



Zelfgestuurde interventies door patiënten om het gebruik van sedativa te verminderen en de slaap te verbeteren?

Referentie

Gardner DM, Turner JP, Magalhaes S, et al. Patient self-guided interventions to reduce sedative use and improve sleep: the YAWNS NB randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2024;1187-97.
DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2024.2731

Duiding

Cyntia Garcia Dos Santos*, Julia Mbairaroua*, Lidia Szczepanski**, (tous) médecins généralistes en formation, CAMG UCLouvain ; Michel De Jonghe*, CAMG UCLouvain.

* Geen belangenvermenging met het onderwerp;

** gewezen werknemer van Bristol-Myers

Klinische vraag

Verminderen de YAWNS-1- of YAWNS-2-interventies in vergelijking met gebruikelijke zorg na 6 maanden het gebruik van benzodiazepines of Z-drugs en verbeteren ze de slaap bij thuiswonende personen van 65 jaar en ouder die sinds minstens 3 maanden deze middelen gebruiken voor slapeloosheid?

Achtergrond

Slapeloosheid komt steeds vaker voor bij oudere personen, net als de frequentie in het gebruik van sedativa zoals benzodiazepines en Z-drugs. Nochtans heeft deze medicatie heel wat ongewenste effecten: cognitieve stoornissen (1), valincidenten (2), ongevallen (3), frailty (4), verhoogde mortaliteit (5) en hogere gezondheidszorgkosten (6). Richtlijnen voor de klinische praktijk bevelen aan om deze middelen te vermijden en te opteren voor cognitieve gedragstherapie voor insomnie (CGT-I), een eerstelijnsbehandeling waarvan de effectiviteit is aangetoond, maar die beperkt toegankelijk blijft (7). In Minerva benadrukten we reeds dat interventies met bespreking tussen arts en patiënt over stopzetting van slaappiddelen wel effectief zijn (8), maar als tijdrovend en weinig praktisch ervaren worden (9,10). Patiëntgerichte benaderingen, zoals het EMPOWER-programma, tonen dat educatieve tools kunnen leiden tot een significante afbouw (11). Kennisimplementatie via brochures en websites beoogt technieken uit CGT-I te integreren, hoewel de effectiviteit ervan op de slaap nog niet is gevalideerd in gerandomiseerde klinische studies.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- studie uitgevoerd in New Brunswick, een provincie in Canada, waar ongeveer één op de vijf inwoners langdurig voorgeschreven sedativa gebruikt
- inclusiecriteria:
 - personen ≥ 65 jaar
 - thuiswonend
 - gebruik van benzodiazepines ≥ 3 nachten per week gedurende ≥ 3 maanden voor slapeloosheid
 - Engels kunnen lezen en spreken
- exclusiecriteria:
 - bewoners van een zorginstelling

- gebruik van andere sedativa dan benzodiazepines
- score <10 op de telefonisch afgenomen **Montreal Cognitive Assessment (MoCA)**
- medische aandoening die het gebruik van benzodiazepines rechtvaardigt
- uiteindelijke inclusie van 580 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 72,1 (SD 5,7) jaar; de gemiddelde duur van het gebruik van benzodiazepines bedroeg 11,4 (SD 9,1) jaar; 64,1% was vrouw.

Onderzoeksopzet

Monocenter pragmatische open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met drie studiearmen (12):

