderliggende problematiek (?)

## 4. Conclusies I

**Succes minimale interventie ca. 1 : 5**

**Succes geprotocolleerde afbouw ca. 2 : 3**

**Gefaseerde aanpak is effectief**

**Belangrijkste prognostische factoren zijn dosering en verslaving**

**Behandeling goed mogelijk in eerste lijn, indicatie verwijzing:**

Evidente psychopathologie

Dosering > 10 mg diazepam equivalenten

Falen in de eerste lijn

## 4. Conclusies II

### Resultaten Benzoredux-project ondersteund door meta-analyse

#### Effectieve interventies (meerdere studies):

- Effectiviteit minimale interventies
- Gereguleerde dosisreductie met CBT bij insomnie
- Gereguleerde dosisreductie met imipramine

#### Gereguleerde dosisreductie alleen (effectief in slechts 1 studie)

#### Optionele interventies (eveneens 1 studie):

- Gereguleerde dosisreductie met CBT bij paniekstoornis
- Melatonine bij insomnie
- Valproïnezuur
- Flumazenil