

# **Benzodiazepine-agonisten**

## **Hypnotica**

**[ ‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt in het Farmacotherapeutisch Kompas’ ]**

### **Projectgroep**

Drs. A.L. van Ojik, projectapotheker

Dr. P.A.F. Jansen, internist-geriater – klinisch farmacoloog

Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog

Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog



## Inhoudsopgave

<b>1. Algemene inleiding</b>	<b>5</b>	
1.1 Doel van de analyse	5	
1.2 Definitie patiëntencategorie	5	
1.3 Zoekstrategie	5	
1.4 Methode van beoordeling en rapportage	8	
1.5 Definities en afkortingen	9	
<b>2. Inleiding hypnotica</b>	<b>10</b>	
2.1 Geneesmiddelengroep	10	
2.2 Werkingsmechanisme	10	
2.3 Selectie geneesmiddelen	10	
2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelenselectie	11	
<b>3. Uitgangspunten beoordeling</b>	<b>12</b>	<b>3.1</b>
Vaststellen indicatie	12	
3.2 Keuze referentiegeneesmiddel	12	
<b>4. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep</b>	<b>13</b>	
4.1 Effectiviteit	13	
4.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oude patiënt	13	
4.2 Veiligheid	13	
4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen	13	
4.2.2 Interactiepotentieel	14	
4.2.3 Belangrijke contra-indicaties	14	
4.2.4 Farmacokinetiek	14	
4.2.5 Farmacodynamiek	16	
4.3 Ervaring	16	
4.4 Gebruiksgemak	16	
<b>5. Prescriptie-advies voor kwetsbare oude patiënten</b>	<b>17</b>	
<b>6. Referenties</b>	<b>19</b>	

## **Hypnotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

### **Bijlagen: Beoordelingsmodel en geneesmiddelrapporten**

- I. Beoordelingsmodel
- II. Schematische weergave geneesmiddeleigenschappen
- III. Diazepam
- IV. Flurazepam
- V. Lorazepam
- VI. Lormetazepam
- VII. Midazolam
- VIII. Nitrazepam
- IX. Oxazepam
- X. Temazepam
- XI. Zolpidem
- XII. Zopiclon

## **1. Algemene inleiding**

### **1.1 Doel van de analyse**

Het doel van dit geneesmiddelrapport is het beoordelen of geneesmiddelen geschikt zijn voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt. Per geneesmiddel wordt een rapport opgesteld met een beschrijving van de criteria van het beoordelingsmodel op basis van de gevonden literatuur (bijlage I). Op basis hiervan worden de geneesmiddelen binnen de groep vergeleken. Zo wordt beoordeeld of het geneesmiddel:

- ✓ Positieve overwegingen heeft ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Geen duidelijke voor- of nadelen heeft ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Sterk negatieve overwegingen heeft ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor ongeschikt voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.

In de algemene inleidende tekst van de gekozen geneesmiddelengroepen in het Farmacotherapeutisch Kompas wordt een paragraaf ‘Ouderen’ toegevoegd. Hierin worden korte onderbouwde aanbevelingen gedaan voor de keuze van een middel uit de groep voor de kwetsbare oude patiënt. Een voorstel hiervoor wordt gegeven in hoofdstuk 5.

### **1.2 Definitie patiëntencategorie**

In de literatuur worden verschillende definities van kwetsbaarheid (frailty) onderscheiden. Het gaat hierbij altijd om oude patiënten, met een verhoogd risico op bijwerkingen door een combinatie van somatische, psychische en sociale problematiek. Hierbij wordt geen absoluut leeftijdscriterium gehanteerd. Bij literatuuronderzoek wordt specifiek gezocht naar studies bij kwetsbare ouderen. Dit wordt onder andere geoperationaliseerd door te kiezen voor: patiënten in verpleeg- en verzorgingshuizen, afdelingen geriatrie, hoge leeftijd (in principe > 65 jaar).

### **1.3 Zoekstrategie**

De therapeutische waarde bij kwetsbare oude patiënten van de verschillende geneesmiddelen wordt beoordeeld op basis van door de projectgroep vastgestelde beoordelingscriteria (bijlage I). De items werkzaamheid/effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak en ervaring gelden als hoofdcriteria. Om op gestructureerde wijze gegevens uit de literatuur te verzamelen wordt van tevoren een zoekstrategie opgesteld.

Keuze database: PubMed, Cochrane

Zoeken vanaf: 1966

Zoeken tot: november 2010

## Hypnotica      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

Per geneesmiddel zullen eerst met behulp van de SPC-tekst, het Farmacotherapeutisch Kompas en het Informatorium Medicamentorum waar mogelijk de items uit het beoordelingsmodel worden ingevuld. Voor overige items zal literatuuronderzoek worden verricht. In het literatuuronderzoek worden een aantal vaste onderdelen onderscheiden, namelijk effectiviteit, veiligheid, farmacodynamiek en -kinetiek. Deze onderwerpen vereisen een specifieke zoekstrategie, die hieronder nader wordt uitgewerkt.

### Effectiviteit

De effectiviteit van een geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten wordt bepaald aan de hand van een specifieke indicatie die bij ouderen belangrijk wordt geacht (hoofdstuk 3.1).

Voor een heldere beschrijving van domein, determinant en uitkomst wordt een PICO opgesteld. Aan de hand hiervan wordt de vraagstelling geformuleerd.

**Patiënten:** Elderly, aged, geriatrics

**Interventie:** Naam geneesmiddel

**Comparison:** Referentiegeneesmiddel temazepam (hoofdstuk 3.2)

**Outcome:** sleep onset latency, total sleep duration, number of awakenings, quality of sleep

**Vraagstelling:**

Wat is het verschil in effectiviteit tussen het geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel op het gekozen eindpunt bij de kwetsbare oude patiënt?

