



**VOORSPELLEN VAN BENZODIAZEPINE  
AFHANKELIJKHEID;  
EEN MULTIDIMENSIONELE EN  
MULTIVARIATE BENADERING**

**C.C. Kan, S.R. Hilberink, M.H.M. Breteler**

**Afdeling Psychiatrie**

**UMC St. Radboud Nijmegen**

**Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction  
(NISPA)**



## Agenda

- Vraagstelling
- Doel
- Literatuur
- Hypothesen n.a.v. de literatuur
- Onderzoeksopzet & methode
- Resultaten
- Discussie
- Richtlijn voor de praktijk



## Operationa- lisaties van BZD afhankelijk- heid

- Meestal ernst van de onttrekkingsverschijnselen
- “Indirecte” operationalisaties:
  - Langdurig gebruik
  - Abstinent worden, abstinent blijven
  - BZD “holiday”
  - Aanmelding op poli om aan BZD te komen (drug seeking behaviour)
- 1 artikel “directe” operationalisatie DSM-III-R BZD afhankelijkheid m.b.v. de CIDI (De Las Cuevas, 2000)



## Vraagstelling

- Wat zijn de belangrijkste klinisch herkenbare risicofactoren voor BZD afhankelijkheid?
- In hoeverre is voorspelling van (de ernst van) BZD afhankelijkheid hiermee mogelijk?



## Doel

- De arts meer diagnostische mogelijkheden bieden om het risico op BZD afhankelijkheid in te schatten met behulp van een aantal eenvoudig herkenbare klinische variabelen
- Opstellen van een richtlijn



## Literatuur over Risicofactoren

- Welke potentiële risicofactoren
- Operationalisaties van BZD afhankelijkheid
- Gebruikte statistiek



## Potentiële risicofactoren

- Sociodemografische factoren
  - Geslacht, leeftijd
  - Huwelijkse staat, opleidingsniveau, levensonderhoud
- BZD gebruikskennmerken
  - BZD dosis, gebruiksduur
  - Eliminatie halfwaardetijd
- Psychiatrische “states”
  - Depressie, angst, insomnia, somatisatie
- Psychiatrische “traits”
  - MMPI Dependence, Eysenck Neuroticism, TPQ Harm Avoidance



## Operationa- lisaties van BZD afhankelijk- heid

- Drie onderzoeken > 1 operationalisatie
  - Rickels et al., 1990
  - Schweizer et al., 1990
  - Schweizer et al., 1998
- Dichotome >> dimensionele operationalisaties, alleen onttrekkingsverschijnselen en gebruiksduur





## Gebruikte statistiek

- De meeste onderzoeken beperken zich tot toetsen van univariate verbanden
- In slechts 5 onderzoeken werden er tevens multivariate analyses verricht (multiële regressie, logistische regressie, discriminant analyse)
  - Rickels et al., 1990
  - Schweizer et al., 1990
  - Holton et al., 1992
  - Barnas et al, 1993
  - Schweizer et al., 1998



## Risicofactoren in de literatuur

Factor	Artikelen +/- /NS
Huwelijkse staat	0/0/2
Levensonderhoud	0/0/1
Insomnia	1/0/0
Somatisatie	2/0/0



## Risicofactoren in de literatuur

Factor	Artikelen +/- /NS
Geslacht	2v/1m/4
Leeftijd	1/3/6
Dosis	6/0/5
Opleidingsniveau	0/1/2
Depressie	4/0/1
Angst	4/0/1



## Risicofactoren in de literatuur

Factor	Artikelen +/- /NS
Halfwaardetijd	0/5/5
Gebruiksduur	4/0/4



## Hypothesen n.a.v. de literatuur

- Predictoren:
  - Dosis, gebruiksduur\*, halfwaardetijd#
  - Insomnia, somatisatie, depressie, angst
- Non-predictoren:
  - Geslacht, leeftijd, huwelijkse staat, opleidingsniveau, levensonderhoud

\*meer multivariaat bewijs

#zelf gekozen



## Onderzoeks- opzet & methode

- Patientgegevens
- Data en Instrumenten
- Statistiek
- Methodologische winst



**Patient-  
gegevens**

**4 Huisartspraktijken: n=115**

**3 Psychiatrische Poliklinieken: n=124**

**2 Zelf-Hulp Groepen: n=33**

**6 Consultatiebureaus voor Alcohol en  
Drugs (CAD's): n=99**

**5 Huisartspraktijken: n=102**

**5 Psychiatrische Poliklinieken: n=126**



Data en  
Instrumenten

- Sociodemografische gegevens
- Gegevens over benzodiazepine gebruik

- Schedules for Clinical Assessments in Neuropsychiatry (SCAN)
- Addiction Severity Index-Revised (ASI-R)

- Benzodiazepine Dependence Self-Report Questionnaire (Bendep-SRQ)
- Symptom Checklist-90 (SCL-90)





## Statistiek

- DSM-III-R of ICD-10 BZD afhankelijkheid diagnoses: Logistische Regressie Analyses
- DSM-III-R of ICD-10 BZD afhankelijkheid Rasch schalen: Multipele Regressie Analyses
- Bendep-SRQ BZD afhankelijkheid Rasch schalen: Multipele Regressie Analyses



