

Benzodiazepines: onderzoek naar risico's in omvangrijke databestanden

BENZODIAZEPINEGEBRUIK BIJ HOOGRISICOGROEPEN VOOR PSYCHOSE

Afgelopen februari lichtten we in de wetenschapsnieuwsrubriek een artikel uit van Raballo en collega's. Zij vonden dat personen met een klinisch hoog risico op psychose een 1,6 keer zo hoog risico hadden op het krijgen van een psychose wanneer ze antipsychotica hadden gebruikt. Dezelfde onderzoekers keken of dit ook gold voor benzodiazepines. Ze publiceerden hun bevindingen in *Psychological Medicine*.¹

De onderzoekers includeerden 5 longitudinale studies waarin men bij 1052 patiënten met een klinisch hoog risico evalueerde of ze, na verloop van tijd, een psychose kregen (gemiddelde leeftijd: 19,7 jaar; SD: 4,3; 50% man). Ongeveer één op de zes patiënten gebruikte bij de start van de onderzoeken benzodiazepines. Een deel van de patiënten gebruikte ook antipsychotica, antidepressiva en stemmingsstabilisatoren.

Na 12-36 maanden bleek dat 28% van de patiënten met benzodiazepinegebruik een psychose had gekregen (95%-BI:

19,7-39,1%), terwijl dit bij nagenoeg 10% van de benzodiazepinenatieve groep het geval was (95%-BI: 7,3-11,9%). Het transitierisico was meer dan twee keer zo hoog voor de groep blootgesteld aan benzodiazepines (RR: 2,42; 95%-BI: 1,38-4,23).

In een *letter to the editor* schrijven onderzoekers van King's College London dat ook zij in hun onderzoek aanvankelijk een verhoogd transitierisico vonden bij benzodiazepinegebruikers, maar dat dit na correctie voor versturende variabelen, zoals leeftijd en ernst van de klachten bij aanvang van het onderzoek, geen stand-

hield.^{2,3} Aangezien Raballo en collega's geen correcties uitvoerden, is het dus mogelijk dat het verhoogde transitierisico bij benzodiazepinegebruikers verklaard wordt door andere factoren, bijvoorbeeld gelijktijdig antipsychoticagebruik.

LITERATUUR

- 1 Raballo A, Poletti M, Preti A. Baseline benzodiazepine exposure is associated with greater risk of transition in clinical high-risk for psychosis (CHR-P): a meta-analysis. *Psychol Med* 2023; doi: 10.1017/S0033291723002180.
- 2 Livingston NR, Fusar-Poli P, Modinos G. Letter to the Editor on 'Baseline benzodiazepine exposure is associated with greater risk of transition in clinical high-risk for psychosis (CHR-P): a meta-analysis'. *Psychol Med* 2023; doi: 10.1017/S0033291723003203.
- 3 Livingston NR, De Micheli A, McCutcheon R, e.a. Effects of benzodiazepine exposure on real-world clinical outcomes in individuals at clinical high-risk for psychosis. *medRxiv* 2023; doi: 10.1101/2023.08.15.23294108. [Nu gepubliceerd in *Schizophr Bull* 2024; doi: 10.1093/schbul/sbae036.]

BENZODIAZEPINES VERHOGEN HET RISICO OP DIEPVEENUZE TROMBOSE

Gebruikers van benzodiazepines lopen een verhoogd risico op de vorming van diepveenuze trombose (DTV). Hoe hoger de dosis, hoe hoger het risico. Dat schrijven Shih en collega's in *Psychiatry Research*, op basis van een patiënt-controleonderzoek.¹

Ze gebruikten medicatiegegevens uit een Taiwanees gezondheidsregister van 12.546 patiënten bij wie in 2002-2018 voor het eerst DVT gediagnosticeerd was (gemiddelde leeftijd: 62,4 jaar; SD: 15,8; 58% vrouw). De onderzoekers vergeleken dit vervolgens met gegevens van, per patiënt, vier controlepersonen zonder DVT, maar met dezelfde leeftijd en geslacht (n = 50.184). Geen van de deelnemers kreeg tijdens de studieperi-

ode een longemboolie. Vervolgens keken de onderzoekers of de deelnemers anxiolytische benzodiazepines (zoals diazepam, lorazepam en oxazepam) of sederende benzodiazepines (zoals nitrazepam en brotizolam) hadden gebruikt. De deelnemers werden gemiddeld 11,4 jaar (SD: 5) gevolgd. Benzodiazepinegebruikers hadden een verhoogd risico op DVT vergeleken met personen die deze middelen niet

gebruikten (*adjusted oddsratio*; aOR: 1,66; 95%-BI: 1,54-1,79). Tijdens deze analyse corrigeerden de onderzoekers voor een breed scala aan versturende factoren, bijvoorbeeld de aanwezigheid van hypertensie, diabetes, spataderen en het gebruik van plaatjesaggregatiemremmers en antistollingsmiddelen. Het risico op DVT hing af van de dagelijkse benzodiazepinedosering, met een hoger risico bij hogere doseringen. Ook bleek dat benzodiazepinegebruikers < 65 jaar een hoger risico hadden op DVT dan oudere benzodiazepinegebruikers, ongeacht de cumulatieve dosering. Het verband tussen benzodiazepinegebruik en DVT wordt mogelijk verklaard door langdurige immobilisatie.

Benzodiazepines verminderen namelijk mobiliteit, wat een risicofactor is voor een veneuze trombo-embolie.

Terughoudendheid in het (langdurig) voorschrijven van benzodiazepines lijkt dus van belang.