**Zoekstrategie:**

- *Geneesmiddel* [TITLE/ABSTRACT] AND temazepam [TITLE/ABSTRACT] AND “Sleep Disorders”[Mesh] AND (elderly OR aged OR geriatrics) Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review
- “Benzodiazepines” [Mesh] AND elderly Limits: Meta-Analysis

### Veiligheid

Voor het beantwoorden van de vraag of een geneesmiddel veilig toe te passen is bij kwetsbare ouderen, wordt het literatuuronderzoek niet beperkt tot een specifieke indicatie. De invloed van een geneesmiddel op cognitieve prestaties en vallen wordt hierbij expliciet vermeld.

**Vraagstelling:**

Is er verschil in de frequentie en ernst van het optreden van bijwerkingen of interacties tussen geneesmiddelen binnen de geneesmiddelengroep bij kwetsbare oude patiënten. Zijn er aanwijzingen dat specifieke bijwerkingen bij een bepaald geneesmiddel vaker optreedt bij kwetsbare oude patiënten dan bij jonge patiënten?

**Zoekstrategie:**

- “Benzodiazepines” [Mesh] AND “Drug toxicity” [Mesh:NoExp] Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years

## Hypnotica      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

### Farmacokinetiek en farmacodynamiek

Voor beantwoorden van de vraag of de farmacokinetiek of farmacodynamiek bij ouderen anders is dan bij jongeren, wordt de volgende zoekstrategie toegepast:

- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND elderly AND “pharmacokinetics” [Mesh] Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-analysis, Randomized Controlled Trial, Review
- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND elderly AND “pharmacodynamics” [All Fields] Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review

Om aanvullende relevante publicaties te vinden, worden van de belangrijke artikelen de referenties beoordeeld.

Selectie van artikelen vindt plaats op basis van de volgende in- en exclusiecriteria:

- Inlusiecriteria
  - Artikel in Nederlands, Engels of Duits
  - Artikel in andere taal, maar met abstract in het Engels
  - Bestudeert het geneesmiddel voor de juiste indicatie in de juiste patiëntenpopulatie en maakt vergelijking met referentiegeneesmiddel
- Exclusiecriteria
  - Wanneer de kwetsbare oude patiënt in het beschreven onderzoek niet wordt meegenomen in de analyse
  - Artikelen waarin het vergelijkende geneesmiddel(en) niet in Nederland wordt voorgeschreven

### **1.4 Methode van beoordeling en rapportage**

Bij de beoordeling wordt in principe gekozen voor in 'peer reviewed' tijdschriften gepubliceerde studies. Het beoordelen van de kwaliteit van de gevonden literatuur vindt plaats met de 'CBO level of evidence'. Hierbij wordt een studie verricht bij de kwetsbare ouderen zwaarder gewogen dan onderzoek verricht in een andere populatie.

Zoals in hoofdstuk 1.1 is beschreven zal per geneesmiddel uiteindelijk een conclusie worden geformuleerd. Om de conclusie visueel te verduidelijken wordt per geneesmiddel een kleur toegekend, met de volgende betekenis:

- ✓ Groen: Het geneesmiddel heeft positieve overwegingen ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Wit: Het geneesmiddel heeft geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Oranje: Het geneesmiddel heeft sterk negatieve overwegingen ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor niet geadviseerd voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.



# Hypnotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]

## 1.5 Definities en afkortingen

Definitie	Betekenis
Effectiviteit	Een geneesmiddel is effectief als het werkzaam is en uit onderzoek, gemeten aan de hand van een finale parameter, blijkt dat de toepassing in de dagelijkse praktijk resulteert in het beoogde doel van de behandeling.
Ervaring	De ervaring met een geneesmiddel is de mate waarin (beperkt, voldoende, ruim) men in de dagelijkse praktijk de voor- en nadelen zoveel mogelijk heeft leren kennen en hanteren.
Gebruiksgemak	Het gebruiksgemak is de mate van gebruikersvriendelijkheid. Naarmate de belasting voor de patiënt bij gebruik van het geneesmiddel toeneemt, neemt het gebruiksgemak af.
Klinische relevantie	Een statistisch significant verschil is pas betekenisvol indien het verschil voor de klinische praktijk van wezenlijk belang is ofwel klinische relevantie heeft.
Kwaliteit van leven	De kwaliteit van leven betreft de gezondheidstoestand van de patiënt en wordt gedefinieerd als het functioneren van personen op het fysieke, psychische en sociale gebied. Deze gebieden kunnen nog worden onderverdeeld in meer specifieke domeinen, zoals lichamelijk functioneren en pijn die beide deel uitmaken van het fysieke domein van kwaliteit van leven. Aspecten die niet direct in relatie staan tot ziekte en gezondheidszorg blijven buiten beschouwing.
Kwetsbare ouderen	Kwetsbaarheid wordt beoordeeld op basis van patiëntkenmerken. Er wordt geen expliciete leeftijdsgrens gehanteerd. Onder kwetsbare ouderen worden patiënten verstaan met een verhoogd risico op vallen/fracturen en bijwerkingen door een combinatie van verminderde nierfunctie, cognitieve problemen, comorbiditeit en polyfarmacie.
Projectgroep	Bestaat uit 4 personen, 1 klinisch geriater – klinisch farmacoloog, 2 ziekenhuisapothekers – klinisch farmacologen en 1 projectapotheker.
Referentiegeneesmiddel	Behandeling die in de algemene populatie als de standaard behandeling wordt geadviseerd (volgens richtlijnen CBO, NHG)
Therapeutische waarde	De therapeutische waarde is de som van de waardering van alle voor de behandeling relevante eigenschappen van een geneesmiddel die samen bepalend zijn voor de plaats van het middel binnen de therapie in vergelijking met andere beschikbare behandelmogelijkheden.
Werkzaamheid	Een geneesmiddel is werkzaam als de farmacologische werking bij toepassing in klinisch onderzoek, doorgaans gemeten aan de hand van een intermediaire uitkomst, resulteert in een therapeutisch effect.

