

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20252> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Manthey, Leonie

**Title:** Determinants and consequences of long-term benzodiazepine use

**Date:** 2012-12-06

---

Summary in Dutch, German and  
English

List of Abbreviations

List of Publications

List of Coauthors

Curriculum Vitae

---

10

## **ENGLISH SUMMARY**

Benzodiazepines are a class of psychotropic drugs with anxiolytic, sedative, muscle-relaxant and hypnotic properties. In clinical practice, they are mainly used to manage the symptoms of anxiety and insomnia. There is a broad evidence-based knowledge foundation which showed benzodiazepines' therapeutical effectiveness in short-term use. However, as benzodiazepine use is associated with a high risk of side effects, tolerance, and dependence development, prescription guidelines recommend to limit benzodiazepine prescriptions to short-term treatment of two to three months. Still, benzodiazepine users and prescribers do not always adhere to these guidelines and long-term benzodiazepine use – oftentimes over many years- is a common phenomenon. Furthermore, many benzodiazepine users use very high dosages or receive prescriptions for more than one type of benzodiazepine, which can easily and unnecessarily lead to dose escalation. As many benzodiazepine users are long-term users, prescribing decisions for these patients should be based on clinical research. Nevertheless, studies in long-term users are scarce. This thesis therefore investigated the determinants and consequences of long-term BZD use on the data of the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA), which is a longitudinal, observational cohort study of 2981 adults aged 18-65 years.

Our first aim was to identify the independent correlates of benzodiazepine use in general, as well as of new, inappropriate and chronic benzodiazepine use and of benzodiazepine dependence. Of the NESDA sample, 429 subjects (15.0%) used benzodiazepines. Of these benzodiazepine users, only 15.2% used benzodiazepines according to international prescription guidelines. Most users (82.5%) exceeded the recommended duration of safe use, but some also surpassed the recommended dosages or had prescriptions for more than one type of benzodiazepine at a time. Older age, being single, unemployment, treatment in secondary care, more general practitioner contacts in

the past six months, (more severe) anxiety, depression, comorbidity, insomnia, and use of antidepressants were independently associated with benzodiazepine use (chapter two). Older age and chronic illnesses were independently associated with inappropriate benzodiazepine use. We concluded that mentally or physically vulnerable subjects were most likely to use benzodiazepines. The most vulnerable (i.e. old and physically ill) benzodiazepine users were at highest risk of inappropriate benzodiazepine use and are thus in need of close monitoring, support and possibly benzodiazepine reduction programs.

During the two year follow-up period, benzodiazepine use was initiated by 4.9% of the benzodiazepine non-users at baseline (chapter three). Initiated use was predicted by insomnia, enduring anxiety symptoms, entering secondary care during follow-up and past benzodiazepine use. Positive life events during follow-up reduced the likelihood of benzodiazepine initiation. Of the BZD users at baseline, 54.2% continued use during the entire follow-up period. Continuation of benzodiazepine use was predicted by higher age, severe anxiety, and a long duration of BZD use. Subjects who were discharged from specialized health care centres, were more likely to discontinue their benzodiazepine use. We concluded that insomnia and anxiety were the main risk factors of initiated use, while advanced age and anxiety severity were the main risk factors of continued use.

Benzodiazepine dependence was measured by the three following dimensions: awareness of the own problematic benzodiazepine use, preoccupation with the use of benzodiazepines and lack of compliance with the therapeutic regimen (chapter four). Problematic use was independently associated with more general practitioner contacts in the past six months and severity of insomnia. Preoccupation was related to anxiety severity, antidepressant use, alcohol dependence, and a higher daily dosage of BZDs. Lack of compliance was associated with higher age, unemployment, insomnia, antidepressant use, and alcohol dependence. As benzodiazepine users with insomnia, antidepressant use and alcohol

dependence scored high on two out of three benzodiazepine dependence dimensions, they were the highest risk group. The concomitant psychopathology and substance dependence may severely compromise these subjects' quality of life. Therefore, close monitoring and more appropriate symptom treatment is needed.

As the prescribers may affect the benzodiazepine use of their patients, we also established the general practitioner characteristics of patient benzodiazepine use (chapter five). Not much research has been conducted on this topic and usually the patient characteristics formed the focus of previous research, so that there was not much literature available which our findings could have been compared to. In the NESDA study, patient benzodiazepine use and inappropriate use did not vary significantly between general practitioners. Furthermore, patient benzodiazepine use and inappropriate use were only associated with a minor fraction of the general practitioner characteristics. The general practitioners' perceived disability to differentiate unhappiness from depression was weakly associated with less patient benzodiazepine use and higher professional comfort and competence with mental health care of the general practitioners correlated with less inappropriate patient benzodiazepine use. Our results indicate that general practitioner characteristics are barely associated with patient benzodiazepine use. Instead, patient characteristics seem to be more decisive in whether benzodiazepines are used (inappropriately) or not.

