

Richtlijn verslaving

6. Benzodiazepinen

6.1 Benzodiazepinen

Benzodiazepinen zijn receptplichtige geneesmiddelen die in 1963 voor het eerst op de markt kwamen. Ze behoren tot de meest voorgeschreven medicijnen in Nederland. Alle benzodiazepinen hebben grofweg dezelfde effecten: angstremming, spierverslapping en slaap. Ook werken ze anti-convulsief. De zogenaamde benzo's werden in eerste instantie met gejuich ontvangen omdat ze veel veiliger waren dan slaap- en kalmeringsmiddelen dan de tot dan toe beschikbare barbituraten. Bij gebruik van deze groep medicatie zag men veel onbedoelde overdoseringen en intentionele suicides. Benzodiazepinen waren het veilige alternatief, en bijvoorbeeld bij epilepsie bleken ze levensreddend. Pas toen een grote groep Nederlanders al chronisch gebruiker was, kwamen de grote nadelen van benzodiazepinen boven water.^{i ii}

Benzodiazepinen oefenen hun werking in de hersenen uit via het GABA-systeem, dat de activiteit van hersencellen dempt. Hoewel er veel verschillende benzodiazepinen op de markt zijn, is een verschil in de anti-convulsieve, hypnotische, relaxerende en anxiolytische effecten tussen de diverse preparaten nooit aangetoond. Het belangrijkste onderscheid zit in de halfwaardetijd van de middelen. Zolpidem en zopiclon zijn de vreemde eend in de bijt; hoewel het formeel geen benzodiazepinen zijn werken ze op vrijwel dezelfde manier; ze hebben alleen vooral een hypnotische werking; de andere effecten worden nauwelijks gezien bij therapeutische doseringen.^{iii iv}

Effect benzodiazepinen

Hypnose	<i>slaapverwekkend effect</i>
Anxiolyse	<i>angstremmend effect</i>
Relaxatie	<i>spierverslappend effect</i>
Anti-convulsief	<i>insult-remmend effect</i>

Benzodiazepinen: tolerantie en verslaving

Tolerantie voor het hypnotisch effect treedt al op na enkele weken aaneengesloten gebruik. Het ontwikkelen van tolerantie voor het anxiolytisch effect duurt wat langer en treedt pas op na enkele maanden. Ook het voor het anticonvulsief effect van benzodiazepinen treedt snel tolerantie op – daarom zijn deze medicijnen wél geschikt voor het behandelen van insulsten, maar niet voor de lange-termijnbehandeling van epilepsie^v

- Sommige creatieve gedetineerden claimen een therapieresistente epilepsie “waarvoor alleen benzodiazepinen helpen” maar het is belangrijk dat de arts zich realiseert dat dit geen zinvol beleid is.

Verslaving aan benzodiazepinen treedt snel op bij chronisch gebruik. Hierbij is er zowel sprake van lichamelijke als psychische afhankelijkheid. De kans hierop wordt groter bij gebruik van hogere doseringen en naarmate de behandelingsduur langer is. Zowel tolerantie als verslaving zijn belangrijke argumenten om chronisch gebruik van benzodiazepinen te afgeraden. Er treedt verslavingsgedrag op en er zijn steeds hogere doseringen nodig. Benzodiazepinen dienen dus alleen kort, voor maximaal enkele weken, te worden voorgeschreven.^{vi}

De achtergronden van tolerantie en verslaving worden uitgebreid besproken in hoofdstuk 2:

Verslaving

Verslavingsgedrag en poly-drug-gebruik

De volgende kenmerken kunnen een aanwijzing zijn voor verslavingsgedrag en benzodiazepine-verslaving helpen herkennen:^{vii}

- meer gebruik dan is afgesproken
- klachten voorwenden om meer te krijgen
- recepten vervalsen
- bij meer dan één arts recepten voor benzo's halen
- benzo's van familie of kennissen "lenen"
- niets meer ondernemen zonder benzo's bij zich te hebben
- bij stoppen: relapse, rebound of onttrekkingsverschijnselen
- eerdere verslaving vroeger of nu aan andere stoffen