Afkorting	Betekenis
CBO	Centraal Begeleidings Orgaan kwaliteitsinstituut
GIP	Genees- en hulpmiddelen Informatie Project
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap

## 2. Inleiding benzodiazepine-agonisten

### 2.1 Geneesmiddelengroep

De geneesmiddelengroep benzodiazepine-agonisten bestaat uit de benzodiazepinen en zolpidem en zopiclon. De benzodiazepinen hebben een benzodiazepinegroep in hun chemische structuur. Zolpidem en zopiclon verschillen chemisch van de benzodiazepinen, maar hebben grotendeels dezelfde farmacodynamische eigenschappen.

Alle benzodiazepine-agonisten hebben hypnosedatieve, anxiolytische, anticonvulsieve en spierrelaxerende eigenschappen. Het anxiolytische effect van een benzodiazepine-agonist treedt op bij een lagere dosering dan het slaapinducerende effect. Het anxiolytische en het spierrelaxerende effect dragen bij aan de werking als slaapmiddel.

De benzodiazepine-agonisten kunnen op basis van de halfwaardetijd worden onderverdeeld.

Middelen met een *korte* halfwaardetijd (< 6 uur) zijn brotizolam, midazolam, zolpidem en zopiclon. Middelen met een *middellange* halfwaardetijd (6-12 uur) zijn loprazolam, lormetazepam, oxazepam en temazepam.

Middelen met een *lange* halfwaardetijd (12-40 uur, inclusief actieve metabolieten) zijn alprazolam, bromazepam, clobazam, flunitrazepam, lorazepam en nitrazepam. Middelen met een *zeer lange* halfwaardetijd (> 40 uur, inclusief actieve metabolieten) zijn chloordiazepoxide, clorazepinezuur, diazepam, flurazepam en prazepam.

### 2.2 Werkingsmechanisme

Benzodiazepine-agonisten versterken het centraal-depressieve effect van gamma-aminoboterzuur (GABA), door zich te binden aan specifieke locaties op de GABA<sub>A</sub>-receptor, namelijk de omega ( $\omega$ )-receptoren.

Binding aan deze receptoren resulteert in het openen van de chloride-kanalen, waardoor hyperpolarisatie van de celmembraan en vervolgens remming van de neuronen optreedt.

De  $\omega$ -receptor kan worden onderverdeeld in twee centrale subtypen ( $\omega_1$  en  $\omega_2$ ) en één perifeer subtype. De meeste benzodiazepine-agonisten werken aselectief op de verschillende subtypen. Zolpidem bindt selectief aan de  $\omega_1$ -receptor. De klinische betekenis van deze selectiviteit voor de werking als slaapmiddel is echter onbekend.

### 2.3 Selectie geneesmiddelen

Om ervoor te zorgen dat alleen relevante geneesmiddelen worden beoordeeld, wordt van tevoren een selectie gemaakt (tabel 1). Hierbij worden de volgende criteria gehanteerd:

- Maximaal 10 geneesmiddelen
- Meest frequent voorgeschreven geneesmiddelen; op basis van prescriptiecijfers (GIPeilingen)
- Expert opinion (er wordt voor gezorgd dat alle geneesmiddelklassen/ -karakteristieken vertegenwoordigd zijn in de selectie; er is ruimte voor veelbelovende geneesmiddelen die nieuw op de markt zijn en daardoor nog geen hoog prescriptiecijfer hebben)

De lijst van te beoordelen preparaten wordt door de projectgroep vastgesteld.

## **Hypnotica**      [**'geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt'**]

Tabel 1: Prescriptiecijfers (GIPeilingen) van benzodiazepine-agonisten in Nederland in 2009

<b>Benzodiazepine-agonisten</b>	<b>GIPeilingen 2009 Gebruikers* &gt; 65 jaar</b>
<b>Oxazepam</b>	36.812
<b>Temazepam</b>	34.929
<b>Diazepam</b>	15.699
<b>Midazolam</b>	10.883
<b>Lorazepam</b>	9.519
<b>Zopiclon</b>	7.969
<b>Lormetazepam</b>	6.073
<b>Zolpidem</b>	5.969
<b>Nitrazepam</b>	5.796
<i>Alprazolam</i>	5.353
<i>Bromazepam</i>	2.548
<i>Clorazepinezuur</i>	2.218
<b>Flurazepam</b>	2.053
<i>Chloordiazepoxide</i>	1.234
<i>Clobazam</i>	1.198
<i>Flunitrazepam</i>	1.118
<i>Brotizolam</i>	716
<i>Loprazolam</i>	681
<i>Prazepam</i>	408

\* Alleen de gebruikers (> 65 jaar) die het middel vergoed kregen in het kader van de zorgverzekeringswet zijn vermeld. Vanaf 1 januari 2009 is de vergoeding van benzodiazepine-agonisten beperkt.

### **2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelenselectie**

Door de projectgroep is besloten alleen de meest frequent voorgeschreven benzodiazepine-agonisten in de beoordeling mee te nemen. De benzodiazepine-agonisten alprazolam, clorazepinezuur en clobazam zijn geïndiceerd voor de indicatie angststoornissen en worden om die reden niet meegenomen in de geneesmiddelbeoordeling van de hypnotica. Laatstgenoemde benzodiazepine-agonisten worden in het geneesmiddelrapport "anxiolytica" beoordeeld.

### **3. Uitgangspunten beoordeling**

#### **3.1 Vaststellen indicatie**

De belangrijkste indicaties voor het gebruik van benzodiazepine-agonisten zijn slaapstoornissen en angst. Een aantal benzodiazepine-agonisten wordt vooral toegepast als hypnoticum en sedativum, een aantal vooral als anxiolyticum en een aantal wordt voor beide toepassingen gebruikt. In dit rapport worden de benzodiazepine-agonisten toegepast als hypnoticum beoordeeld. De benzodiazepine-agonisten toegepast als anxiolyticum worden in een apart geneesmiddelenrapport besproken.