Our second aim was to examine whether there is evidence that (chronic) benzodiazepine use affects the functioning of two human stress systems, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the autonomic nervous system. Most of the previous research on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis was of experimental nature and investigated the short-term effects of benzodiazepines on the stress hormone cortisol as the end product of the stress axis. Short-term benzodiazepine use was found to suppress cortisol levels in these studies. Research on the effects of long-term benzodiazepine administration on the hypothalamic-pituitary-

adrenal axis was hardly existent. In the NESDA study, benzodiazepine users displayed slightly lower evening cortisol levels as compared to non-users, but did not differ on any other cortisol indicator (chapter six). As BZDs are often taken at night time before going to bed, the reduced cortisol levels in the evening may reflect a transient suppressive effect of the benzodiazepines on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

Regarding the autonomic nervous system, short-term benzodiazepine use was repeatedly found to suppress sympathetic nervous system activity and heart rate variability. However, findings between studies were inconsistent. Furthermore, it was unclear if benzodiazepines maintain their effects on the autonomic nervous system in chronic use. Therefore, we investigated the prospective association between transitions in benzodiazepine use and autonomic nervous system alterations. After adjustment for covariates, subjects who had initiated benzodiazepine use during the follow-up period displayed a decrease in sympathetic activity while chronic users showed an increase in sympathetic activity (chapter seven). No effects of benzodiazepines on parasympathetic activity were detected. This finding suggests that benzodiazepines suppress sympathetic activity in short-term use, and that these effects remain, but become smaller, in longer term users, potentially due to tolerance development.

Our third aim was to investigate whether the relationship between benzodiazepine use and increased reaction time would persist in long-term benzodiazepine use or whether tolerance to this effect of the BZDs would develop (chapter eight). Short-term administration of benzodiazepines was found to prolong reaction time in many experimental studies. However, studies on long-term benzodiazepine use did not always adjust for important confounders and showed inconsistent results. We investigated the relationship between benzodiazepine use and reaction time in benzodiazepine users of the NESDA study. We found that chronic high dosage benzodiazepine users had longer reaction times than non-users, which was not the case with low dosage users. This indicates

that tolerance to this side effect of the benzodiazepines did not develop (completely).

### **Conclusions**

In this large research cohort, benzodiazepine use was mainly initiated by patients with a diagnosis of insomnia or anxiety. The most vulnerable patients, i.e. the old and psychologically or physically ill, were at highest risk of inappropriate (and especially chronic) benzodiazepine use. Patients with a diagnosis of insomnia and alcohol dependence or those who used antidepressants were at highest risk of benzodiazepine dependence. Benzodiazepine users only differed from non-users on few stress-system measures, indicating small effects and the development of tolerance. However, a higher dose of benzodiazepine use was associated with prolonged reaction times, suggesting that tolerance to this psychomotor effect of benzodiazepines does not seem to develop completely.

Many chronic benzodiazepine users seem to believe in the maintained effectiveness of the benzodiazepines, although supportive research evidence is largely missing. Additionally, chronic benzodiazepine users are usually those who suffer from the most severe anxiety and insomnia. This raises the question whether benzodiazepines are actually still effective in reducing symptoms of anxiety and insomnia. Future research should focus on long-term therapeutic effects and side effects of benzodiazepine use, so that a clear risk-analysis can be established for long-term benzodiazepine users.

## DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG

Benzodiazepine sind psychotrope Medikamente mit angstlösender, zentral muskelrelaxierender, sedierender und hypnotischer Wirkung. In der klinischen Praxis werden sie vor allem verschrieben zur Reduktion von Angst-, Unruhe-, und Schlafstörungssymptomen. Für die *kurzfristige* Effektivität der Benzodiazepine besteht eine breite empirische Fundierung. Da die Einnahme jedoch mit einem hohen Risiko für Nebenwirkungen, Toleranzentwicklung und Abhängigkeit einhergeht, empfehlen internationale Verschreibungsrichtlinien, nur streng zeitlich befristete Benzodiazepine Rezepte für die Dauer von zwei bis drei Monaten auszustellen. Dennoch halten sich die Patienten und die verschreibenden Ärzte nicht immer an diese Richtlinien. Die Prävalenz des chronischen Benzodiazepine Gebrauchs – teilweise über den Zeitraum vieler Jahre - ist hoch. Darüber hinaus erhalten viele Patienten zu hohe Dosierungen oder Rezepte für mehr als einen Benzodiazepine Wirkstoff. Da viele Benzodiazepine Nutzer Langzeitkonsumenten sind, sollten Verschreibungsentscheidungen für diese Patienten auf den Ergebnissen klinischer Studien basieren. Dennoch beschäftigen sich nur wenige wissenschaftliche Studien mit Langzeitkonsumenten. Aus diesen Gründen untersuchte die vorliegende Dissertation die Determinanten und Konsequenzen von *langfristigem* Benzodiazepine Konsum. Als Grundlage dienten die Daten der Niederländischen Studie zu Depression und Angst (NESDA). Dabei handelt es sich um eine longitudinale Kohorten Studie mit einer Stichprobe von 2 981 Teilnehmern im Alter von 18 bis 65 Jahren.

Das erste Ziel dieser Dissertation war die Identifikation der unabhängigen Korrelate und Determinanten von Benzodiazepine Konsum im Allgemeinen, sowie von neuem, inadäquatem und chronischen Konsum und Benzodiazepine Abhängigkeit. In der NESDA Studie befanden sich 429 Benzodiazepine Konsumenten (15.0%). Nur 15.2% der Nutzer nahmen Benzodiazepine konform der internationalen