Een groot deel van de poly-drugsgebruikers gebruikt ook benzodiazepinen, die goedkoop en gemakkelijk verkrijgbaar zijn, om uiteenlopende redenen:

- Bestrijden van slapeloosheid
- Onderdrukken van effecten van stimulantia-gebruik
- Bestrijden van opiaat-onttrekking
- De prettige roes van het benzodiazepinegebruik
- Het afvlakken van emoties ^{viii}

Er bestaat een kruistolerantie met alcohol; hierdoor is gecombineerd gebruik extra gevaarlijk (want de middelen versterken elkaars werking) maar dit effect maakt benzodiazepinen ook bij uitstek geschikt om alcoholonttrekking te begeleiden.^{ix}

Beperken van het aantal recepten

In 2009 nam het ministerie van Volksgezondheid maatregelen om het gebruik van benzodiazepinen te beperken. Het aantal indicaties voor vergoeding werd ernstig beperkt, buiten deze indicatie moet de patiënt de medicatie zelf betalen. Door deze maatregel daalde het totale gebruik van benzodiazepinen met 15 %. Van alle voorschriften wordt 55 % door de gebruikers zelf betaald. *Onderzoek uit 2012 laat zien dat een aantal gewenste effecten zijn opgetreden: Er melden zich minder mensen met slaap-en-angstproblemen bij de huisarts, minder mensen krijgen een diagnose en van de mensen met een diagnose krijgt een kleinere groep een benzodiazepine-recept. De onderzoekers wijzen zeer terecht op een mogelijk ongewenst effect, namelijk dat we niet weten hoe deze patiënten nu met hun slaap-en-angstproblemen omgaan.^{xi}

Misbruik van andere middelen zoals alcohol en downer-drugs valt niet uit te sluiten en dat vormt een reëel risico! De indicaties om voor vergoeding in aanmerking te komen zijn vastgelegd in Bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering: dit zijn epilepsie, angststoornissen onder voorwaarden, multi-psychiatrische problematiek en palliatieve zorg). De voorschrijvend arts geeft met een code op het recept aan (code B2 = bijlage 2) dat het voorschrift aan die voorwaarden voldoet en vergoed dient te worden.^{xii}

6.2 Risico's van gebruik: vallen, verkeer en vergeten

Vallen

Benzodiazepinen hebben een negatieve invloed op alertheid en motorische vaardigheid. Voornamelijk ouderen kunnen door de combinatie van sloomheid en spierhypotonie makkelijker vallen.^{xiii} Zowel de kans op vallen als de kans op het oplopen van een fractuur bij een val zijn verhoogd bij ouderen die benzo's gebruiken.^{xiv}

Vergeten

Benzodiazepinen geven niet alleen retrograde maar ook anterograde amnesie. Het vermogen om informatie in het lange termijngeheugen op te slaan is verminderd gedurende het gebruik, en dit effect treedt ook al op bij therapeutische doseringen. Onderzoek Gorissen formuleert dat als "wat niet goed is opgeslagen, kan niet worden opgehaald". Omdat het leggen van nieuwe verbanden in het geheugen wordt bemoeilijkt kunnen er ook problemen optreden in het sociale leven en de werksfeer.^{xv}

Recent is er de nodige ophef geweest over een mogelijk verband tussen benzo-gebruik en het ontstaan van dementie. Een groot cohortonderzoek uit 2016 toonde aan dat er géén oorzakelijk verband bestaat tussen benzodiazepinegebruik en het ontstaan van dementie. Mogelijk is er wel een relatie tussen de twee: vroege symptomen van dementie zouden niet onderkend worden en ten onrechte als angstklachten met benzodiazepinen worden behandeld.^{xvi}

Verkeer

Het gebruik van benzodiazepinen in het verkeer wordt nadrukkelijk afgeraden en is verboden. Benzodiazepinen zijn zogenaamde categorie-III-medicijnen die een ernstige of potentieel gevaarlijke invloed op de rijvaardigheid hebben.^{xvii xviii} Uit onderzoek blijkt een vijfmaal hogere kans op een verkeersongeval bij het gebruik van benzo's.^{xix}