#### **3.2 Keuze referentiegeneesmiddel**

In de NHG richtlijn ‘slaapproblemen en slaapmiddelen’ worden de kortwerkende benzodiazepine-agonisten temazepam en zolpidem aanbevolen als medicamenteuze behandeling van slaapstoornissen. Indien sedatie of anxiolyse overdag ook wenselijk is gaat de voorkeur uit naar diazepam. Van de geneesmiddelen temazepam, zolpidem en diazepam wordt temazepam in Nederland het meest frequent voorgeschreven. Daarom wordt temazepam als referentiegeneesmiddel gekozen.

### 4. **Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep**

#### **4.1 Effectiviteit**

##### **4.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oude patiënt**

Een meta-analyse van gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat zien dat verschillende benzodiazepine-agonisten een vergelijkbare effectiviteit hebben en een verlenging van de totale slaapduur geven.<sup>1</sup> Geen enkele studie in de meta-analyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten. De benzodiazepine-agonisten oxazepam, lormetazepam en zolpidem zijn in laatstgenoemde meta-analyse niet meegenomen.

Een meta-analyse van Buscemi et al.<sup>2</sup> laat zien dat benzodiazepine-agonisten effectief zijn bij de kortdurende behandeling van chronisch insomnia. De benzodiazepine-agonisten oxazepam, diazepam, midazolam en nitrazepam zijn in de meta-analyse niet meegenomen.

Een meta-analyse van Glass et al.<sup>3</sup> laat zien dat benzodiazepine-agonisten bij ouderen effectief zijn voor de behandeling van slaapproblemen. De verschillende slaapparameters worden significant verbeterd. De number needed to treat (NNT) voor het verbeteren van de slaapkwaliteit was 13. De number needed to harm (NNH) was 6. De benzodiazepine-agonisten oxazepam, lorazepam en diazepam zijn in de meta-analyse niet meegenomen.

In een dubbelblinde studie van Linnoila et al. werden oxazepam, lorazepam en temazepam bij 20 psychogeriatrische patiënten voor de indicatie slaapproblemen vergeleken. Zowel oxazepam, lorazepam als temazepam waren effectief voor de behandeling van slaapproblemen.<sup>4</sup>

**Conclusie:** Benzodiazepine-agonisten zijn effectief bij de behandeling van slaapproblemen. De verschillende slaapparameters worden significant verbeterd. Er zijn geen belangrijke verschillen in effectiviteit tussen de benzodiazepine-agonisten onderling aangetoond.

#### **4.2 Veiligheid**

##### **4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen**

De benzodiazepine-agonisten hebben als geneesmiddelgroep een aantal bijwerkingen gemeen. De meest voorkomende bijwerkingen slaperigheid overdag, duizeligheid, spierzwakte, ataxie, verwardheid, verminderde alertheid, visusstoornissen, slikstoornissen, misselijkheid en maagdarmsstoornissen en anterograde amnesie zijn voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste.

Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden.

Verschiedende studies laten zien dat benzodiazepine-agonisten bij ouderen het risico op vallen en fracturen verhogen en de cognitieve functie verminderen.<sup>2,5,6</sup>

Geadviseerd wordt het verhoogde risico op bijwerkingen bij ouderen mee te nemen in de overweging tot het voorschrijven van benzodiazepine-agonisten.

## Hypnotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]

### 4.2.2 Interactiepotentieel

Om te bepalen of een geneesmiddelinteractie als relevant moet worden beschouwd, wordt de KNMP kennisbank geraadpleegd (kennisbank.knmp.nl). Wanneer een geneesmiddelinteractie in de kennisbank is opgenomen met ja, er is een interactie, en ja er moet een actie volgen, wordt de interactie als klinisch relevant beschouwd.

De volgende interacties worden bij de benzodiazepine-agonisten gezien:

- De sedatieve werking van alcohol en andere centraal depressieve stoffen kan worden versterkt.
- KNMP-kennisbank geneesmiddelinteracties: Ja/Ja
  - Saquinavir + ‘let op’ middelen Diazepam (remming metabolisme)
  - Ritonavir + gecontraïndiceerde middelen Diazepam, flurazepam (remming metabolisme)
  - Indinavir + ‘let op’ middelen Diazepam (remming metabolisme)
  - Atazanavir + ‘let op’ middelen Diazepam (remming metabolisme)
  - Darunavir/ Fosamprenavir + ‘let op’ middelen Diazepam (remming metabolisme)
  - Lopinavir + ‘let op’ middelen Diazepam (remming metabolisme)
  - Nelfinavir + ‘let op’ middelen Diazepam (remming metabolisme)
  - Etravirine + ‘let op’ middelen Diazepam (remming metabolisme)
  - Midazolam/ alprazolam + proteaseremmers Midazolam (versterking, verlenging effect)
  - Midazolam/ alprazolam + enzyminductoren Midazolam (inhibitie)
  - Midazolam/ alprazolam + CYP3A4 remmers Midazolam (versterking, verlenging effect)

Antiretrovirale middelen beïnvloeden het metabolisme van diazepam en flurazepam. Gezien de indicatie van de antiretrovirale middelen wordt het interactiepotentieel van diazepam en flurazepam bij de kwetsbare oude patiënt in de praktijk niet als groot beschouwd.

Midazolam heeft in vergelijking tot de overige benzodiazepine-agonisten het grootste interactiepotentieel.

### 4.2.3 Belangrijke contra-indicaties

Voor alle benzodiazepine-agonisten geldt dat voorzichtigheid is geboden bij kwetsbare ouderen vanwege een grotere gevoeligheid voor de sedatieve effecten van benzodiazepine-agonisten.

### 4.2.4 Farmacokinetiek

- Er is een verschil in eliminatiehalfwaardetijd tussen de verschillende benzodiazepine-agonisten. Midazolam, zolpidem en zopiclon hebben een korte halfwaardetijd (< 6 uur), lormetazepam, oxazepam en temazepam hebben een middellange halfwaardetijd (6-12 uur), lorazepam en nitrazepam hebben een lange halfwaardetijd (12-40 uur, inclusief actieve metabolieten) en diazepam en flurazepam hebben een zeer lange halfwaardetijd (> 40 uur, inclusief actieve metabolieten).