Verschreibungsrichtlinien ein. Die meisten Verstöße lagen in der Überschreitung der empfohlenen Länge des Gebrauchs (82.5%). Es wurde jedoch auch die vorgeschriebene tägliche Dosierung überschritten und/oder mehr als ein Benzodiazepine Wirkstoff zugleich eingenommen. Folgende Faktoren waren mit dem Gebrauch von Benzodiazepinen assoziiert: fortgeschrittenes Alter, alleinstehend sein, Arbeitslosigkeit, psychiatrische Behandlung, viele Hausarztkontakte im letzten halben Jahr, das Vorliegen einer ernsthaften Angststörung, Schlafstörungen, einer depressiven Störung oder einer komorbiden Störung (Angst und Depression) sowie der Gebrauch von Antidepressiva (Kapitel zwei). Je fortgeschrittener das Alter und je höher die Anzahl der vorliegenden chronischen, körperlichen Erkrankungen waren, desto höher lag der inadäquate Konsum von Benzodiazepinen. Daraus lässt sich schließen, dass mentale und physische Anfälligkeit häufig mit der Einnahme von Benzodiazepinen einhergeht. Die empfindlichsten Menschen dieser Gruppe, nämlich Menschen fortgeschrittenen Alters, die an physischen Krankheiten litten, zeigten das höchste Risiko für die unangemessene Einnahme von Benzodiazepinen.

Während der zweijährigen follow-up Periode wurden 4.9% der Studienteilnehmer, die zuvor keine Benzodiazepine gebraucht hatten, zu Benzodiazepine Nutzern (Kapitel drei). Der Beginn der Einnahme von Benzodiazepinen wurde durch das Auftreten von Schlafstörungen, andauernden Angstsymptomen, dem Start einer Behandlung in einer psychiatrischen Einrichtung und Konsum von Benzodiazepinen in der Vergangenheit vorhergesagt. Positive Lebensereignisse, die während dieser zweijährigen Periode auftraten, reduzierten das Risiko der Einnahme von Benzodiazepinen. Mehr als die Hälfte der Teilnehmer, die zu Beginn der Studie Benzodiazepine nahmen (54.2%), setzten den Gebrauch über die komplette Messperiode hinweg fort. Dieser chronische Konsum wurde durch ein fortgeschrittenes Alter, ernsthafte Angst und eine lange vorangegangene Dauer des Konsums von Benzodiazepinen vorhergesagt. Wir schlussfolgerten daraus, dass Schlafstörungen und Angst die größten

Risikofaktoren für den Beginn der Einnahme von Benzodiazepinen sind. Fortgeschrittenes Alter und das Vorliegen ernsthafter Angstsymptome bilden jedoch die größten Risikofaktoren für den chronischen Gebrauch.

Abhängigkeit von Benzodiazepinen wurde durch die Dimensionen *Bewusstsein des problematischen Konsums von Benzodiazepinen*, (zwanghafte) *gedankliche Beschäftigung* (mit der Einnahme von) Benzodiazepinen und *mangelnde Befolgung der Rezeptvorgaben* gemessen (Kapitel vier). Die Anzahl der Kontakte mit dem Hausarzt in den letzten sechs Monaten sowie die Schwere der Schlafstörung gingen mit einem höheren Bewusstsein des problematischen Benzodiazepine Konsums einher. Der Schweregrad der Angstsymptome, der Gebrauch von Antidepressiva, Alkoholabhängigkeit und eine höhere Tagesdosierung der Benzodiazepine hingen mit einer stärkeren (zwanghaften,) gedanklichen Beschäftigung mit Benzodiazepinen zusammen. Fortgeschrittenes Alter, Arbeitslosigkeit, Schlafstörungen, Antidepressiva Gebrauch und Alkoholabhängigkeit waren assoziiert mit mangelnder Befolgung der Rezeptvorgaben (zum Beispiel durch Überschreitungen der Tagesdosis). Da Benzodiazepine Konsumenten mit Schlafstörungen, Alkoholabhängigkeit und gleichzeitigem Gebrauch von Antidepressiva hohe Werte auf zwei der drei Abhängigkeitsdimensionen hatten, ist dies die Gruppe mit dem höchsten Abhängigkeitsrisiko. Komorbide Psychopathologie und Substanzabhängigkeit kann die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen. Darum sollten die Symptome der betroffenen Patienten in regelmäßigen Kontrollbesuchen abgefragt und adäquat behandelt werden.

Da die verschreibenden Ärzte den Benzodiazepine Konsum ihrer Patienten möglicherweise beeinflussen, untersuchten wir zudem die Einstellungen und Eigenschaften von *Hausärzten* als mögliche Korrelate des Benzodiazepine Konsums ihrer Patienten (Kapitel fünf). Bisher existieren zu dieser Fragestellung nur sehr wenige empirische Studien. Der Fokus lag in der Vergangenheit meist auf den Eigenschaften der Patienten selbst. Die Prävalenz des Benzodiazepine Konsums der Patienten im

Allgemeinen sowie des inadäquaten Gebrauchs unterschieden sich nicht signifikant zwischen den untersuchten Hausärzten. Darüber hinaus war der Konsum von Benzodiazepinen unter den Patienten nur mit sehr wenigen Eigenschaften der Hausärzte assoziiert. Lediglich die vom Hausarzt wahrgenommene, eigene Unfähigkeit, Traurigkeit von Depression zu unterscheiden ging mit leicht weniger Benzodiazepine Konsum der Patienten einher. Bei Hausärzten, die sich im Umgang mit psychisch kranken Patienten kompetent fühlten, wichen weniger Patienten in ihrem Benzodiazepine Konsum von den Richtlinien ab. Dies weist darauf hin, dass die Einstellungen und Eigenschaften von Hausärzten kaum mit dem Konsum von Benzodiazepinen unter den Patienten einhergehen. Stattdessen scheinen die Patienteneigenschaften entscheidender für den (inadäquaten) Konsum von Benzodiazepinen zu sein.