6.3 Intoxicatie

Bij gebruik in therapeutische doseringen treden in eerste instantie de gewenste effecten op: slaap, spierverslapping en angstremming. De keerzijde van deze eigenschappen vormt de kern van de meeste bijwerkingen. Er is een negatieve invloed op alertheid, concentratievermogen en motorische vaardigheden. Ook is er vaak retrograde amnesie. Bij overdosering treden deze effecten in versterkte mate op, waardoor de gebruiker bewusteloos kan raken.^{xx} Flumazenil (Anexate) werkt als antidotum, maar is vooral diagnostisch nuttig om onderscheid met andere intoxicaties te maken. Gezien de relatief geringe toxiciteit is het meestal ook verantwoord om de gebruiker zijn roes te laten uitslapen onder bewaking van de vitale functies.

Bij sommige gebruikers (0,1% tot 5 %) ontstaat juist een paradoxaal effect: er treedt juist druk gedrag op met ontremming, agitatie en agressie. Soms ontstaat ook acuut suïcidaliteit.^{xxi}

Suïcidepogingen met benzodiazepinen, ook in grote hoeveelheden genomen, mislukken meestal. Alleen in combinatie met veel alcohol en/of verstikking zijn er succesvolle suïcides met benzo's gemeld.^{xxii xxiii}

Het verdient de aanbeveling om in penitentiaire inrichtingen (PI's) en zorginstellingen een farmacotherapeutisch overleg te organiseren over het benzodiazepine-voorschrijfbeleid. Zeker in PI's is het verstandig om het formularium beperkt te houden. Immers, alle benzodiazepinen hebben toch hetzelfde werkingsmechanisme! Spreek als artsengroep af om twee of drie middelen voor te schrijven, en andere middelen niet, ook niet als de patiënt ze thuis wél gebruikte. Zet andere benzodiazepinen zonodig om naar diazepam en bouw ze geleidelijk af.

6.4 Detoxificatie

Rebound-angstklachten verschillen van benzodiazepine-onthouding

Bij het staken van benzodiazepinen kunnen de onderliggende klachten van angst en slapeloosheid in versterkte vorm terugkeren; dit noemt men rebound. Rebound komt voor bij 15-30% van de chronische gebruikers. Gemiddeld één op de drie chronische gebruikers ontwikkelt een acuut abstinentiesyndroom bij het inééns staken van de benzodiazepinen. De kans op het ontstaan van dit syndroom is het grootste bij gebruik van benzodiazepinen met een korte halfwaardetijd. Dit onthoudingssyndroom varieert in duur van enkele dagen tot ruim een maand; de meeste klachten treden op na gemiddeld twee weken (de lange halfwaardetijd van metabolieten zorgt ervoor dat de onttrekkingsklachten relatief laat komen). In sommige gevallen kan er een verlengd abstinentiesyndroom optreden dat met ups en downs 6 tot 12 maanden duurt. Voor de behandeling van de klachten is het van belang om te weten of er sprake is van rebound-klachten of een abstinentiesyndroom! ^{xxiv}

Klachten van rebound-angst	Klachten van benzodiazepine-onthouding
Angst, paniek en agorafobie	Perceptiestoornissen
Slapeloosheid en nachtmerries	Derealisatie of depersonalisatie
Depressie	Hallucinaties (ook tactiel: kriebels)
Prikkelbaar en rusteloos	Veranderde gewaarwording
Geheugen- en concentratiestoornissen	Sensorische hypergevoeligheid (licht, geluid, smaak en geur)
Duizeligheid	Spiertrekkingen en tics
Hartkloppingen	Tinnitus
Zweten	Insulten
Pijnlijke of stijve spieren	Delier
Gevoel van zwakte	Psychotische symptomen

6.5 Begeleid afbouwen van benzodiazepinen

Gereguleerde afbouw van benzodiazepinen

Vanwege de kans op een benzodiazepine-onthoudingssyndroom mag chronisch gebruik niet ineéns worden gestaakt. Afbouwen bij een benzodiazepine-afhankelijk zonder goede indicatie wordt wel aangeraden, zeker binnen justitiële (DJI) instellingen. De arts moet hierbij wel overwegen hoe lang hij de betrokkene in zorg heeft, wat de comorbiditeit van de patiënt is en hoe zinvol de afbouw in voor zijn specifieke patiënt is! Naast motivatie is ook een verblijfsduur van zeker 6 weken nodig om een succesvolle afbouw te garanderen.