## Hypnotica    ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

- Diazepam, flurazepam en nitrazepam zijn langwerkende benzodiazepine-agonisten en geven vanwege een lange halfwaardetijd kans op sufheid gedurende de volgende dag en accumulatie. Dit kan resulteren in toenemende sufheid en een grotere valneiging. Deze geneesmiddelen hebben daarom geen voorkeur bij de behandeling van slaapstoornissen.
- Benzodiazepine-agonisten worden geëlimineerd via glucuronidering of via het oxidatieve metabolisme. In het eerste geval worden geen actieve metabolieten gevormd, maar wordt het middel direct geïnactiveerd door conjugatie aan glucuronzuur. Directe conjugatie vindt plaats bij lorazepam, lormetazepam, nitrazepam, oxazepam en temazepam. Bij eliminatie via het oxidatieve metabolisme (diazepam, flurazepam, midazolam) worden actieve metabolieten gevormd, die vervolgens door conjugatie aan glucuronzuur worden geïnactiveerd. De metaboliet van midazolam is na conjugatie nog wel farmacologisch actief; het is niet bekend in hoeverre dit ook voor de andere benzodiazepine-agonisten geldt.
- Nierfunctie: Volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP is bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min aanpassing van de dosis of het doseerinterval van benzodiazepine-agonisten niet noodzakelijk. Er zijn geen aanwijzingen dat het effect van benzodiazepine-agonisten bij verminderde nierfunctie verandert. Echter, bij gebruik van midazolam adviseert het wetenschappelijk instituut van de KNMP alert te zijn op accumulatie van de actieve metaboliet waardoor een lagere dosering nodig kan zijn. Geadviseerd wordt midazolam te doseren op geleide van effect en bijwerkingen en bij langdurig gebruik eventueel spiegels te bepalen.
- Leverfunctie: Het wetenschappelijk instituut van de KNMP adviseert bij leverfunctiestoornissen, vanwege een mogelijk verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen, de dosering aan te passen. Dit advies geldt voor alle benzodiazepine-agonisten met uitzondering van temazepam. Diverse studies laten zien dat bij patiënten met levercirrose en leverfibrose de eliminatiehalfwaardetijd van diazepam en desmethyldiazepam verlengd kan zijn.<sup>7,8</sup> Bij patiënten met alcoholische levercirrose werd een toename van 50% van de eliminatiehalfwaardetijd van lorazepam gezien.<sup>8</sup> Diverse studies laten zien dat bij levercirrose de eliminatiehalfwaardetijd van zolpidem<sup>9</sup> en zopiclon<sup>10</sup> is verlengd.
- Ouderen: Het wetenschappelijk instituut van de KNMP adviseert bij ouderen, vanwege een verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen, een lagere dosering toe te passen dan de volwassen adviesdosering. Verschillende studies laten zien dat de eliminatiehalfwaardetijd van diazepam<sup>11-15</sup> en oxazepam<sup>16,17</sup> bij ouderen is verlengd. De lange eliminatiehalfwaardetijd van flurazepam geeft een verlengd effect gedurende de volgende dag en bij langdurig gebruik risico op accumulatie.<sup>11</sup> Een studie van Klotz et al.<sup>18</sup> vond geen verschillen in farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van intraveneus midazolam tussen jongeren en ouderen. De sedatieve effecten van midazolam waren meer aanwezig bij de oude patiëntenpopulatie vanwege een verhoogde gevoeligheid voor midazolam. Diverse studies laten zien dat de eliminatiehalfwaardetijd van lorazepam bij ouderen niet significant verschilt ten opzichte van de jonge patiëntenpopulatie.<sup>19-21</sup> Echter, vanwege de verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen bij ouderen wordt geadviseerd om bij ouderen de dosering te halveren. In een studie van Smith et al.<sup>22</sup> was de eliminatiehalfwaardetijd van temazepam bij oude vrouwen significant verlengd. Een studie van Divoll et al.<sup>23</sup> concludeert dat leeftijd de eliminatiehalfwaardetijd van

## **Hypnotica**      [**'geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt'**]

temazepam niet beïnvloed. In een studie van Cook<sup>24</sup> varieerde de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen tussen de 15 en 30 uur. Bij chronische toediening kan de verlengde halfwaardetijd resulteren in accumulatie en sedatieve resteffecten de volgende dag.

In een studie van Darcourt et al.<sup>25</sup> bleek na herhaaldelijke toediening van zolpidem bij ouderen geen accumulatie op te treden.

In een studie van Gaillot et al.<sup>26</sup> bleek de eliminatiehalfwaardetijd van zopiclon bij ouderen verlengd tot 8 uur. Chronische toediening bij ouderen resulteerde niet in accumulatie van zopiclon.

### **4.2.5 Farmacodynamiek**

#### *Receptorbindingsprofiel*

Benzodiazepine-agonisten versterken het centraal-depressieve effect van gamma-aminoboterzuur (GABA), door zich te binden aan specifieke locaties op de GABA<sub>A</sub>-receptor, namelijk de omega ( $\omega$ )-receptoren. De  $\omega$ -receptor kan worden onderverdeeld in twee centrale subtypen ( $\omega_1$  en  $\omega_2$ ) en één perifeer subtype.

Uit een studie van Griebel et al.<sup>27</sup> blijkt dat de  $\omega_1$ -receptor verantwoordelijk is voor de sedatieve, hypnotische en anxiolytische effecten van de benzodiazepine-agonisten. De  $\omega_2$ -receptor is vooral verantwoordelijk voor spierrelaxatie.

De meeste benzodiazepine-agonisten werken aselectief op de verschillende  $\omega$ -receptor subtypen. Zolpidem bindt selectief aan de  $\omega_1$ -receptor. De klinische betekenis van deze selectiviteit voor de werking als slaapmiddel is echter onbekend.