- YAWNS-1-groep (sleepwell): nam deel aan een kennisimplementatie-interventie die verschillende gedragsveranderingstechnieken integreert in de inhoud en de illustraties van brochures en een website; de technieken zijn gericht op het verminderen van het gebruik van sedativa en het bevorderen van de toepassing van cognitieve gedragstherapie voor insomnie (CGT-I); de YAWNS-1-groep ontving per post een begeleidende brief en twee brochures (“Hoe stoppen met slaapmedicatie” en “Hoe opnieuw goed slapen”) en had toegang tot een ondersteunende website
- YAWNS-2-groep: ontving per post twee geüpdatete brochures uit de EMPOWER-studie, getiteld “U loopt mogelijk risico” en “Hoe goed slapen zonder medicatie”; in YAWNS-2 wordt CGT-I niet expliciet als voorkeursbehandeling benoemd en minder gestructureerd geïntegreerd
- gebruikelijke zorg: zette gedurende zes maanden de gebruikelijke zorg verder en ontving vervolgens, na afloop van de follow-upperiode, de documenten van de YAWNS-1-groep
- follow-up van de deelnemers: twee evaluaties via telefonische interviews van 60 tot 90 minuten op T0 en na 6 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - gebruik van benzodiazepines na 6 maanden
 - percentage (1) stopzettingen van benzodiazepines of aanverwanten (Z-drugs), (2) dosisreductie van benzodiazepines of aanverwanten (Z-drugs) met minstens 25% en (3) een samengestelde uitkomstmaat ‘stopzetting of dosisreductie’; deze uitkomstmaten moesten gedurende twee weken worden aangehouden zonder gebruik van andere sedativa ter vervanging; deelnemers die een substitutie of een dosisverhoging gebruikten, werden uitgesloten
- secundaire uitkomstmaten:
 - parameters en ernst van slapeloosheid (**ISI**)
 - somnolentie en veiligheid (**Epworth-schaal**, valincidenten, rijgedrag)
 - angstniveau (**GAD-7**)
 - kwaliteit van leven (**VES-13** en **SF-12**)
 - een beroep doen op de apotheker
 - aantal patiënten dat start met CGT-I (19 vooraf gedefinieerde technieken in 6 categorieën) en toegang heeft tot tools
 - effecten van het stoppen met benzodiazepines of aanverwanten (Z-drugs): ontweningsverschijnselen en impact van het stoppen op de slaap, slapeloosheid, somnolentie en angst
 - valletsels, geregistreerd op basis van zelfrapportage door de deelnemers en ingedeeld volgens type en ernst
- statistische analyses: voor elke primaire uitkomstmaat werden zowel intention-to-treat (ITT)-als per-protocolanalyses uitgevoerd; voor de secundaire uitkomstmaten gebeurde de analyse uitsluitend per protocol
- in eerste instantie wou men de superioriteit van de interventies YAWNS-1 en YAWNS-2 ten opzichte van gebruikelijke zorg beoordelen, met een a priori geplande non-inferioriteitsanalyse

tussen de YAWNS-1 en YAWNS-2, gebaseerd op een drempel afgeleid van de EMPOWER-studie (14%).