NADELIGE GEVOLGEN VAN HET STOPPEN MET BENZODIAZEPINES

'Gebruik benzodiazepines zo kort mogelijk'. Dat staat in de richtlijn van ggz-standaarden. Langdurig benzodiazepinegebruik is echter geen uitzondering in de praktijk, ondanks het risico op afhankelijkheid. Toch is stoppen wellicht niet altijd een optie. Er is namelijk nog weinig bekend over welke gevaren dit met zich meebrengt. Maust en collega's onderzochten of het stoppen met langdurig benzodiazepinegebruik geassocieerd is met sterfte. Ze rapporteerden hun resultaten in *JAMA Network Open*.¹

De onderzoekers gebruikten gegevens van de Amerikaanse zorgverlener Optum. In de periode 2013-2019 keken ze welke mensen binnen één jaar (de *baselineperiode*) 90% van de tijd en zonder onderbrekingen van > 30 dagen benzodiazepines voorgeschreven kregen. Ruim 350.000 patiënten gebruikten constant en langdurig benzodiazepines (gemiddelde leeftijd: 61,8 jaar; SD: 14,3). Ongeveer 40% van hen kreeg de laatste 30 dagen van de baselineperiode ook een of meer opioïden voorgeschreven. Na deze periode werden de patiënten een jaar gevolgd en registreerden de onderzo-

kers: het aantal sterfgevallen, niet-fatale overdoses, suicidepogingen, suicidale ideaties, zelf toegebrachte letsels en het gebruik van de spoedeisende hulp. Ook keken de onderzoekers of de patiënten in de eerste 6 maanden na de baselineperiode stopten (n = 60.297) of doorgingen met de benzodiazepinebehandeling (n = 237.556). Patiënten werden als gestopt beschouwd vanaf de 31ste dag zonder benzodiazepinevoorschrift.

Uit een *intention-to-treat* analyse met patiënten zonder opioïdgebruik bleek, na correctie voor o.a. dagelijkse benzodiazepinedosering en het gebruik van andere

LITERATUUR

1 Shih NC, Yeh LT, Wang BY, e.a. Dose-response association of benzodiazepine use and development of deep vein thrombosis. *Psychiatry Res* 2023; 330: 115553.

psychotrope middelen, dat de kans op overlijden tijdens de follow-upperiode 5,5% (95%-BI: 5,4-5,8%) was voor degenen die stopten met benzodiazepines en 3,5% (95%-BI: 1,9-2,3%) voor degenen die hiermee doorgingen. Dit was vergelijkbaar voor opioïdgebruikers en werd ook gevonden in een per-protocolanalyse. Stoppen was ook geassocieerd met een absolute toename in niet-fatale overdoses, suicidale ideaties en het gebruik van de spoedeisende hulp.

De resultaten suggereren dat het stoppen met benzodiazepines gepaard gaat met noemenswaardige gezondheidsrisico's. De auteurs benadrukken dan ook dat bij de inspanningen om het gebruik van deze middelen terug te dringen rekening met deze risico's moet worden gehouden.

LITERATUUR

1 Maust DT, Petzold K, Strominger J, e.a. Benzodiazepine discontinuation and mortality among patients receiving long-term benzodiazepine therapy. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e2348557.

MISKRAAM BIJ BENZODIAZEPINEGEBRUIK

Benzodiazepines kunnen tijdens de zwangerschap de placentabarière passeren en zich ophopen in het embryo of de foetus. Dit zorgt mogelijk voor afwijkingen in de ontwikkeling van het ongeboren kind, wat kan leiden tot een miskraam. De resultaten van een nieuw onderzoek uit Taiwan sluiten hierbij aan. Meng en collega's vonden namelijk dat benzodiazepinegebruik tijdens de zwangerschap geassocieerd was met een verhoogd risico op een miskraam, zelfs na correctie voor versturende factoren. Het onderzoek werd gepubliceerd in *JAMA Psychiatry*.¹

Via twee dataregisters identificeerden de onderzoekers 134.864 vrouwen die in 2004-2018 een miskraam kregen tussen de 8ste en 19de week van de zwangerschap (gemiddelde leeftijd: 30,58 jaar; SD: 5,90). Ook includeerden ze een vergelijkbare controlegroep van zwangere vrouwen. De onderzoekers keken of de vrouwen met en zonder een miskraam benzodiazepines voorgeschreven kregen tijdens respectievelijk de 28 dagen voor de miskraam en een vergelijkbaar moment

gedurende de zwangerschap. Ook werd het benzodiazepinegebruik nagegaan in twee referentiefases: 31-58 en 181-208 dagen voor de laatste menstruatie. Vervolgens vergeleken de onderzoekers al deze gegevens tussen beide groepen. Blootstelling aan benzodiazepines tijdens de zwangerschap was geassocieerd met een verhoogd risico op een miskraam (OR: 1,69; 95%-BI: 1,52-1,87). Dit gold zowel voor kort- als langwerkende benzodiazepines en varieerde van een OR

van 1,39 voor alprazolam (95%-BI: 1,17-1,66) tot een OR van 2,52 voor fludiazepam (95%-BI: 1,89-3,36). Hogere benzodiazepinedoses bleken ook geassocieerd te zijn met een hoger risico op een miskraam. Door het *case-time-control* design dat de onderzoekers gebruikten, worden de resultaten niet alleen gecorrigeerd voor factoren als sociaal-demografische en genetische factoren, maar ook voor factoren die geassocieerd zijn met een zwangerschap.

Voorzichtigheid is geboden bij benzodiazepinegebruik tijdens de zwangerschap en hierbij moeten de risico's voor zowel de moeder als het kind overwogen worden.

LITERATUUR

1 Meng LC, Lin CW, Chuang HM, e.a. Benzodiazepine use during pregnancy and risk of miscarriage. *JAMA Psychiatry* 2023; 81: 366-73.

Carmen van Hooijdonk, wetenschapsredacteur