

## Gezondheidsraad-rapport over gebruik van benzodiazepinen

h.g.m.rooijmans

Benzodiazepinen behoren tot de meest gebruikte geneesmiddelen en worden vooral aangewend als slaapmiddel of als kalmeringsmiddel overdag. De eerste benzodiazepinen verschenen in de loop van de jaren zestig van deze eeuw op de markt (chloordiazepoxide, diazepam). Ze werden met gejuich binnengehaald: eindelijk kreeg men de beschikking over effectieve rustgevendende middelen zonder dat aan het gebruik ervan ernstige bijwerkingen of risico's leken te kleven.

In de loop van de jaren echter is het enthousiasme geleidelijk bekoeld. Afhankelijkheid (zowel lichamelijk als psychisch) bleek zich vaker voor te doen dan men aanvankelijk dacht. Ook kreeg men meer oog voor de keerzijde van het nagestreefde kalmerend effect: verminderde alertheid en sufheid, met als gevolg een verhoogde kans op (verkeers)ongevallen en valpartijen, waardoor, zeker bij ouderen, gemakkelijk heupfracturen kunnen optreden. Het indicatiegebied versmalde bovendien nadat was gebleken dat antidepressiva tenminste even werkzaam zijn bij bepaalde typen angststoornissen.

In weerwil van deze ontwikkelingen is het chronisch gebruik van benzodiazepinen niet noemenswaardig gedaald. Dokters waarschuwen met een zekere regelmaat tegen een te langdurig gebruik, maar de meeste patiënten laten zich hierdoor niet overtuigen. Ongeveer 3% van de volwassen bevolking gebruikt chronisch benzodiazepinen. Na een aanvankelijke daling in het begin van de jaren negentig tekent zich de laatste jaren weer een lichte stijging af van het aantal voorschriften. Die stijging mag niet automatisch worden toegeschreven aan de vergrijzing van de bevolking (veel chronische gebruikers zijn ouderen). Het is namelijk niet duidelijk of het aantal gebruikers is toegenomen dan wel het aantal herhalingsrecepten is gestegen en er grotere hoeveelheden per patiënt worden omgezet.

De behandeling met benzodiazepinen is één van de 126 medische verrichtingen (opgesomd in een in 1993 verschenen rapport van de Ziekenfondsraad) waarvan de doelmatigheid en/of het indicatiegebied onduidelijk was en waarvoor nader onderzoek leek aangewezen (de zogenaamde 126-lijst).

Kortgeleden verscheen een rapport van de Kerncommissie Medische Technology Assessment van de Gezondheidsraad over het gebruik van benzodiazepinen.<sup>1</sup> In het rapport wordt de huidige kennis over wer-

kingsmechanisme, indicaties, nadelige effecten en omvang van het gebruik beknopt en helder samengevat. Veel nieuws bevat het rapport uiteraard niet. Zoals bekend, bestaat het overgrote deel van de chronische gebruikers uit vrouwen en uit ouderen. Chronisch gebruik brengt een risico met zich mee van valpartijen, met bijvoorbeeld heupfracturen als gevolg. Het relatieve risico op heupfracturen bedraagt bij gebruikers 1,6 à 1,7; het is nog wat hoger als combinaties van verschillende benzodiazepinen worden gebruikt, wat dan ook met klem wordt ontraden. Volledigheidshalve zij vermeld dat de kans op vallen uiteraard niet alleen is verhoogd bij gebruik van benzodiazepinen, maar ook bij gebruik van andere sederende middelen, bijvoorbeeld antidepressiva; recentelijk werden bij bewoners van een verpleegtehuis relatieve risico's gerapporteerd van rond de 2, zowel bij gebruik van tricyclische als van nieuwere antidepressiva.<sup>2</sup>

De aanbevelingen van de commissie liggen voor de hand: indien ze al nodig zijn, dan het liefst kortwerkende benzodiazepinen; voorlichting aan patiënten over de risico's van gebruik; onderzoek naar de mogelijkheden om patiënten tot stoppen of tenminste verminderen van het benzodiazepinegebruik te brengen.

Bij dit laatste dient men zich wel af te vragen of 'stoppers' niet andere ongezonde gedragingen gaan vertonen (met name alcohol- of tabaksconsumptie). Kortgeleden is in Nijmegen onder leiding van prof.dr.F.G.Zitman een ontwikkelingsgeneeskundig onderzoek gestart naar de effectiviteit van interventies om chronische gebruikers tot stoppen te brengen. Resultaten hiervan zijn nog niet voorhanden.

Het Gezondheidsraad-rapport besteedt nauwelijks aandacht aan het optreden van afhankelijkheid: hoe groot is de kans hierop bij kortdurend gebruik? Hoe vaak komt het voor dat patiënten de dosis verhogen? Vermoedelijk is daarover weinig bekend. Het rapport zegt ook weinig over de kenmerken (het 'profiel') van de chronische gebruiker en daarover is wél iets meer bekend. Chronische gebruikers zijn vaak oudere mensen met chronische lichamelijke ziekten of handicaps (zoals gewrichtsaandoeningen).<sup>3</sup> Hun psychische gezondheid is ook slechter dan die van hun niet-gebruikende leeftijdsgenoten.<sup>3,4</sup> Deze gegevens zijn essentieel om het chronisch gebruik in het juiste perspectief te plaatsen. Het gaat namelijk nogal eens om broze mensen, voor wie een goede nachtrust een tijdelijke ontsnapping betekent uit een kommervol bestaan. Hoe belangrijk voorkómen of terugdringen van chronisch gebruik ook is, dergelijke

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Psychiatrie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.  
Prof.dr.H.G.M.Rooijmans, psychiater.

omstandigheden zal men bij de behandeling van individuele patiënten niet mogen vergeten. De slotzin van het al aangehaalde artikel van Lagro-Janssen en Liberton kan geheel worden onderschreven:<sup>3</sup> 'Chronisch benzodiazepine-gebruik is wellicht bij sommige patiënten het best haalbare of het minst slechte in het wankele evenwicht van een kwetsbaar bestaan waarin zij verkeren.'