Resultaten

- primaire uitkomstmaten na 6 maanden:
 - stopzetting van benzodiazepines of aanverwanten (Z-drugs) kwam vaker voor in de YAWNS-1- (26,2%) en de YAWNS-2-groep (20,3%) dan in de groep met gebruikelijke zorg (7,5%; $p < 0,001$ voor beide vergelijkingen); dit kwam overeen met een number of packages needed to be mailed (NNM) van 5,3 om één extra stopzetting te bekomen met YAWNS-1 en 7,8 met YAWNS-2
 - dosisreductie kwam vaker voor in de YAWNS-1-groep (20,4%; $p < 0,001$) dan in de groep gebruikelijke zorg (12,8%; $p < 0,001$), maar was niet significant beter in de YAWNS-2-groep (14,4%) versus de controlegroep ($p = 0,65$)
 - totale slaaptijd: geen statistisch significant verschil tussen de groepen ($p > 0,05$ voor alle vergelijkingen)
 - voor de samengestelde uitkomstmaat (stopzetting of dosisreductie) was de YAWNS-1-interventie (46,6%) superieur aan de YAWNS-2-interventie (34,8%; $p = 0,02$) en gebruikelijke zorg (20,3%; $p < 0,001$); de NNM bedroeg 3,8 voor YAWNS-1 en 6,9 voor YAWNS-2; patiënten in de YAWNS-2-groep startten vaker een ander sedatium (17,1%) dan in de YAWNS-1-groep (8,4%; $p = 0,01$)
 - de per-protocolanalyses bevestigen de resultaten van de ITT-analyses
- secundaire uitkomstmaten:
 - de slaapparameters verbeterden het meest in de YAWNS-1-groep:
 - inslaaptijd verminderde met 26,1 minuten versus YAWNS-2 ($p < 0,001$) en 27,7 minuten versus gebruikelijke zorg ($p < 0,001$); geen statistisch significant verschil tussen YAWNS-2 en gebruikelijke zorg ($p = 0,81$)
 - slaapefficiëntie nam toe met 5,8% versus YAWNS-2 ($p = 0,001$) en 5,7% versus gebruikelijke zorg ($p = 0,002$); geen statistisch significant verschil tussen YAWNS-2 en gebruikelijke zorg ($p = 0,96$)
 - tijd in bed daalde met 16 minuten versus YAWNS-2 ($p = 0,048$) en 19 minuten versus gebruikelijke zorg ($p = 0,005$)
 - verbetering van de ISI (Insomnia Severity Index) was vergelijkbaar tussen de YAWNS-1- en de YAWNS-2-groep (-2,0 versus -1,7; $p = 0,51$)
 - de veiligheid overdag verbeterde in de YAWNS-1-groep ten opzichte van de groep gebruikelijke zorg (Epworth-schaal -0,8 versus +0,3; $p = 0,001$); YAWNS-2 leidde tot aanzienlijk minder angst (GAD-7 -0,6 versus +0,4; $p = 0,03$); deelnemers in de YAWNS-1-groep gebruikten meer CGT-I-technieken (3,06) versus YAWNS-2 (2,45; $p = 0,03$) en gebruikelijke zorg (1,01; $p < 0,001$) en namen vaker zelf initiatief (18,6% versus 2,4% en 1,6%; $p < 0,001$)
 - er werden geen significante verschillen vastgesteld qua valincidenten, verkeersongevallen, hospitalisaties of spoedopnames en kwaliteit van leven.

Besluit van de auteurs

De resultaten van deze gerandomiseerde klinische studie tonen aan dat een eenvoudige, schaalbare en rechtstreeks tot de patiënt gerichte interventie (YAWNS-1) het gebruik van benzodiazepines aanzienlijk verminderde en de slaapuitkomsten verbeterde. Deze interventie zou geïmplementeerd om kunnen worden de aanpak van slapeloosheid bij oudere volwassenen op populatieniveau te verbeteren.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door het Public Health Agency of Canada en de Government of New Brunswick.

Belangenconflicten van de auteurs

Er werden geen belangenconflicten gemeld met betrekking tot het onderwerp.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze studie werd methodologisch correct uitgevoerd. De statistische power werd adequaat berekend en gerespecteerd. De auteurs hadden een non-inferioriteitsanalyse gepland tussen YAWNS-1 en YAWNS-2 met vooraf gedefinieerde drempels die werden onderbouwd door de eerdere EMPOWER-studie. De interpretatie van de resultaten berust echter vooral op superioriteitsanalyses: YAWNS-1 bleek superieur aan gebruikelijke zorg en -voor de samengestelde uitkomstmaat- ook aan YAWNS-2. Daardoor speelt non-inferioriteit slechts een secundaire rol in de interpretatie van de resultaten. Er waren geen protocolwijzigingen tijdens de studie. De deelnemers werden door de onderzoekers gerekruteerd via telefoon, sociale media, sensibiliseringscampagnes en advertenties op televisie en in kranten. De randomisatie gebeurde via een computergestuurd systeem dat deelnemers bij inclusie onmiddellijk en geblindeerd toewees aan een studiegroep. De verschillende groepen waren evenwichtig zonder significante verschillen in basiskkenmerken. Het betreft een open-label studie zonder blinding van patiënten, beoordelaars of statistici. Om bias te beperken werden verschillende maatregelen genomen zoals het gebruik van gevalideerde gestandaardiseerde vragenlijsten om zo objectief mogelijk gegevens te verzamelen. De gegevensverzameling gebeurde via twee telefonische evaluaties door vier leden van het onderzoeksteam. Om met ontbrekende gegevens rekening te houden werd een ITT-analyse uitgevoerd voor de primaire uitkomstmaten. Ongewenste effecten, waaronder ontwenningverschijnselen, werden verzameld op basis van zelfrapportage tijdens de telefonische evaluaties en afzonderlijk geanalyseerd van de effectiviteitsuitkomsten.

