

Az interferonkezelés pszichiátriai mellékhatásainak szűrése kérdőíves módszerrel

Gazdag Gábor, Szabó Zsuzsa

SCREENING OF PSYCHIATRIC SIDE EFFECT OF INTERFERON THERAPY WITH QUESTIONNAIRE

BEVEZETÉS – Az interferon számos onkológiai, hematológiai és virális betegség hatékony kezelési módja, ám alkalmazása során súlyosabb mellékhatások is előfordulhatnak. Leggyakrabban pszichiátriai tünetek megjelenésével kell a kezelőorvosnak számolnia. Ezek a tünetek képezik a leggyakoribb okát az együttműködési problémáknak és a kezelés megszakításának is. A kedvezőtlen események megelőzhetők, ha a mellékhatásokat időben felismerjük és kezeljük. Mindezek alapján a pszichiátriai tünetek minél korábbi felismerése nagyon fontos.

MÓDSZEREK ÉS EREDMÉNYEK – A szerzők egy egyszerűsített kérdőívet dolgoztak ki az interferonkezelés során várható gyakoribb pszichiátriai mellékhatások szűrése érdekében. Ennek segítségével a nem pszichiáter kezelőorvosok felmérhetik betegeik pszichés állapotát. A 2004 szeptembere és 2005 júliusa között minden, interferonnal kezelt és ezzel összefüggésben pszichiátriai vizsgálatra küldött beteg előzőleg kitöltötte a kérdőívet. A vizsgálatba így módon 26 beteget vontak be. A pszichiátriai diagnózis alapján a szerzők algoritmust állítottak fel a kérdőívek értékeléséhez, amelyből a kezelőorvos tájékozódhat a pszichiátriai konzílium szükségességéről, illetve sürgősségéről.

A tíz hónapos időszak alatt klinikai pszichiátriai vizsgálaton is átesett 26 interferonkezelt beteg adatai alapján tárgyalják a kérdőívvel szerzett eddigi tapasztalatokat, részletesen áttekintve a három téves pozitív, illetve a két téves negatív eredményt adó eseteket.

KÖVETKEZTETÉS – A szerzők a klinikai gyakorlatban jól használhatónak találták a kérdőívet. Ennek alátámasztására nagyobb betegcsoporton további összehasonlító vizsgálatokat tartanak szükségesnek.

INTRODUCTION – Interferon therapy is an effective treatment of several oncological, hematological and viral diseases but it can precipitate serious side effects too. Among others the most frequent are the psychiatric symptoms. These symptoms are also the most frequent reasons of non-compliance and early cessation of treatment which can be avoided with rapid recognition and adequate treatment. Therefore, the early recognition of the psychiatric symptoms is of high importance.

METHODS AND RESULTS – Authors report a self-administered questionnaire developed to screen the most frequent psychiatric symptoms precipitated by interferon treatment. They also present the evaluation method for the questionnaire, which makes the evaluation of the data easier for non-psychiatrist doctors as well. Between September 2004 and July 2005 all interferon treated patients who also had psychiatric consultation filled in the questionnaire. The number of patients was 26. Authors set up a decision-making algorithm for the evaluation, so the non-psychiatrist doctors were able to judge whether a psychiatric consultation was needed as well as its urgency.

With the data of 26 interferon treated patients who all went through a psychiatric consultation during a 10 months period, authors discuss their first experience, going into details in the three false positive and the two false negative cases.

CONCLUSION – Authors founded the questionnaire helpful in the clinical practice and recommended the use for doctors working in general practice. They also suggest to carry it further research with more patients to strengthen the results.

interferon, pszichiátriai mellékhatás, szűrés, önkitöltő kérdőív, kiértékelési algoritmus

interferon, psychiatric side effects, screening, self administered questionnaire, evaluation method

dr. Gazdag Gábor (levelező szerző/correspondent), Szabó Zsuzsa:
Szent László Kórház, Addiktológiai és Pszichiátriai Ambulancia/Szent László Hospital,
Consultation-Liaison Psychiatric Service;
1097 Budapest, Gyáli út 5–7. E-mail: gazdag@lamb.hu

Érkezett: 2005. augusztus 28. Elfogadva: 2005. október 4.

Az interferonkezelés egyes onkológiai, hematológiai és virális kórképek terápiájában az utóbbi években egyre nagyobb jelentőségre tett szert, használata széles körűvé vált. A vírusbetegségek közül elsősorban a hepatitis B- és C-vírus- (HBV, HCV) fertőzések kezelésében alkalmazható eredményesen az interferon.