#### *Invloed op motorische functie en cognitie*

Verscheidende studies laten zien dat benzodiazepine-agonisten bij ouderen het risico op vallen en fracturen verhogen en de cognitieve functie verminderen.<sup>2,5,6</sup>

#### *Effecten op voedselinname*

Alle benzodiazepine-agonisten kunnen maagdarfstoornissen, misselijkheid, slikstoornissen en vermindering of opwekking van de eetlust veroorzaken. Vanwege deze bijwerkingen hebben benzodiazepine-agonisten mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt.

#### *Invloed op inslaap- en doorslaaptijd*

Kortwerkende benzodiazepine-agonisten met een snelle inwerkingtreding zoals temazepam, midazolam, zolpidem en zopiclon zijn met name geschikt als inslaapmiddel. De langwerkende benzodiazepine-agonisten lorazepam, lormetazepam, nitrazepam en oxazepam werken goed als doorslaapmiddel, maar minder goed als inslaapmiddel. Vanwege de trage inwerkingtreding moeten deze geneesmiddelen meestal ruim voor het slapen gaan ingenomen worden. De benzodiazepine-agonisten diazepam en flurazepam hebben een snelle inwerkingtreding, maar een zeer lange eliminatiehalfwaardetijd en zijn daardoor minder geschikt als slaapmiddel.

### **4.3 Ervaring**

Benzodiazepine-agonisten zijn al sinds de jaren 50 van de vorige eeuw op de markt. Van de geselecteerde geneesmiddelen is oxazepam het langst op de markt, namelijk sinds 1948. Temazepam, het referentiegeneesmiddel kwam later op de markt, sinds 1969. De benzodiazepine-agonisten zolpidem en



## **Hypnotica      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']**

zopiclon zijn sinds 1988 respectievelijk 1985 in de handel. Geconcludeerd kan worden dat voldoende ervaring is opgedaan met het gebruik van benzodiazepine-agonisten.

### **4.4 Gebruiksgemak**

Bij de medicamenteuze behandeling van slaapstoornissen gaat vanwege het gebruiksgemak de voorkeur uit naar een orale toedieningsvorm. Alle benzodiazepine-agonisten zijn als oraal preparaat beschikbaar en worden bij slaapstoornissen eenmaal per dag voor de nacht gedoseerd. Op basis van het gebruiksgemak kan geen onderscheid worden gemaakt tussen de verschillende benzodiazepine-agonisten.

## 5. **Prescriptie-advies voor kwetsbare oude patiënten**

### **Aanwijzingen bij het gebruik van benzodiazepine-agonisten door kwetsbare ouderen**

Indien bij slaapstoornissen bij kwetsbare oude patiënten wordt gekozen voor een benzodiazepine-agonist gaat de voorkeur uit naar een middel met een snelle inwerkingtreding en een korte halfwaardetijd zoals temazepam, zolpidem en zopiclon. Melatonine wordt niet geadviseerd in de behandeling van slaapstoornissen bij kwetsbare oude patiënten. Er zijn geen aanwijzingen dat melatonine de subjectieve slaapkwaliteit verbetert.

Benzodiazepine-agonisten dienen bij slaapstoornissen altijd kortdurend (maximaal twee weken) te worden gebruikt vanwege tolerantie voor het hypnotische effect en het risico op afhankelijkheid. Bij het stoppen en/of afbouwen van benzodiazepine-agonisten gelden bijzondere voorzorgen. Middelen met een korte halfwaardetijd geven direct bij stoppen onthoudingsverschijnselen. Bij middelen met een lange halfwaardetijd (inclusief metabolieten) zijn de onthoudingsverschijnselen beter te hanteren bij afbouwen.

Omdat ouderen gevoeliger zijn voor bijwerkingen van benzodiazepine-agonisten wordt geadviseerd de dosering, ten opzichte van de dosering voor volwassenen, te halveren. Dit geldt ook voor patiënten met leverfunctiestoornissen.

Gezien de extra risico's van benzodiazepine-agonisten is bij ouderen terughoudendheid bij het voorschrijven gewenst. Voorlichting over normale slaap en slaaphygiëne is vooral bij ouderen aangewezen.

## Hypnotica    ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

### 'Benzodiazepine-agonisten en kwetsbare oude patiënten': Advies per geneesmiddel

Geneesmiddel	Advies	Verantwoording/ opmerking
Diazepam	Oranje	Zeer lange halfwaardetijd, kans op sufheid en vallen de volgende dag. Eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen is verlengd. Bij langdurig gebruik is het risico op accumulatie vergroot.
Flurazepam	Oranje	Zeer lange halfwaardetijd, kans op sufheid en vallen de volgende dag. Bij langdurig gebruik is het risico op accumulatie vergroot.
Lorazepam	Wit	Eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen niet veranderd. Werkt goed als doorslaapmiddel, maar vanwege trage inwerkingtreding minder goed als inslaapmiddel.
Lormetazepam	Wit	Werkt goed als doorslaapmiddel, maar vanwege trage inwerkingtreding minder goed als inslaapmiddel.
Midazolam	Oranje	Groot interactiepotentieel. Eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen niet veranderd.
Nitrazepam	Oranje	Lange halfwaardetijd, kans op sufheid en vallen de volgende dag. Eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen niet verlengd. Bij langdurig gebruik is het risico op accumulatie vergroot. Werkt goed als doorslaapmiddel, maar vanwege trage inwerkingtreding minder goed als inslaapmiddel.
Oxazepam	Wit	Eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen verlengd. Werkt goed als doorslaapmiddel, maar vanwege trage inwerkingtreding minder goed als inslaapmiddel.
Temazepam	Groen	Eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen verlengd.
Zolpidem	Groen	
Zopiclon	Groen	Eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen verlengd.