Beoordeling van de resultaten

De studie toont de effectiviteit aan van twee interventies (YAWNS-1 en YAWNS-2) om het gebruik van benzodiazepines te verminderen versus een controlegroep met gebruikelijke zorg. Het stoppercentage na 6 maanden bedroeg 26,2% in YAWNS-1, 20,3% in YAWNS-2 en 7,5% in de groep gebruikelijke zorg. In de groep met gebruikelijke zorg stopten uiteindelijk slechts 14 van de 187 patiënten met benzodiazepines. Daarnaast zag men ook statistisch significante verschillen tussen de groepen voor verschillende secundaire uitkomstmaten, voornamelijk in het voordeel van YAWNS-1. Een inschatting van de precisie van de resultaten blijft echter beperkt omdat de 95% betrouwbaarheidsintervallen voor deze uitkomsten niet worden gerapporteerd.

Wat veiligheid betreft, rapporteerde 33% ontwenningverschijnselen, voornamelijk slapeloosheid (29,4%). Merk wel op dat van de deelnemers die stopten met benzodiazepines of Z-drugs sommigen nadien overschakelden op een ander sedativum (bij 32 vervanging door een niet-benzodiazepine/Z-drug en bij twee heropstart met een ander benzodiazepine). Slechts 6,4% meldde ernstige symptomen, zonder nood aan dringende medische zorg. Stopzetting van benzodiazepines leidde niet tot een verslechtering van de slaap, vermoeidheid of angst, maar de gunstige effecten bleven eveneens beperkt. Hoewel de gebruikte tools beschikbaar zijn in België en de interventies relatief goedkoop zijn, blijft hun relevantie, vanuit klinisch perspectief, eerder beperkt: de effecten op stopzetten van de medicatie zijn bescheiden en de impact op klinisch relevante uitkomsten (zoals vallen en hospitalisaties) is gering.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Ebpracticienet geeft drie aanbevelingen:

- een geleidelijke afbouw over 10 weken wordt aanbevolen boven abrupt stopzetten (GRADE 1A), zonder bewijs dat een verandering van type benzodiazepine nuttig is
- het versturen van een brief door de huisarts helpt om het gebruik van benzodiazepines te verminderen (GRADE 1B)
- opleiding van artsen over afhankelijkheid verbetert de detectie en doorverwijzing van patiënten (GRADE 1C) (13).

De aanbevelingen van WOREL ontraden het gebruik van fytotherapie wegens onzekerheden over de effectiviteit en mogelijke ongewenste effecten op lange termijn. Als eerste stap wordt aanbevolen om een slaapdagboek te gebruiken, achtergrondinformatie te geven aan de patiënt en advies te verstrekken over slaaphygiëne. Vervolgens kan men overgaan tot relaxatietechnieken, cognitieve technieken, stimuluscontrole, slaaprestrictie en lichaamsbeweging. Er wordt ook nadruk gelegd op motivatie en opvolging om de slaagkans te verhogen via een betere implementatie van de noodzakelijke gedragsverandering (14).