Das zweite Ziel dieser Dissertation war es zu untersuchen, ob es empirische Belege dafür gibt, dass der chronische Konsum von Benzodiazepinen die Funktion der zwei menschlichen Stresssysteme (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und Autonomes Nervensystem) beeinflusst. Der Großteil der bisherigen empirischen Studien war experimentell und untersuchte die kurzfristigen Effekte der Benzodiazepine auf das Stresshormon Kortisol als Endprodukt der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- Achse. In diesen Studien wurde gezeigt, dass der Konsum von Benzodiazepinen die Kortisol Produktion unterdrückt, ob dieser Effekt bei langfristigem Gebrauch bestehen bleibt, wurde allerdings nicht betrachtet. In der NESDA Studie fanden wir, dass Konsumenten von Benzodiazepinen niedrigere Abendkortisolwerte hatten als Nicht-Konsumenten (Kapitel sechs). Es wurden allerdings auf keinem anderen Kortisolindikator Unterschiede gefunden. Da Benzodiazepine meist abends vor dem Schlafengehen eingenommen werden, könnten die reduzierten Kortisolwerte am Abend darauf hindeuten, dass Benzodiazepine auch bei Langzeitnutzern einen transienten, suppressiven Effekt auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse haben.

Bezüglich des Autonomen Nervensystems wurde bisher hauptsächlich der Effekt von kurzzeitigem Konsum von Benzodiazepinen in experimentellen Studien untersucht. Ein Teil der Studien berichtete, dass kurzzeitiger Benzodiazepine Konsum die Aktivität des sympathischen Nervensystems sowie die Herzratenvariabilität verringert. Jedoch existierten ebenso gegenteilige Resultate, die Ergebnisse waren also inkonsistent. Darüber hinaus war unklar, ob die Effekte der Benzodiazepine auf das Autonome Nervensystem bei Langzeitnutzern bestehen bleiben oder sich eine Toleranz entwickelt. Aus diesem Grund haben wir die prospektiven Zusammenhänge zwischen Veränderungen im Gebrauch von Benzodiazepinen und Veränderungen der Aktivität des Autonomen Nervensystems untersucht. Probanden, die während der zweijährigen follow-up Periode mit dem Gebrauch von Benzodiazepinen begonnen hatten, zeigten eine Verringerung der sympathischen Aktivität. Demgegenüber bestand bei chronischen Konsumenten von Benzodiazepinen ein Anstieg der sympathischen Aktivität (Kapitel sieben). Es konnten keine Effekte auf das parasympathische Nervensystem gefunden werden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Benzodiazepine die Aktivität des sympathischen Nervensystems im Kurzzeitgebrauch verringern. Dieser Effekt bleibt im Langzeitgebrauch bestehen, wird jedoch – möglicherweise durch Toleranzentwicklung - kleiner.

Das dritte Ziel dieser Dissertation war es zu untersuchen, ob der häufig gefundene Zusammenhang zwischen der Einnahme von Benzodiazepinen und längeren Reaktionszeiten langfristig bestehen bleibt oder eine Toleranzentwicklung stattfindet (Kapitel acht). Der Großteil der bestehenden Studien fand, dass sich die Reaktionszeiten im Labor nach Einnahme von Benzodiazepinen in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe verlängerten. Vereinzelt untersuchten auch die Effekte von Langzeitkonsum auf Reaktionszeiten. Diese zeigten allerdings, möglicherweise aufgrund von Designunterschieden, inkonsistente Ergebnisse. Wir betrachteten den Zusammenhang zwischen Langzeitbenzodiazepinegebrauch und Reaktionszeiten von Konsumenten

aus der NESDA Studie: Chronische Nutzer, die hohe Tagesdosierungen einnahmen, hatten in dieser Stichprobe erhöhte Reaktionszeiten. Dies war nicht der Fall für Konsumenten mit niedrigeren Dosierungen. Dieses Ergebnis deutet an, dass keine vollständige Toleranzentwicklung für die Effekte der Benzodiazepine auf Reaktionszeit in Langzeitkonsumenten vorliegt.

### **Schlussfolgerungen**

Im Rahmen der vorliegenden Kohorten Studie begannen hauptsächlich Personen mit einer Angststörung oder Schlafproblemen mit der Einnahme von Benzodiazepinen. Die emotional anfälligsten Patienten, nämlich die fortgeschrittenen Alters und mit psychischen und körperlichen Erkrankungen, waren am meisten von inadäquater Benzodiazepine Nutzung betroffen. Probanden mit Schlafproblemen, Alkoholabhängigkeit und Antidepressiva Gebrauch waren häufig abhängig von Benzodiazepinen. Benzodiazepine Nutzung ging nur mit kleinen Aktivitätsveränderungen der beiden Stresssysteme einher, was auf eine Toleranzentwicklung hindeutet. Hohe Benzodiazepine-Tagesdosierungen waren mit einer verlängerten Reaktionszeit assoziiert. Dieses Ergebnis zeigt, dass sich keine komplette Toleranz bezüglich dieser Effekte der Benzodiazepine zu entwickeln scheint.

Viele chronische Benzodiazepine Nutzer scheinen an die anhaltende Effektivität dieses Medikaments zu glauben, obwohl kaum stützende, empirische Belege für die bleibende therapeutische Wirkung vorhanden sind. Darüber hinaus sind die chronischen Konsumenten von Benzodiazepinen meist diejenigen, die an den schwerwiegendsten Angst- und Schlafstörungen leiden. Dies wirft die Frage auf, ob Benzodiazepine im Langzeitgebrauch noch ausreichend effektiv sind, um Angst- und Schlafstörungssymptome zu verringern. Zukünftige Untersuchungen sollten sich auf die langfristigen therapeutischen Effekte und Nebenwirkungen richten, mit dem Ziel, eine deutliche Kosten-Nutzen-Analyse für Langzeitgebraucher zu erarbeiten.