## Referenties

- [1] Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ*. 2000;162(2):225-233.
- [2] Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, Klassen TP, Witmans M. The Efficacy and Safety of Drug Treatments for Chronic Insomnia in Adults: A Meta-analysis of RCT's. *JGIM*. 2007;22:1335-1350.
- [3] Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 2005;331(7526):1169.
- [4] Linnoila M, Viukari M, Lamminsivu U, Auvinen J. Efficacy and Side Effects of Lorazepam, Oxazepam, and Temazepam as Sleeping Aids in Psychogeriatric Inpatients. *Int Pharmacopsychiat* 1980;15:129-135.
- [5] Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS, Etmnan M. Psychotropic Medications and the Risk of Fracture; A Meta-Analysis. *Drug Safety*. 2007;30(2):171-184.
- [6] Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Marin J, Khan KM, Marra CA. Meta-analysis of the Impact of 9 Medication Classes on Falls in Elderly Persons. *Arch Intern Med*. 2009;169(21):1952-1960.
- [7] Klotz U, Antonin KH, Brügel H, Bieck PR. Disposition of diazepam and its major metabolite desmethyldiazepam in patients with liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21(4):430-436.
- [8] Wilkinson GR, The effects of liver disease and aging on the disposition of diazepam, chlordiazepoxide, oxazepam and lorazepam in man. Department of Pharmacology, Vanderbilt University, School of Medicine, Nashville p. 56-74.
- [9] Holm KJ, Goa KL. Zolpidem. An Update of its Pharmacology, Therapeutic Efficacy and Tolerability in the Treatment of Insomnia. *Drugs* 2000;59(4):865-889.
- [10] Gaillot J, Le Roux Y, Houghton GW, Dreyfus JF. Critical Factors for Pharmacokinetics of Zopiclone in the Elderly and in Patients with Liver and Renal Insufficiency. *Sleep* 1987; 10 (Suppl 1): 7-21.
- [11] Wortelboer U, Cohrs S, Rodenbeck A, Rütther E. Tolerability of Hypnotics in Older Patients. *Drugs Aging* 2002;19(7):529-539.
- [12] Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical Pharmacokinetics of Anxiolytics and Hypnotics in the Elderly: Therapeutic Considerations (Part I). *Clin Pharmacokinet* 1991; 21(3):165-177.
- [13] Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS, Shader RI. Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27:301-3011.
- [14] Herman RJ, Wilkinson, GR. Disposition of diazepam in young and elderly subjects after acute and chronic dosing. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:147-155.
- [15] Klotz U, Antonin KH, Brügel H, Bieck PR. Disposition of diazepam and its major metabolite desmethyldiazepam in patients with liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21(4):430-436.
- [16] Dreyfuss D, Shader RI, Harmatz JS, Greenblatt DJ. Kinetics and dynamics of single doses of oxazepam in the elderly: implications of absorption rate. *J Clin Psychiatry* 1986;47(10):511-514.
- [17] Sonne J, Loft S, Døssing M, Boesgaard S, Andreasen F. Single dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxazepam in very elderly institutionalised subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31(6):719-722.

## **Hypnotica      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']**

- [18] Klotz U. Effect of age on pharmacokinetics and pharmacodynamics in man *Int J Clin Pharm and Ther* 1998;36(11):581-585.
- [19] Greenblatt DJ, Allen MD, Locniskar A, Harmatz JS, Shader RI. Lorazepam kinetics in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26(1):103-113.
- [20] Kraus JW, Desmond PV, Marshall JP, Johnson RF, Schenker S. Effects of aging and liver disease on disposition of lorazepam. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1978; 24:411-419.
- [21] Wilkinson GR. The effects of liver disease and aging on the disposition of diazepam, chlordiazepoxide, oxazepam and lorazepam in man. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1978; 274:56-74.
- [22] Smith RB, Divoll M, Gillespie WR, Greenblatt DJ. Effect of Subject Age and Gender on the Pharmacokinetics of Oral Triazolam and Temazepam. *J Clin Psychopharm* 1983;3(3):172-176.
- [23] Divoll M, Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Effect of age and gender on the disposition of temazepam. *J Pharmacol Sci* 1981;70:1104-1107.
- [24] Cook P. Change in benzodiazepine drug activity with aging. In: Exton-Smith AN, ed. Current trends in therapeutics in the elderly. Oxford: Medical Education Ltd 1980:23-32.
- [25] Darcourt G, Pringuey, Salliere D et al. The safety and tolerability of zolpidem : an update. *J Psychofarmacol* 1999; 13(1): 81-93.
- [26] Gaillot J, Le Roux Y, Houghton GW, Dreyfus JF. Critical Factors for Pharmacokinetics of Zopiclone in the Elderly and in Patients with Liver and Renal Insufficiency. *Sleep* 1987; 10 (Suppl 1): 7-21.
- [27] Griebel G, Perrault G, Letang V, Granger P, Avenet P, Schoemaker H, Sanger DJ. New Evidence that the pharmacological effects of benzodiazepine receptor ligands can be with activities at different BZ (omega) receptor subtypes. *Psychofarmacology*. 1999;146(2):205-213.

# Beoordelingsmodel

## Werkzaamheid/ effectiviteit

- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?
- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie
- Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?
- Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt? (alleen van toepassing bij geneesmiddelen die ter preventie worden voorgeschreven)

## Veiligheid

- Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.
- Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren? (o.a. is het geneesmiddel een inductor, remmer of substraat van CYP-enzymen)
- Zijn er belangrijke contra-indicaties?