## Methodo- logische Winst

- Operationalisaties van BZD afhankelijkheid
  - 8 !
  - Alle 8 “direct”
  - 6 dimensionele, o.a. ernst van onttrekkingsverschijnselen
  - 6 Rasch homogene
- Multivariate statistiek



# Resultaten LR Analyses 1

Variable	ICD-10 diagnosis (odds ratio) (95% CI <sup>1</sup> )
Age	.98* (.96 – .99)
Psychiatric outpatients	1.57# (1.00 – 2.47)
Self-help group member	6.97** (1.91 – 25.49)
Dose in mg diazepam equivalents	1.03** (1.01 – 1.05)
Duration BZD use <sup>3</sup>	1.01** (1.00 – 1.01)



# Resultaten LR Analyses 2

Variable	DSM-III-R diagnosis (odds ratio) (95% CI <sup>1</sup> )
Age	.97** (.95 – .99)
Self-help group member	7.01** (2.36 – 20.81)
Long BZD half-life	2.68** (1.41 – 5.10)
Dose in mg diazepam equivalents	1.02** (1.01 – 1.04)
Duration BZD use <sup>3</sup>	1.00* (1.00 – 1.01)



# Resultaten MR Analyses 1

Variable	ICD-10 $\beta$	DSM-III-R $\beta$
Age	-.16**	-.24**
Psychiatric outpatients	.12**	.07
Self-help patients	.21**	.13**
Education	-.08*	
Dutch cultural origin		-.08*
Partner	-.22**	
Married	.13*	
Dose in mg diazepam	.56**	.61**
Duration of BZD use <sup>2</sup>	.21*	.09*
Duration x dose	-.46**	-.43**
Short BZD half-life	-.10*	
Long BZD half-life		.11**
Depression	.06	.19**



# Resultaten MR Analyses 2

Variable	Problematisch Gebr $\beta$	Preoccupatie $\beta$
Female	-.03	-.09*
Age	-.19**	-.06
Psychiatric outpatients	-.02	.10*
Self-help patients	<b>.20**</b>	.13**
CBAC-patients <sup>1</sup>	.13**	.09#
Education	-.09*	
Dutch cultural origin	-.08*	
Dose in mg diazepam	<b>.33**</b>	.04
Duration of BZD use <sup>2</sup>	.10*	.10*
Duration x dose	<b>-.24*</b>	
Short BZD half-life		-.13**
Anxiety	.16	.18*
Agoraphobia	-.06	<b>.21**</b>
Depression	<b>.21**</b>	.13



# Resultaten MR Analyses 3

Variable	Gebrek Therapietrouw $\beta$	Ontwenning $\beta$
Age	-.15**	-.02
Self-help patients	.09*	.10*
CBAC-patients <sup>1</sup>	<b>.20**</b>	.09
Education		-.10*
Dutch cultural origin	-.09*	
Income from paid job		-.09*
Living with landlady		-.09*
Retirement		-.12**
Dose in mg diazepam	.08*	.03
Duration of BZD use <sup>2</sup>	.09*	-.01
Number of BZDs	.12**	
Anxiety	.10	<b>.22**</b>
Hostility	<b>.21**</b>	
Insuff. thinking & Acting		.13*



## Belangrijkste bevindingen

- Weinig predictoren voor de BZD afhankelijkheid diagnoses
  - Dichotoom, plaats van het afkappunt bij 3 of meer positieve criteria
  - Onverwachte associatie met lange halfwaardetijd bij DSM-III-R diagnose; gevolg van “sociale schade of herhaaldelijk risicovol gedrag o.i.v. BZDs” ?





Meer predictoren voor de ernst van BZD afhankelijkheid; de sterkste:

- Zelf-hulp patient (controle variabele) → 6
- Gebruiksduur → 5
- BZD dosis, lagere leeftijd → 4
- Gebruiksduur x dosis, opleidingsniveau, niet-Nlands → 3
- Zwakke predictoren:
  - CAD patient, psychiatrische poli patient, korte halfwaardetijd, depressie, angst → 2
  - Verder → < 2

Belangrijkste  
bevindingen



## Discussie

- Kanttekeningen
- Risicoprofiel
- Voorlopige richtlijn



## Kanttekeningen

- Regressie analyses geen bewijs voor oorzakelijke verbanden, slechts associaties waarbij de onderlinge invloeden van de in het model meegenomen variabelen worden meegewogen
- Verklaarde variantie 25 tot 39%, risicobeoordeling niet meer dan een ruwe schatting
- Multivariate benadering beperkt het aantal relevante risicofactoren



## Risicoprofiel

- Alert zijn op (in hiërarchische volgorde):
- Langdurig gebruik van
- Hoge dosis BZDs, door jonge patient
- Lager opgeleid, allochtoon
- Korte halfwaardetijd, afhankelijkheid t.a.v. andere middelen en affectieve klachten



## Voorlopige Richtlijn

- Als:
- Hoog gerangschikte risicofactor(en) + is (zijn)
- Verscheidene risicofactoren + zijn
  
- Bendep-SRQ afnemen om risicoschatting te objectiveren