Besluit van Minerva

Deze monocenter pragmatische open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met drie studiearmen toont aan dat een interventie gebaseerd op educatieve en gedragsmatige tools superieur is ten opzichte van brochures en gebruikelijke zorg om het gebruik van benzodiazepines en Z-drugs te verminderen en de slaap bij oudere personen te verbeteren. De stopzetting van benzodiazepines of Z-drugs was niet geassocieerd met een verslechtering van de slaap of andere gezondheidsuitkomsten, en ontwenningverschijnselen waren doorgaans afwezig of mild. De studie is methodologisch van goede kwaliteit met een correct uitgevoerde randomisatie en een objectieve gegevensverzameling. Ondanks de positief beoordeelde risico-batenverhouding moet de klinische relevantie van de resultaten verder onderzocht worden in een bredere populatie.

Referenties

1. Liu L, Jia L, Jian P, et al. The effects of benzodiazepine use and abuse on cognition in the elders: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Front Psychiatry* 2020;11:00755. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00755
2. Thomas SJ, Sakhujia S, Colantonio LD, et al. Insomnia diagnosis, prescribed hypnotic medication use, and risk for serious fall injuries in the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Sleep* 2022;45:zsac063. DOI: 10.1093/sleep/zsac063
3. Rudisill TM, Zhu M, Kelley GA, et al. Medication use and the risk of motor vehicle collisions among licensed drivers: a systematic review. *Accid Anal Prev* 2016;96:255-70. DOI: 10.1016/j.aap.2016.08.001
4. Wu CS, Tseng HY, Lee CY, et al. Interactions of insomnia and sedative-hypnotic drug use associated with frailty over time among older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2023;31:438-48. DOI: 10.1016/j.jagp.2023.01.028
5. Belleville G. Mortality hazard associated with anxiolytic and hypnotic drug use in the National Population Health Survey. *Can J Psychiatry* 2010;55:558-67. DOI: 10.1177/070674371005500904
6. Amari DT, Juday T, Frech FH, et al. Falls, health care resources, and costs in older adults with insomnia treated with zolpidem, trazodone, or benzodiazepines. *BMC Geriatr* 2022;22:484. DOI: 10.1186/s12877-022-03165-6
7. Sweetman A, Putland S, Lack L, et al. The effect of cognitive behavioral therapy for insomnia on sedative-hypnotic use: a narrative review. *Sleep Med Rev* 2021;56:101404. DOI: 10.1016/j.smrv.2020.101404
8. Anthierens S. Zijn minimale interventies doeltreffend om chronisch gebruik van benzodiazepines te reduceren in de eerste lijn? *Minerva Duiding* 28/06/2012.
Duiding van Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2011;61:e573-8. DOI: 10.3399/bjgp11X593857
9. Habraken H. Afbouw van langdurig benzodiazepinegebruik: is regelmatige individuele opvolging noodzakelijk? *Minerva Duiding* 15/10/2014.
Duiding van Vicens C, Bejarano F, Sempere E, et al. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: cluster randomised controlled trial in primary care. *Br J Psychiatry* 2014;204:471-9. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.134650

10. Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians' perspectives on prescribing benzodiazepines for older adults: a qualitative study. *J Gen Intern Med* 2007;22:303-7. DOI: 10.1007/s11606-006-0021-3
11. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, et al. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:890-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.949
12. Gardner DM, Turner JP, Magalhaes S, et al. Patient self-guided interventions to reduce sedative use and improve sleep: the YAWNS NB randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2024;1187-97. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2024.2731
13. Chevalier P, Debauche M, Dereau P, et al. Geneesmiddelenverslaving. Ebpracticenet. SSMG/Domus Medica. Bijgewerkt door producent: 15/06/2011.
14. Cloetens H, Declercq T, Habraken H, et al. Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) bij volwassenen in de eerste lijn. Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (WOREL). Bijgewerkt door producent: 2018.