Az interferonkezelés széles körű elterjedésével párhuzamosan egyre több közlemény látott napvilágot a kezelés pszichiátriai mellékhatásairól. Esetleírásokban számoltak be a kezelés alatt kialakult súlyos depressziós állapotokról (1–3), sőt, befejezett suicidiumokról is (4, 5). Ezek a beszámolók hívták fel a figyelmet a kezelés során kialakuló pszichiátriai mellékhatásokra, amelyek gyakoriságának feltérképezését a későbbiekben több vizsgálat is célul tűzte ki (5–9).

A vizsgálatok során a felmérést végző szakképzett-ségétől, a felmérés során alkalmazott módszertől és a kezeléshez használt interferon típusától függően 10–60% között találtak különböző súlyosságú depressziós tüneteket, de emellett különböző szorongásos állapotok, pánikrosszullétek (10), kognitív zavarok (11, 12), sőt, pszichotikus állapotok kialakulásáról is beszámoltak (5, 13, 14). Az összes vizsgálat közül a pszichiáterek által (15–17), valamint célzottan a depresszió szűrésére szolgáló kérdőívvel (Hamilton-féle depresszióskála, Zung-skála, MADRS) (18–21) végzett vizsgálatokban találtak a legnagyobb arányban depressziós tüneteket. Az interferon ribavirinnel történő kombinálása következtében a depresszió gyakoribb (21–23), míg pegilált interferon alkalmazása során ritkább előfordulásáról számoltak be (24).

Az interferonkezeléstől akkor várható a legnagyobb hatékonyság, ha a beteg a 6–12 hónapos kúrát megszakítás és lehetőség szerint dóziscsökkenés nélkül tudja befejezni. A kezelés megszakításának leggyakoribb okai a pszichiátriai mellékhatások, elsősorban a depressziós tünetek, illetve a megjelenő öngyilkossági gondolatok (25, 26). Ezeknek a tüneteknek a kialakulása, illetve fokozódása azoknál a betegeknek valószínűbb, akik már a kezelés megkezdésekor is valamilyen mértékben depressziósak (1, 27, 28). Ugyanakkor az interferonkezelés előtt preventív céllal alkalmazott, szelektív szerotonin visszavétel-gátló (SSRI) kezeléssel a súlyos pszichiátriai mellékhatások kialakulása kivédhető volt (20, 28). Ezeknek az összefüggéseknek az alapján érthető, hogy mind az interferonkezelés megkezdése előtt, mind a kezelés során kialakuló pszichiátriai tüneteket fontos időben felismerni.

A betegek nagy száma miatt a szakorvosoknak kevés idejük jut az egyes páciensek pszichés státusának részletes felmérésére. A szomatikus terület szakorvosa és a pszichiáter közötti együttműködésnek különösen nagy jelentősége van abban az esetben, amikor a gyógyszeres kezelés mellékhatásaként pszichiátriai tünetek léphetnek fel.

Egy egyszerű, hatékony szűrővizsgálattal megelőzhető, hogy pszichiátriai kezelést igénylő beteg ellátatlan maradjon, de az is, hogy felesleges konzíliumra kerüljön sor. Másfelől, ha nem pszichiáter végzi a beteg

pszichés állapotának vizsgálatát, nagyobb a veszélye annak, hogy a tünetek egy része felderítetlen marad (20). Az interferonkezelés megkezdése előtt még az enyhe fokú pszichés tünetek (elsősorban hangulatzavarok) felismerése is nagy jelentőségű, mivel ezek egyértelmű prediktorai a kezelés során kialakuló pszichiátriai mellékhatásoknak (1, 27, 28).

Közleményünkben az interferonkezelés pszichiátriai mellékhatásainak kiszűrésére kidolgozott kérdőívet, illetve a kérdőív értékeléséhez készített algoritmust ismertetjük. Beszámolunk a kérdőív alkalmazása során szerzett első tapasztalatainkról is.