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Benzodiazepines zijn psychotrope middelen met anxiolytische, sederende, spierverslappende en hypnotische effecten. In de praktijk worden zij voornamelijk ingezet voor de symptoombehandeling van angst en slaapstoornissen. Korte termijn effectiviteit van benzodiazepines werd in verschillende experimentele studies aangetoond. Dit effect gaat gepaard met verschillende bijwerkingen (zoals slaperigheid overdag en verminderd reactie- en concentratievermogen), het ontstaan van tolerantie en het ontwikkelen van verslaving. Daarom bevelen internationale richtlijnen aan het gebruik te beperken tot korte termijn (2-3 maanden). Desondanks houden gebruikers en voorschrijvers van benzodiazepinen zich niet altijd aan deze richtlijnen, en langdurig gebruik – vaak gedurende vele jaren - is een veel voorkomend fenomeen. Bovendien krijgen veel benzodiazepinegebruikers meerdere soorten benzodiazepines tegelijk voorgeschreven, of gebruiken zij een te hoge dosering. Het is belangrijk om het voorschrijfgedrag te baseren op de resultaten van wetenschappelijke studies. Er zijn echter nog weinig studies uitgevoerd onder langetermijngebruikers. Om die reden werd het hoofddoel van dit proefschrift de determinanten en consequenties van lange termijn benzodiazepinegebruik in kaart te brengen. Daarvoor maakte dit proefschrift gebruik van de data van de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA). NESDA is een longitudinale, prospectieve cohort studie, in welke 2981 deelnemers in de leeftijd tussen 18 en 65 worden gevolgd.

Het eerste doel van dit proefschrift was het in kaart brengen van de onafhankelijke correlaten van benzodiazepinegebruik in het algemeen en van nieuw, inadequaar en chronisch gebruik, evenals van benzodiazepineverslaving. In het NESDA sample gebruikten 429 mensen (15.0%) benzodiazepines. Van deze groep gebruikten maar 15.2% volgens internationale behandelrichtlijnen. Deze overtreding werd meestal veroorzaakt door het overschrijden van de aanbevolen duur

van gebruik (82.5%). Sommige gebruikers overschreden de aanbevolen dagelijkse dosis of gebruikten meerdere soorten benzodiazepines tegelijk. Benzodiazepinegebruik was geassocieerd met oudere leeftijd, alleenstaand zijn, werkeloosheid, behandeld worden in de tweede lijn, meer contacten met de huisarts in de laatste zes maanden, ernst van de angststoornis, depressie, comorbiditeit van angst en depressie en het gebruik van antidepressiva (hoofdstuk twee). Onafhankelijke correlaten van inadequaar benzodiazepinegebruik waren oudere leeftijd en het aantal chronische ziekten. We concludeerden dat psychisch en fysiek kwetsbare mensen een verhoogd risico op het gebruik van benzodiazepines hebben. De meest kwetsbare uit deze groep, namelijk de ouderen en de somatisch zieken, lopen het hoogste risico op inadequaar gebruik.

Tijdens de twee-jaar follow-up periode begonnen 4.9% van de niet-gebruikers vanaf nul met het gebruik van benzodiazepines (hoofdstuk drie). Dit nieuwe benzodiazepinegebruik werd voorspeld door slaapproblemen, aanhoudende angstsymptomen, behandeling in de tweede lijn en benzodiazepinegebruik in het verleden. Positieve levensgebeurtenissen tijdens de follow-up periode reduceerden de kans op het beginnen met benzodiazepines. Van de nieuwe benzodiazepinegebruikers gingen 54.2% tijdens de gehele follow-up periode door met het gebruik van benzodiazepines. Dit chronisch gebruik werd voorspeld door oudere leeftijd, ernstige angstsymptomen, en een lange duur van benzodiazepinegebruik in het verleden. Mensen die uit de tweede lijn ontslagen werden hadden een grotere kans op stoppen van het benzodiazepinegebruik. Concluderend waren slapeloosheid en angst de belangrijkste voorspellers van nieuw benzodiazepinegebruik. Hogere leeftijd en de ernst van angst waren de belangrijkste risicofactoren van chronisch gebruik.

Benzodiazepineverslaving werd door drie dimensies gemeten: (bewustzijn van het) problematisch benzodiazepinegebruik, preoccupatie met de beschikbaarheid van benzodiazepines en gebrek aan therapietrouw (hoofdstuk vier). Het problematisch gebruik werd voorspeld door

meer huisartscontacten in de afgelopen zes maanden en ernst van de slapeloosheid. Preoccupatie met de beschikbaarheid van benzodiazepines was geassocieerd met de ernst van angst, het gebruik van antidepressiva, alcoholverslaving en een hogere dagelijkse dosis benzodiazepines. Gebrek aan therapietrouw was gerelateerd aan hogere leeftijd, werkeloosheid, slapeloosheid, het gebruik van antidepressiva, en een alcoholverslaving. Omdat benzodiazepinegebruikers met slaapproblemen, antidepressivagebruik en alcoholverslaving hoge scores op twee van drie verslavingsdimensies hadden, lopen deze mensen het hoogste risico op het ontwikkelen van een benzodiazepineverslaving. Comorbide psychopathologie en verslaving aan middelen kan de levenskwaliteit van de betrokken mensen ernstig compromitteren. Daarom is het belangrijk de symptomen regelmatig te monitoren en adequaat te behandelen.