Gereguleerde afbouw van chronisch benzodiazepine-gebruik kan gerealiseerd worden via het volgende stappenplan^{xxv} :

1. Motiveren van de patiënt en uitleg geven over het volgen afbouwschema
2. Omzetten van de gebruikte benzodiazepine in diazepam (zie tabel voor omrekenfactor)
3. Afbouw van de diazepam over de duur van een ruime maand met dosisstappen van 25% per week, waarbij de laatste stap vóór totale stop een dosisstap van 12,5 % is
4. De dosis diazepam wordt hierbij zonodig naar boven afgerond
5. Bij ambulante detoxificatie kan het verstrekken van tabletten van 2 mg handig zijn. Deze zijn gemakkelijk breekbaar en deze meeste afbouwstappen zijn hiermee samen te stellen
6. Als de patiënt een dosisstap niet verdraagt, kan een week worden teruggegaan naar de voorgaande dosis, waarna de afbouw weer wordt hervat

Onderstaand schema kan worden gebruikt om de afbouw voor arts en patiënt inzichtelijk te maken:

<u>DAG</u>	<u>DIAZEPAM %</u>	<u>DIAZEPAM MILLIGRAM</u>	<u>AANTAL DIAZEPAM 2 mg</u>
1	100 %		
8	75 %		
15	50 %		
22	25 %		
29	12.5 %		
36	STOP		

Benzodiazepinen omrekenen naar diazepam ^{xxvi}				
STOFNAAM	MERKNAAM	VOORBEELD DOSIS	EQUIVALENTE DOSIS DIAZEPAM	OMREKEN FACTOR
Aprazolam	Xanax	1 mg	10 mg	x 10
Bromazepam	Lexotanil	10 mg	10 mg	x 1
Brotizolam	Lendormin	0,25 mg	10 mg	x 40
Chloordiazepoxide	Chloordiazepoxide	30 mg	15 mg	x 0,5
Clobazam	Frisium Urbadan	20 mg	10 mg	x 0,5
Clonazepam	Rivotril	0,5 mg	10 mg	x 20
Clorazepinezuur	Clorzepaat Tranxene	20 mg	15 mg	x 0,75
Diazepam	Diazepam Stesolid Valium	10 mg	10 mg	x 1
Flunitrazepam	Flunitrazepam Rohypnol	1 mg	10 mg	x 10
Flurazepam	Dalmadorm Flurazepam	30 mg	10 mg	x 0,33
Ketazolam	Unakalm	60 mg	10 mg	x 0,16
Loprazolam	Dormonoct	1 mg	10 mg	x 10
Lorazepam	Lorazepam Temesta	2,5 mg	12,5 mg	x 5
Lormetazepam	Loramet Lormetazepam Noctamid	1 mg	10 mg	x 10
Medazepam	Medazepam	20 mg	10 mg	x 0,5
Midazolam	Dormicum	15 mg	20 mg	x 1,33
Nitrazepam	Mogadon Nitrazepam	5 mg	5 mg	x 1
Nordazepam	Calmday	15 mg	15 mg	x 1
Oxazepam	Oxazepam Seresta	50 mg	15 mg	x 0,3
Prazepam	Reepam	20 mg	10 mg	x 0,5
Temazepam	Levanxol Normison Temazepam	20 mg	10 mg	x 0,5

Triazolam	Halcion	0,125 mg	10 mg	x 80
-----------	---------	----------	-------	------