Módszerek és eredmények

A kérdőív kidolgozása

Olyan, a klinikai gyakorlatban használható, egyszerű kérdőívet dolgoztunk ki, amely segíti a nem pszichiáter kezelőorvosokat a páciens pszichés tüneteinek felismerésében. A kérdések többségét a *Mentális zavarok diagnosztikus és statisztikai kézikönyvének* negyedik kiadásában (DSM-IV) (29) szereplő diagnosztikus kritériumok alapján állítottuk össze. A kérdőívben azoknak a pszichiátriai tüneteknek-tünetegyütteseknek a jelenlétére kérdezzük rá, amelyek nem járnak alarmizáló klinikai tünetekkel, és amelyek előfordulását korábbi vizsgálatunkban kimutattuk (10).

A kérdőív első 11 kérdése a depresszió tüneteire irányul; az első 13 kérdésből hét a generalizált szorongás tüneteire kérdezi rá (öt tünet mind a depresszió, mind a generalizált szorongás diagnosztikus kritériumai között szerepel); a 14–26. közötti kérdések pedig a pánikrosszullétre vonatkoznak.

A kérdőív első 13 kérdésénél a vizsgálat előtti egy hónapban gyakran fennálló tünetekre, míg a következő 12 kérdésben a vizsgálat előtti hónapban, roham-szerű rosszullet során észlelt tünetekre kérdezzük rá, ami nem felel meg sem a depresszió kéthetes, sem a generalizált szorongás minimum hat hónapos diagnosztikus kritériumainak. Ebből is világosan látszik, hogy a kérdőív csak a tünetek kiszűrésére alkalmas, a pontos diagnózis felállítása a későbbi szakorvosi vizsgálat feladata.

Az értékelési szempontok kidolgozása

Azt a 26 beteget vontuk be a tanulmányba, akit 2004 szeptembere és 2005 júliusa között interferonkezeléssel összefüggésben pszichiátriai vizsgálatra küldtek. Mindegyik beteggel kitöltöttük a kérdőívet a vizsgálat előtt.

A klinikai vizsgálat során felállított diagnózisokat az 1. táblázat tartalmazza.

A klinikai vizsgálatok tapasztalatai alapján kísérletet tettünk a kérdőív értékelését segítő szempontrendszer összeállítására (30). Ehhez első lépésben a tünetek sú-

lyossága alapján *négy csoportba* soroltuk a betegeket. Az első csoportba a súlyos (több esetben veszélyeztető állapotú), a második csoportba a közepes fokú depressziós tüneteket mutató betegeket soroltuk. A harmadik csoportba elsősorban szorongásos kórképek diagnózisával kerültek a betegek, míg a negyedik csoportba azokat soroltuk, akiknél pszichiátriai diagnózis a vizsgálat alapján nem volt felállítható. Ez után a kitöltött kérdőívek válaszprofilja szerint olyan kritériumrendszert próbáltunk felállítani, amellyel a fenti csoportok elkülöníthetők egymástól.

A kérdőív értékelése

Az értékelési algoritmus kidolgozásánál arra törekedtünk, hogy a kitöltött kérdőívből kapott információ alapján szükséges döntések meghozatalában segítsük a kezelőorvost. Ezért a kapott válaszmintázathoz nem diagnosztikus kategóriákat, hanem a kezelőorvosnak javasolt cselekvéseket társítottunk (*1. ábra*). Ezek a tünetek súlyosságától és a szakorvosi vizsgálat szükségességétől függően a következők:

- sürgős pszichiátriai konzílium (a beteg veszélyeztető tünetei miatt a szakorvosi vizsgálat nem halasztható);
- nem sürgős pszichiátriai konzílium (a tünetek kifejezettek, szakorvosi vizsgálat indokolt, de a terápia megkezdésének néhány napos halasztása nem jár komoly kockázattal);
- anxiolyticum beállítása (a tünetek enyhék, szakorvosi vizsgálat nem feltétlenül szükséges).

Súlyos depressziós állapot fennállása esetén a pszichiátriai vizsgálat nem halasztható. Ilyen állapotot jelez, ha a depresszió 11 felsorolt tünete közül legalább nyolcra igen választ ad a páciens. A közepes súlyosságú depressziós állapot fennállása (a depresszió tüneteire vonatkozó kérdések közül hat vagy hét igen válasz) is – nem sürgősen, de – pszichiátriai konzultációt indokol. Anxiolyticum beállítását generalizált szorongásos állapot, illetve pánikrosszullétek fennállása esetén javasoljuk első lépésként (legalább három a generalizált szorongás vagy legalább négy a pánikroham tünete közül). Az esetek jelentős részében ettől jelentős tüneti javulás várható. Ha a következő kontrollvizsgálat időpontjáig ez nem következik be, akkor szükséges a páciens szakorvoshoz irányítása. Ha az anxiolyticumok csoportjából magas addikciós potenciálú szer (például valamilyen benzodiazepin) került beállításra, a dependencia veszélye miatt legkésőbb három hónap után a terápia revíziója javasolt (*31*).