Omdat de voorschrijvende huisartsen ook invloed op (inadequaat) gebruik door hun patiënten zouden kunnen hebben, hebben we de eigenschappen en attitudes van huisartsen als mogelijke correlaten van het benzodiazepinegebruik van hun patiënten in kaart gebracht (hoofdstuk vijf). Er is maar weinig onderzoek naar dit onderwerp gedaan en in de meeste studies stonden de karakteristieken van de patiënten centraal. Het benzodiazepinegebruik en het inadequate benzodiazepinegebruik van de NESDA deelnemers verschilden niet significant tussen de verschillende huisartsen. Het benzodiazepinegebruik van de patiënten was daarnaast slechts met enkele karakteristieken van huisartsen geassocieerd. Alleen de door de huisarts waargenomen eigen onbekwaamheid om bedroefdheid van een depressie te onderscheiden was geassocieerd met minder benzodiazepinegebruik onder de patiënten. Bij huisartsen, die zich comfortabel en competent in de omgang met patiënten met psychische stoornissen voelden, kwam minder inadequate gebruik onder de onderzochte patiënten voor. Onze resultaten duiden erop dat de karakteristieken en attitudes van de huisartsen weinig invloed op het benzodiazepinegebruik van hun patiënten hadden. In plaats daarvan



blijken de karakteristieken van de patiënten veel belangrijker te zijn voor (inadequaat) gebruik van benzodiazepines.

Het tweede doel van dit proefschrift was te onderzoeken of er bewijs is voor de hypothese dat chronisch benzodiazepinegebruik de twee menselijke stresssystemen, de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as en het autonome zenuwstelsel beïnvloed. Het grootste deel van onderzoek tot nu toe over de hypothalamus-hypofyse-bijnier as was experimenteel en bekeek de korte termijn effecten van benzodiazepines op het stress hormoon cortisol (als eindproduct van de hypothalamus-hypofyse-bijnier as). Deze korte termijn studies vonden, dat de inname van benzodiazepines cortisolspiegels verlaagden. Er was echter nog weinig onderzoek naar de effecten van lange termijn benzodiazepinegebruik op de hypothalamus-hypofyse-bijnier as gedaan. In de NESDA studie hadden benzodiazepinegebruikers lagere avondcortisolspiegels vergeleken met niet-gebruikers (hoofdstuk zes). Op de andere cortisolindicatoren werden echter geen verschillen tussen benzodiazepinegebruikers en niet-gebruikers ontdekt. Omdat benzodiazepines meestal in de avond voor het naar bed gaan worden ingenomen, zouden de verlaagden avondcortisolwaarden een indicator kunnen zijn voor een tijdelijk onderdrukkend effect van de benzodiazepines op de hypothalamus-hypofyse-bijnier as.

Met betrekking tot het autonome zenuwstelsel werd voornamelijk het effect van korte termijn benzodiazepinegebruik in experimentelen studies onderzocht. In deze studies werd herhaaldelijk gevonden dat benzodiazepines de werking van het sympathische zenuwstelsel onderdrukken en de hartslagvariabiliteit verlagen. Er waren echter ook studies die tegenovergestelde effecten rapporteerden. Bovendien was het onduidelijk of benzodiazepines hun effecten op het autonome zenuwstelsel tijdens langetermijngebruik zouden blijven houden of dat er tolerantie optreedt. Vanwege deze tegenstrijdigheden, hebben wij de associatie onderzocht tussen veranderingen in benzodiazepinegebruik en autonome zenuwstelselactiviteit in een twee jaar durende prospectieve

studie. In NESDA lieten de deelnemers die tijdens de follow-up periode met benzodiazepinegebruik waren begonnen een verlaagde sympathische zenuwstelselactiviteit zien (hoofdstuk zeven). Daartegenover hadden chronische gebruikers een verhoogde sympathische zenuwstelselactiviteit. Er werden geen effecten gevonden van het benzodiazepinegebruik op de activiteit van het parasympathische zenuwstelsel. Deze bevindingen duiden erop dat kortetermijn benzodiazepinegebruik sympathische zenuwstelselactiviteit verlaagt en dat dit effect in langetermijngebruik blijft bestaan, maar kleiner wordt vanwege het ontstaan van tolerantie.

Het derde doel van dit proefschrift was de relatie tussen benzodiazepinegebruik en reactietijd te onderzoeken. De reactietijdverhogende werking van benzodiazepines tijdens kortetermijngebruik is door diverse wetenschappelijke studies aangetoond. Of deze effecten in langetermijngebruik nog steeds aanwezig zijn is echter nauwelijks onderzocht. De weinige bestaande lange termijn studies corrigeerden niet altijd voor belangrijke versturende variabelen en kwamen tot inconsistente resultaten. Daarom hebben wij de associatie tussen lange termijn benzodiazepinegebruik en reactietijd in deelnemers van de NESDA studie bekeken. We vonden langere reactietijden in chronische benzodiazepinegebruikers, die hoge doseringen gebruikten in vergelijking tot niet gebruikers. Dit verschil werd niet tussen gebruikers van lagere doseringen en niet gebruikers geconstateerd. Deze resultaten suggereren dat in hoge dosis gebruikers geen volledige tolerantie tot het effect van benzodiazepine op reactietijd ontstaat.