LITERATUUR

- ⁱ Slapeloosheid en hypnotica. Farmacotherapeutisch kompas. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/inleidingen/inl-slapeloosheid-hypnotica> (verkregen 23-9-2016)
- ⁱⁱ Drugs en alcohol : gebruik, misbruik en verslaving. Kerssemakers et al. Bohn Stafleu en van Loghum, Houten 2008
- ⁱⁱⁱ Slapeloosheid en hypnotica. Farmacotherapeutisch kompas. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/inleidingen/inl-slapeloosheid-hypnotica> (verkregen 23-9-2016)
- ^{iv} Drugs en alcohol : gebruik, misbruik en verslaving. Kerssemakers et al. Bohn Stafleu en van Loghum, Houten 2008
- ^v European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Het voorschrijven van benzodiazepinen aan illegale-drugsgebruikers. <http://www.emcdda.europa.eu/>
- ^{vi} NHG-standaard Slaap en Slaapstoornissen. Huisarts Wet 2014;57(7):352-61
- ^{vii} Parnassia Groep. Richtlijnen Psychofarmaca 2014. www.parnassiaagroep.nl
- ^{viii} European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Het voorschrijven van benzodiazepinen aan illegale-drugsgebruikers. <http://www.emcdda.europa.eu/>
- ^{ix} Drugs en alcohol : gebruik, misbruik en verslaving. Kerssemakers et al. Bohn Stafleu en van Loghum, Houten 2008
- ^x Stichting Farmaceutische Kengetallen. Structureel lager gebruik slaap- en kalmeringsmiddelen. Pharmaceutisch Weekblad, Jaargang 149 Nr 50, 2014
- ^{xi} Hoebert et al. Benzodiazepinegebruik daalt als de gebruiker zelf betaalt. Huisarts Wet 2012;55(7):286-8
- ^{xii} Stichting Farmaceutische Kengetallen. Structureel lager gebruik slaap- en kalmeringsmiddelen. Pharmaceutisch Weekblad, Jaargang 149 Nr 50, 2014
- ^{xiii} Slapeloosheid en hypnotica. Farmacotherapeutisch kompas. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/inleidingen/inl-slapeloosheid-hypnotica> (verkregen 23-9-2016)
- ^{xiv} NHG-standaard Slaap en Slaapstoornissen. Huisarts Wet 2014;57(7):352-61
- ^{xv} Novadic Kentron. Ontwenning en omrekenen benzodiazepinen <https://www.novadic-kentron.nl/verwijzers-en-professionals/voor-verwijzers/benzodiazepines/ontwenningsschema-en-omrekentabel/> (verkregen 10/10/2016)
- ^{xvi} Fleuren. Geen hoger risico op dementie door benzodiazepines. Review van "Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study BMJ 2016;352:i90 " in Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:C2890
- ^{xvii} Alcohol, drugs en medicijnen in het verkeer. Openbaar Ministerie. <https://www.om.nl/onderwerpen/verkeer/handhaving-verkeer/alcohol-drugs> (september 2016)
- ^{xviii} www.rijveiligmetmedicijnen.nl
- ^{xix} Hart. Een gevaar op de weg. Ned Tijdschr Geneeskd 2004 3 juli;148(27)
- ^{xx} Slapeloosheid en hypnotica. Farmacotherapeutisch kompas. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/inleidingen/inl-slapeloosheid-hypnotica> (verkregen 23-9-2016)
- ^{xxi} European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Het voorschrijven van benzodiazepinen aan illegale-drugsgebruikers. <http://www.emcdda.europa.eu/>
- ^{xxii} Drugs en alcohol : gebruik, misbruik en verslaving. Kerssemakers et al. Bohn Stafleu en van Loghum, Houten 2008
- ^{xxiii} European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Het voorschrijven van benzodiazepinen aan illegale-drugsgebruikers. <http://www.emcdda.europa.eu/>
- ^{xxiv} European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Het voorschrijven van benzodiazepinen aan illegale-drugsgebruikers. <http://www.emcdda.europa.eu/>
- ^{xxv} NHG-standaard Slaap en Slaapstoornissen. Huisarts Wet 2014;57(7):352-61
- ^{xxvi} Novadic Kentron. Ontwenning en omrekenen benzodiazepinen <https://www.novadic-kentron.nl/verwijzers-en-professionals/voor-verwijzers/benzodiazepines/ontwenningsschema-en-omrekentabel/> (verkregen 10/10/2016)