Előzetes tapasztalatok a kérdőív használatával

A kérdőívek fenti kritériumok szerinti kiértékelése alapján összesen kilenc olyan beteg volt, akinél az eredmény sürgős pszichiátriai konzílium szükségességét jelezte. Három esetben súlyos, két esetben szorongásos

állapottal kevert, egy esetben pedig közepes depressziós állapot volt a klinikai vizsgálat alapján felállított diagnózis. Három olyan beteg volt, akiknél a kérdőív a klinikai vizsgálatral összevetve álpozitív eredményt adott: két betegnél személyiségzavar, egy esetben pedig alkoholfüggőség eredményezett magasabb pontszámokat klinikailag értékelhető hangulatzavar fennállása nélkül.

Nem sürgős pszichiátriai konzílium szükségét öt betegnél jelezte a kérdőív, mind az öt esetben közepes depressziós epizód volt a betegek klinikai diagnózisa.

Anxiolyticum beállítására a kérdőív kiértékelése alapján kilenc betegnél volt szükség. A kilenc betegből hatnál valamilyen szorongásos kórképet diagnosztizáltunk. A többi három betegből egynél alkalmazkodási zavar, egynél személyiségzavar, a harmadiknál pedig enyhe depresszió indokolta a gyógyszer beállítását.

Összesen három olyan beteget találtunk a vizsgált csoportban, akiknél a kérdőív alapján semmilyen beavatkozásra nem volt szükség: egy betegnél a klinikai vizsgálatral sem lehetett pszichiátriai diagnózist felállítani. Egy kezelt szkizoaffektív betegnél pszichotikus relapsus kezdeti tünetei miatt került sor a pszichiátriai vizsgálatra, amit a kérdőív nem jelezte. A harmadik negatív eredményt mutató, kérdőívet kitöltő betegnél a klinikai vizsgálatral enyhe depresszió volt megállapítható.

Megbeszélés

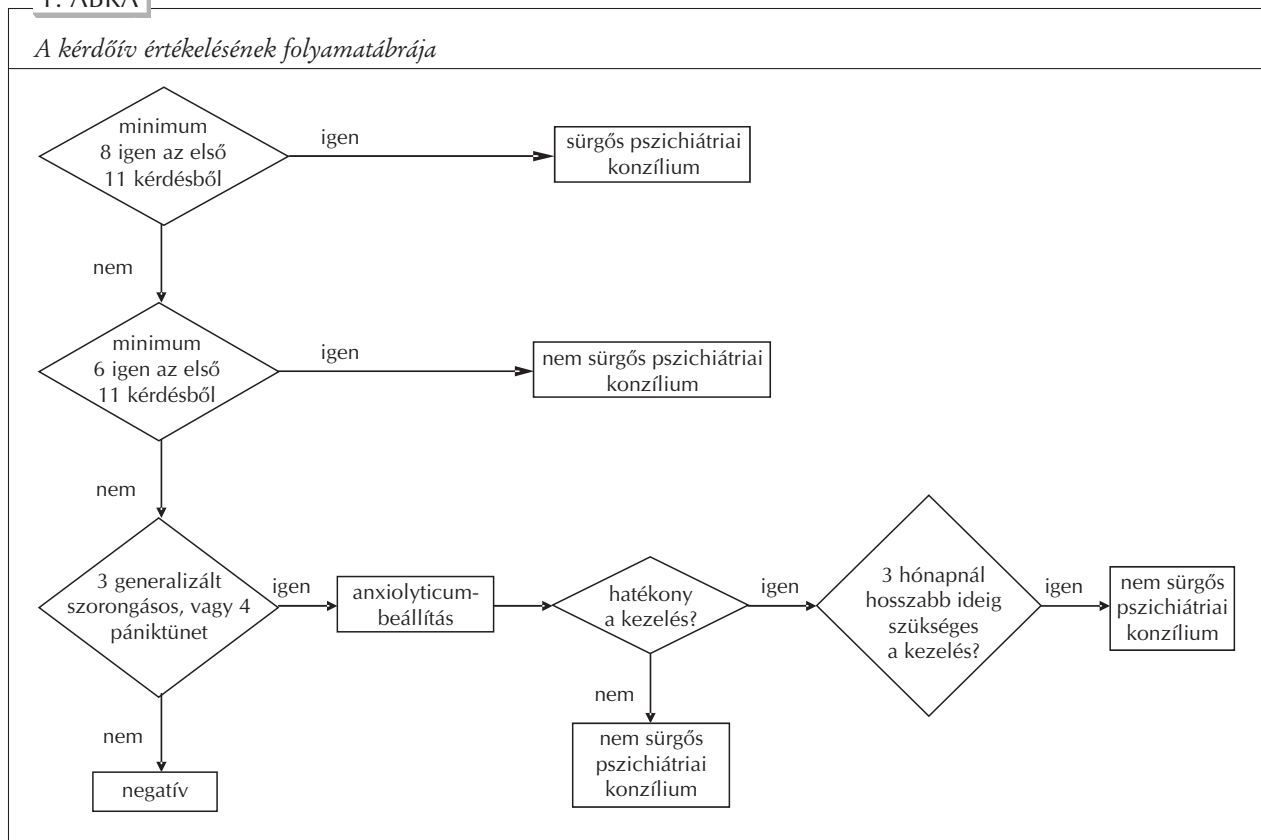
Közel egyéves tapasztalatunk alapján bebizonyosodott, hogy a bemutatott kérdőívvel az interferonkezelés mellékhatásaként leggyakrabban előforduló pszichiátriai tünetek, depressziós és szorongásos állapotok jó határfokkal kiszűrhetők.