## **Conclusies**

In deze grote cohortstudie begonnen voornamelijk deelnemers met angst en slaapproblemen het gebruik van benzodiazepines. De meest kwetsbare deelnemers, de ouderen met chronische lichamelijke ziektes, liepen het hoogste risico op inadequaat benzodiazepinegebruik. Deelnemers met slaapproblemen en alcoholverslaving en deelnemers die antidepressiva gebruikten waren ernstiger verslaafd aan benzodiazepines.

Benzodiazepinegebruikers verschilden maar weinig van niet gebruikers op de meeste indicatoren van de stress systemen. Deze kleine effecten van benzodiazepines op de stress systemen suggereren het ontstaan van tolerantie voor het suppressieve effect van benzodiazepines op het autonome zenuwstelsel en de hypothalamus-hypofyse-bijnier as. Desondanks waren de reactietijden in langetermijngebruikers nog steeds verhoogd.

Veel chronische benzodiazepinegebruikers lijken in de aanhoudende effectiviteit van de benzodiazepines te geloven, hoewel er maar weinig empirisch bewijs voor deze bewering is. Bovendien zijn chronische gebruikers over het algemeen die mensen met de meest ernstige angst en slaapproblematiek. Daarom is het maar de vraag of benzodiazepines die over een langere termijn gebruikt worden nog steeds effectief angstsymptomen en slaapproblemen kunnen reduceren. Toekomstig onderzoek moet zich op de therapeutische effecten en bijwerkingen in langetermijngebruikers richten, zodat een duidelijke kosten/batenanalyse kan worden uitgevoerd.

**LIST OF ABBREVIATIONS**

<b>ACTH</b>	adrenocorticotrophic hormone
<b>AD</b>	antidepressant
<b>ANOVA</b>	analysis of variance
<b>ANS</b>	autonomic nervous system
<b>ATC</b>	anatomical therapeutic code
<b>AUC<sub>g</sub></b>	area under the curve with respect to the ground
<b>AUC<sub>i</sub></b>	area under the curve with respect to the increase
<b>BAI</b>	Beck Anxiety Inventory
<b>Bendep-SRQ</b>	Benzodiazepine-Dependence-Self-Report-Questionnaire
<b>BZD</b>	benzodiazepine
<b>CAR</b>	cortisol awakening response
<b>CI</b>	confidence interval
<b>CIDI</b>	Composite International Diagnostic Interview
<b>CRH</b>	corticotrophin-releasing-hormone
<b>CRTT</b>	choice reaction time task
<b>CVD</b>	cardiovascular disease
<b>d</b>	Cohen's d
<b>DAQ</b>	Depression Attitude Questionnaire
<b>DDD</b>	Defined Daily Dosage
<b>DSM-IV</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV
<b>DST</b>	dexamethasone suppression test
<b>ECG</b>	electrocardiogram
<b>fte</b>	full-time equivalents
<b>GABA</b>	gamma-aminobutric acid
<b>GP</b>	general practitioner
<b>GR</b>	glucocorticoid receptor
<b>HPA</b>	hypothalamic - pituitary - adrenal axis
<b>HR</b>	heart rate
<b>HRV</b>	heart rate variability
<b>IAT</b>	Implicit Association Test
<b>ICG</b>	impedance cardiogram
<b>IQR</b>	interquartile range
<b>IRS</b>	Insomnia Rating Scale
<b>IDS-SR</b>	Inventory of Depressive Symptomatology Self Report
<b>LCI</b>	Life Chart Interview
<b>LMM</b>	Linear Mixed Models
<b>LTE-Q</b>	List of Threatening Events Questionnaire
<b>MD</b>	medical doctor
<b>MDD</b>	Major Depressive Disorder
<b>MR</b>	mineralocorticoid receptor
<b>NESDA</b>	Netherlands Study of Depression and Anxiety
<b>NEO-FFI</b>	Neuroticism Extraversion Openness-Five Factor Inventory
<b>OR</b>	odds ratio

<b>PEP</b>	pre-ejection period
<b>PVN</b>	paraventricular nucleus
<b>PNS</b>	parasympathetic nervous system
<b>PNCQ</b>	Perceived Need for Care Questionnaire
<b>RSA</b>	respiratory sinus arrhythmia
<b>RT</b>	reaction time
<b>SD</b>	standard deviation
<b>SNS</b>	sympathetic nervous system
<b>SPSS</b>	Statistical Package for Social Science
<b>SSRI</b>	selective serotonin reuptake inhibitor
<b>t</b>	time point
<b>TCA</b>	Tricyclic Antidepressant
<b>TIC-P</b>	Trimbos/iMTA questionnaire for costs associated with psychiatric illness
<b>UBOS-C</b>	Utrecht Burn-Out Scale
<b>VU-AMS</b>	Vrije Universiteit Ambulatory Monitoring System
<b>WHO</b>	World Health Organization

## LIST OF PUBLICATIONS

**Manthey L**, van Veen T, Knuisting-Neven A, Giltay E, Penninx BW, Zitman F. Long-term benzodiazepine use and salivary cortisol: The Netherlands Study of Depression and Anxiety. *J Clin Psychopharmacology* 2010; 30(2):160-68.

**Manthey L**, van Veen T, Stoop J, Giltay E, Penninx BW, Zitman F. Correlates of (inappropriate) benzodiazepine use : the Netherlands Study of Depression an Anxiety (NESDA). *Br J Clin Pharmacology* 2011, 71(2):263-72.