---

#### abstract

*Health Council report on use of benzodiazepines.* – The Netherlands Health Council has issued a report on the appropriate use of benzodiazepines, detailing current knowledge on mode of action, indications for use, adverse effects and the prescribed volume in the Netherlands. About 3% of the adult population are chronic users of benzodiazepines. Chronic use is complicated by the risk of falling; the relative risk of hip fractures in chronic benzodiazepine users is about 1.7. Chronic use should be discouraged. However, most chronic users are frag-

ile elderly people for whom a good night's sleep implies temporary escape from a sorry existence with somatic or psychic symptoms. Such circumstances should be kept in mind when treating individual patients.

---

#### literatuur

- <sup>1</sup> Gezondheidsraad: Kerncommissie MTA. Naar een doelmatig gebruik van benzodiazepines. Publ. nr 1998/20. Den Haag: Gezondheidsraad; 1998.
- <sup>2</sup> Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med* 1998;339:875-82.
- <sup>3</sup> Lagro-Janssen AL, Liberton IJW. Profielen van regelmatige gebruikers van benzodiazepinen in een huisartspraktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:1969-73.
- <sup>4</sup> Mellinger GD, Balter MB, Manheimer DI, Cisin IH, Parry HJ. Psychic distress, life crisis, and use of psychotherapeutic medications: national household survey data. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:1045-52.

Aanvaard op 1 februari 1999

---

#### Capita selecta

### *Hyperhomocysteinemie als risicofactor voor veneuze trombose*

h.p.j.willems, m.den heijer, h.j.blom, w.b.j.gerrits, f.r.rosendaal en g.m.j.bos

Voor het ontstaan van veneuze trombose zijn er naast de klassieke risicofactoren als bedrust, operatie, kraambed en pilgebruik de laatste jaren diverse afwijkingen in het stollingsstelsel beschreven die het risico vergroten. Sommige risicofactoren lijken karakteristiek voor veneuze trombose, andere hebben ook invloed op het ontstaan van arteriële vaatziekte. Dat er risicofactoren zijn voor zowel veneuze als arteriële ziekte maakt het interessant om na te gaan of reeds langer bekende risicofactoren voor arteriële ziekte wellicht ook invloed hebben op veneuze trombose. Onlangs is een aantal onderzoeken gedaan naar de rol van risicofactoren voor arteriële vaatziekte bij het ontstaan van veneuze trombose (factor VII, lipoproteïne(a)).<sup>1,2</sup> In dit kader valt ook het onderzoek naar de relatie tussen veneuze trombose en hyperhomocysteinemie.

Homocysteïne is een intermediair stofwisselingspro-

---

#### samenvatting

- Afgelopen jaren is er naast het onderzoek naar de relatie tussen een verhoogde homocysteïnewaarde in het bloed en het ontstaan van arteriële vaatziekte ook onderzoek gedaan naar de relatie tussen homocysteïne en veneuze trombose.
- Uit meerdere patiënt-controleonderzoeken is gebleken dat een verhoogde homocysteïnewaarde een onafhankelijke risicofactor is voor primaire en secundaire veneuze trombose.
- Onduidelijk is nog of verlaging van een verhoogde homocysteïnespiegel door middel van foliumzuur, al of niet in combinatie met vitamine B<sub>12</sub> en vitamine B<sub>6</sub>, leidt tot een vermindering van primaire of secundaire vasculaire gebeurtenissen.
- Gerandomiseerde secundaire-preventieonderzoeken worden momenteel verricht. Het verdient aanbeveling om de uitkomsten van deze onderzoeken af te wachten alvorens personen met hyperhomocysteinemie op te sporen en te behandelen.

---

Ziekenhuis Leyenburg, afd. Hematologie, Postbus 40.551, 2504 LN Den Haag.

H.P.J.Willems, assistent-geneeskundige; dr.W.B.J.Gerrits, internist-hematoloog.

Academisch Ziekenhuis, Nijmegen.

Afd. Inwendige Geneeskunde: dr.M.den Heijer, assistent-geneeskundige.

Laboratorium voor Kindergeneeskunde en Neurologie: dr.H.J.Blom, chemicus.

Academisch Ziekenhuis, Leiden.

Afd. Klinische Epidemiologie: prof.dr.F.R.Rosendaal, epidemioloog (tevens: afd. Hematologie).

Afd. Immunohematologie: dr.G.M.J.Bos, internist-hematoloog (thans: fellow bij de Nederlandse Kanker Bestrijding).

Correspondentieadres: H.P.J.Willems.

---

duct in de biosynthese van het aminozuur cysteïne uit methionine en serine (figuur).

In dit artikel beschrijven wij achtereenvolgens wat hyperhomocysteinemie is, wat er bekend is over de relatie met veneuze trombose en wat de betekenis hiervan is voor de klinische praktijk.

#### hyperhomocysteinemie

*Homocystinurie.* De geschiedenis van het begrip 'hyperhomocysteinemie' begint bij de ontdekking van de klasieke homozygote homocystinurie. Dit ziektebeeld werd in 1962 voor het eerst vastgesteld bij kinderen met mentale retardatie die een sterk verhoogde uitscheiding van