Pozitív irányú torzítást eddig két tünetegyüttesnél tapasztaltunk, személyiségzavar és alkoholfüggőség fennállása esetén is a kérdőív a klinikai diagnózisnál súlyosabb depressziós állapotot jelezte. Ugyanakkor fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy mind a személyiségzavarban szenvedő, mind az alkoholfüggő betegek interferonkezelése több szempontból is komoly nehézségekbe ütközhet (együttműködési problémák, az absztinencia betartása stb.), amelyeknek a megoldásába minél előbb érdemes pszichiátert bevonni. Ennek első lépését jelentheti a kérdőív által jelezte komolyabb klinikai tünetek hatására kért szakorvosi konzultáció.

Negatív irányú torzítást két esetben tapasztaltunk. Egy szkizoaffektív beteg pszichotikus dekompenzációját nem jelezte a kérdőív. Ennek oka az utólagos elemzés szerint az volt, hogy a beteg tünettanában a vonatkoztatások és a kóros jelentőségadások álltak a klinikai kép középpontjában, aktuálisan sem kifejezett szorongás, sem hangulatzavar nem volt észlelhető. Ugyanakkor a beteg kikérdezése során kiderült, hogy pszichiáter kezelőorvosa már az előző kontrollvizsgálat során észlelte az állapotromlást, és emiatt az antipszichotikum dózisát megemelte. Az esettel kapcsolatban két fontos összefüggésre szeretnénk rámutatni: 1. Az en-

1. ÁBRA

A kérdőív értékelésének folyamatábrája



dogén pszichiátriai betegek az interferonkezelés szempontjából fokozott rizikójúak (5), akiknél már az interferonkezelés megkezdése előtt pszichiáter bevonása szükséges a kockázat megítélése céljából (ahogy ez az előbbieken említett beteg esetében is történt).

2. A kérdőív használata nem helyettesíti a beteg pszichés állapotának legalább tájékozódó jellegű vizsgálatát.

A másik beteg esetében azért nem jelzett a kérdőív kóros állapotot, mert a páciensnek mind a depressziós, mind a szorongásos tünetei olyan enyhék voltak, hogy nem érték el a szakvizsgálathoz, illetve az anxiolyticum beállításához mértékadó szintet.

Előnye a kérdőívnek az egyszerűsége. Átlagos intellektusú beteg három-öt perc alatt kitölti, akár a rendelésre való várakozás alatt. Az értékelés szintén egyszer-

rű, a kezelőorvostól sem különös jártasságot, sem komoly időráfordítást nem igényel, és segít a szükséges klinikai döntések meghozatalában. Ismételt felvételével a beteg pszichés állapotának változása is nyomon követhető, dokumentálható, ami adott esetben a szomatikus területen dolgozó szakorvos számára is fontos lehet.