**Manthey L**, Leeds C, van Veen T, Giltay E, Penninx BW, Zitman F. Antidepressant use and salivary cortisol in depressive and anxiety disorders. *European Neuropsychopharmacology* 2011; 199(9):684-9.

**Manthey L**, Giltay EJ, van Veen T, Neven AK, Zitman FG, Penninx BW. Determinants of initiated and continued benzodiazepine use in the Netherlands study of depression and anxiety. *J Clin Psychopharmacology* 2011;31(6):774-9.

van der Does W, **Manthey L**; Hermans K. Dysphoric Mood, Thought Suppression and Cognitive Control in Recovered Depressed and Never-Depressed Individuals. *Journal of Experimental Psychopathology* 2012; 3 (1): 69 – 83.

**Manthey L**, Lohbeck M, Giltay EJ, van Veen T, PhD, Zitman FG, Penninx BW. Correlates of benzodiazepine dependence in the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Addiction* 2012 (in press).

**Manthey L**, van Loenen-Frösch F, Giltay EJ, van Veen T, PhD, Glashouwer K, Penninx BW, Zitman FG. High doses of benzodiazepines

prolong reaction time in chronic users (Provisionally accepted by Journal of Clinical Psychopharmacology).

**Manthey L**, Licht CM, Giltay EJ, van Veen T, PhD, de Geus EJ, Zitman FG, Penninx BW. Initiated and discontinued BZD use in relation to autonomic nervous system activity (Provisionally Accepted by British Journal of Clinical Pharmacology).

**Manthey L**, Giltay EJ, van Veen T, PhD, Laurant MG, Draisma S, Knuistingh Neven A, Wolterbeek R, Penninx BW, Zitman FG. Are general practitioner characteristics associated with patient (inappropriate) benzodiazepine use? (submitted).

## LIST OF COAUTHORS

**Stasja Draisma, PhD**

Department of Psychiatry  
VU University Medical Centre / EMGO Institute and Neuroscience  
Campus Amsterdam, The Netherlands

**Prof. Eco J.C. de Geus, MD PhD**

Department of Biological Psychology  
EMGO Institute, VU University Medical Centre, Amsterdam, The  
Netherlands

**Erik J. Giltay, MD PhD**

Department of Psychiatry  
Leiden University Medical Centre, the Netherlands

**Klaske Glashouwer, MSc PhD**

Department of Psychiatry  
University Medical Centre Groningen, Groningen, The Netherlands

**Kelly Hermans, MSc**

Faculty of Social and Behavioural Sciences  
Leiden University

**Arie Knuistingh Neven, MD**

Department Public Health & Primary Care  
Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

**Miranda G.H. Laurant, PhD**

Scientific Institute for Quality of Healthcare  
Radboud University Nijmegen Medical Centre, the Netherlands

**Carmilla M.M. Licht, PhD**

Department of Psychiatry  
VU University Medical Center/GGZ InGeest, the Netherlands

**Fawzia van Loenen-Frösch, MD**

Department of Psychiatry  
Leiden University Medical Centre, the Netherlands

**Marijke Lohbeck**

Department of Psychiatry  
Leiden University Medical Centre, the Netherlands



**Prof. Brenda W.H.J. Penninx, PhD**

Department of Psychiatry

VU University Medical Center/GGZ InGeest, the Netherlands

**José E. Stoop, MSc**

Department of Psychiatry

Leiden University Medical Centre, the Netherlands

**Prof. A.J.W. van der Does, PhD**

Faculty of Social and Behavioural Sciences

Leiden University

**Tineke van Veen, PhD**

Department of Psychiatry

Leiden University Medical Centre, the Netherlands

**Sophie A. Vreeburg, MD PhD**

Department of Psychiatry

VU University Medical Center/GGZ InGeest, the Netherlands

**Ron Wolterbeek, MSc**

Department Medical Statistics & Bioinformatics

Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

**Prof. Frans G. Zitman, MD PhD**

Department of Psychiatry

Leiden University Medical Centre, the Netherlands

## **CURRICULUM VITAE**

Leonie Manthey was born on March 15th 1983 in Herdecke, Germany. After finishing secondary school at Gymnasium Ennepetal in 2002, Germany, she spent several months in France and England. In 2003 she started her studies of psychology at the Business and Information Technology School in Iserlohn, Germany. Three years later Mrs. Manthey received her Bachelor of Science with honours. After her graduation, she moved to the Netherlands to study Clinical Psychology at Leiden University and received her Master of Science with honours in 2007. During most of her study period and after her graduation, she worked at the human resources consultancy Kienbaum Executive Consultants in Gummersbach, Germany and Amsterdam. In June 2008, she started the work described in this dissertation at the Department of Psychiatry of the Leiden University Medical Center under supervision of E.J. Giltay (MD, PhD), T. van Veen (PhD), Prof. F.G. Zitman (MD, PhD) and Prof. B.W.J.H Pennix PhD). During her period as a PhD student, Mrs. Manthey was enrolled at the post-doc Master programme in Epidemiology at the Vrije Universiteit of Amsterdam and obtained the Master of Science degree in 2011. Furthermore, she was enrolled in an educational program for trainers in personality development. Mrs. Manthey attended national and international congresses in Amsterdam, Istanbul, Copenhagen and Bielefeld. In 2012 she moved back to Germany (Düsseldorf). Since April 2012 Mrs. Manthey is working at the Institute of Psychology of the Fernuniversität Hagen in the Department of Psychological Methods, Diagnostics and Evaluation of Prof. K.-H. Renner.