Kérdőívünk természetesen nemcsak az interferonkezelés mellékhatásaként jelentkező pszichiátriai tünetek jelzését szolgálhatja, hanem jól használható minden egyéb szomatikus kórkép esetén a depressziós és a szorongásos állapotok szűrésére.

Mindazonáltal felhívjuk a figyelmet arra, hogy a kérdőív klinikai értékének bizonyítására nagyobb betegcsoporton, validált tesztekkel végzett, további összehasonlító vizsgálatok szükségesek.

IRODALOM

1. Miyaoka H, Otsubo T, Kamajima K, Ishii M, Onuki M, Mitamura K. Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C. *Am J Psychiatry* 1999;156:1120.
2. Cassidy EM, O-Keane V. Depression and interferon-alfa therapy. *Br J Psychiatry* 2000;176:494.
3. Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord* 2002;72:237-41.
4. Janssen HL, Brouwer JT, van der Mast RC, Schalm SW. Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:241-3.
5. Fattovich G, Guistana G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996;24:38-47.
6. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;25:283-91.
7. Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha interferon. *Semin Liver Dis* 1989;9:273-7.
8. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:1125-215.
9. Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, Richelson E, Hauser P. Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol* 1998;25:39-47.

10. Kovács A, Gazdag G, Pár A, Szomor Á, Battyányi Z, Buzogány I. Interferon-alfa terápia alatt kialakuló pszichiátriai zavarok és kezelési lehetőségeik. *Psychiatria Hungarica* 2004;19:45-52.
11. Lindsay KL, Davis GL, Schiff ER, Bodenheimer HC, Balart LA, Dienstag JL, et al. Response to higher doses of interferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis C: a randomized multicenter trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. *Hepatology* 1996; 24:1034-40.
12. Meyers CA, Abbruzzese JL. Cognitive functioning in cancer patients: effects of previous treatment. *Neurology* 1992;42:434-6.
13. Schäfer M, Boetsch T, Laakmann G. Psychosis in a methadone-substituted patient during interferon-alpha treatment of hepatitis C. *Addiction* 2000;95:1101-4.
14. McDonald EM, Mann AH, Thomas HC. Interferons as mediators of psychiatric morbidity. An investigation in a trial of recombinant alpha-interferon in hepatitis-B carriers. *Lancet* 1987;2:1175-8.
15. Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 2002;7:942-7.
16. Schafer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003;37:443-51.
17. Capuron L, Raison CL, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Miller AH. Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *Am J Psychiatry* 2003;160: 1342-5.
18. Otsubo T, Miyaoka H, Kamijima K, Onuki M, Ishii M, Mitamura K. Depression during interferon therapy in chronic hepatitis C patients – a prospective study. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 1997; 99:101-27.
19. Malaguarnera M, Di Fazio I, Restuccia S, Pistone G, Ferlito L, Rampello L. Interferon alpha-induced depression in chronic hepatitis C patients: comparison between different types of interferon alpha. *Neuropsychobiology* 1998;37:93-7.
20. Schaefer M, Schwaiger M, Garkisch AS, Pich M, Hinzpeter A, Uebelhack R, et al. Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;42:793-8.
21. Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry* 2005;66:41-8.
22. Kraus MR, Schafer A, Faller H, et al. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry* 2003;64:708-14.
23. Bodenheimer HR Jr, Lindsay KL, Davis GL, et al. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1997;26:473-7.
24. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
25. Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones B, et al. Psychiatric complications of long-term interferon alpha therapy. *Arch Intern Med* 1987;147:1577-80.
26. Kraus M, Schaefer A, Csef H, Faller H, Mörk H, Scheurlen M. Compliance with therapy in patients with chronic hepatitis C. Associations with psychiatric symptoms, interpersonal problems, and mode of acquisition. *Dig Dis Sci* 2001;46:2060-5.
27. Capuron L, Ravaud A. Prediction of the depressive effects of interferon alpha therapy by the patient's initial affective state. *N Engl J Med* 1999;340:1370.
28. Musselmann DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon-alpha. *N Engl J Med* 2001; 344:961-6.
29. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth Edition. Washington DC: APA; 1994.
30. Szabó Zs, Gazdag G. Az interferon kezelés pszichiátriai mellékhatásainak szűrésére kidolgozott kérdőívvel szerzett első tapasztalataink. *Psychiatria Hungarica* 2004;19(Suppl.):126.
31. Asthon H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:249-55.