## Farmacokinetische beoordeling

- Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?
- Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?
- Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

## Farmacodynamische beoordeling

- Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (binding aan muscarinereceptor)
- Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)
- Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan  $\alpha$ -receptor)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)
- Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

## Ervaring

- Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?
- Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?
- Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

## Gebruiksgemak

- Doseringsfrequentie
- Toedieningsvorm

## Beoordelingsmodel [‘Belangrijke criteria voor de kwetsbare oude patiënt’]

Geneesmiddel	Diazepam	Flurazepam	Lorazepam	Lormetazepam	Midazolam	Nitrazepam	Oxazepam	Temazepam	Zolpidem	Zopiclon
Evidence effectiviteit in geriatrische populatie	Effectief	Effectief	Effectief	Effectief	Effectief	Effectief	Effectief	Effectief	Effectief	Effectief
Evidence effectiviteit in algemene populatie	Effectief	Effectief	Effectief	Effectief	Effectief	Effectief	Effectief	Effectief	Effectief	Effectief
NNT/ NNH	NB*	13/6*	NB*	13/6*	13/6*	13/6*	NB*	13/6*	13/6*	13/6*
Veiligheid, bijwerkingen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Interactiepotentieel	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
Contra-indicaties	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Halfwaardetijd	48 uur desmethyl-diazepam: 42-96 uur	40-100 uur	12-16 uur	10 uur	2-3,5 uur	30 uur	10 uur	7-11 uur	2,5 uur	5 uur
T <sub>max</sub>	0,5-1,5 uur	20 min	2 uur	1-2,5 uur	0,5-1,5 uur	1,5-2,5 uur	2-3 uur	50 min	0,5-3 uur	1,5-2 uur
Eliminatie afhankelijk van nierfunctie	Ja**	Ja**	Ja**	Ja**	Ja**	Ja**	Ja**	Ja**	Ja**	Ja**
Smalle therapeutische breedte	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Anticholinerge effecten	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Hang-over	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Orthostatische effecten	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Valneiging/ storing in de motoriek	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Bloedingsrisico	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Effecten op cognitie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Effecten op voedselinname	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Advies NHG richtlijn ‘slaapproblemen en slaapmiddelen’	Bij sedatie overdag	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee
Ervaring	Voldoende 1961	Voldoende 1968	Voldoende 1971	Voldoende 1980	Voldoende 1982	Voldoende 1965	Voldoende 1948	Voldoende 1969	Voldoende 1988	Voldoende 1985
Toedieningsvorm	T, K, I	T	T, I	T	T, I	T	T	T, C	T	T
Doseringsfrequentie	1dd an	1dd an	1dd an	1dd an	1dd an	1dd an	1dd an	1dd an	1dd an	1dd an

NB : Niet beschreven  
T : Tablet  
C : Capsule  
I : Injectievloeistof  
K : Klysma

- : Negatieve overweging binnen groep  
0 : Neutraal binnen groep  
+ : Positieve overweging binnen groep  
NNT : Number needed to treat  
NNH : Number needed to harm

\* In een meta-analyse van Glass et al.<sup>3</sup> waren de NNT en NNH voor het verbeteren van slaapkwaliteit 13 respectievelijk 6. De benzodiazepine-agonisten oxazepam, lorazepam en diazepam waren in de meta-analyse niet meegenomen.

\*\* Bij een verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosering echter niet noodzakelijk.

## **Diazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

### **Effectiviteit**

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

Een meta-analyse<sup>1</sup> van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit van de benzodiazepine-agonisten diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon zien. Geen enkele data in de meta-analyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten.

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

Een meta-analyse<sup>1</sup> van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit van de benzodiazepine-agonisten diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon zien. Geen enkele data in de meta-analyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten.

In een dubbelblinde studie van Sastre et al.<sup>2</sup> wordt diazepam vergeleken met lormetazepam. Bij gebruik van diazepam werd de inslaaptijd en het aantal keer wakker worden significant minder gereduceerd en de slaapduur significant minder verlengd.

#### **Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden

#### **Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing

### **Veiligheid**

#### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

De bijwerkingen slaperigheid overdag, vermoeidheid, afvlakking van het gevoel, ataxie, verwardheid, duizeligheid, dubbelzien en spierzwakte zijn voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op. Verder zijn de bijwerkingen maagdarmsstoornissen, slikstoornissen en anterograde amnesie voor de oude kwetsbare patiënt belangrijk. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden.



## **Diazepam      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']**

### **Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?**

- De sedatieve werking van alcohol en andere centraal depressieve stoffen kan worden versterkt.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Saquinavir + 'let op' middelen
- Ritonavir + gecontraïndiceerde middelen
- Indinavir + 'let op' middelen
- Atazanavir + 'let op' middelen
- Darunavir/ fosamprenavir + 'let op' middelen
- Lopinavir + 'let op' middelen
- Nelfinavir + 'let op' middelen
- Etravirine + 'let op' middelen

### **Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

Voorzichtigheid is geboden bij ouderen vanwege een grotere gevoeligheid voor de sedatieve effecten van benzodiazepine-agonisten.

## **Farmacokinetische beoordeling**

### **Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?**

De eliminatiehalfwaardetijd van diazepam bedraagt ongeveer 48 uur, die van de actieve metaboliet desmethyldiazepam 42-96 uur. De lange eliminatiehalfwaardetijd geeft een verlengd effect gedurende de volgende dag en bij langdurig gebruik risico op accumulatie.<sup>3,4</sup>

Diverse studies laten zien dat de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen is verlengd.<sup>3-7</sup> In de studies van Greenblatt et al.<sup>5</sup> en Herman et al.<sup>6</sup> was de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen verlengd tot 32-198 uur respectievelijk verdubbeld.

Bij langdurig gebruik van diazepam door ouderen is het risico op accumulatie van diazepam en de actieve metaboliet desmethyldiazepam vergroot. Geadviseerd wordt om bij ouderen de dosering te halveren.

### **Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Diazepam wordt hoofdzakelijk middels N-demethylering in de lever omgezet in desmethyldiazepam en door hydroxylering in temazepam en oxazepam. Temazepam en oxazepam dragen nauwelijks bij aan de werking vanwege de geringe omzetting en de snelle klaring. De plasmaconcentraties van temazepam en oxazepam na één of meerdere doses zijn relatief laag.<sup>7</sup>

Een studie van Klotz et al.<sup>8</sup> laat zien dat bij patiënten met levercirrose en leverfibrose de eliminatiehalfwaardetijd van diazepam en desmethyldiazepam verlengd kan zijn.

## **Diazepam      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']**

Een studie van Wilkinson laat zien dat bij patiënten met alcoholische levercirrose de klaring is verminderd en de eliminatiehalfwaardetijd is verlengd.<sup>9</sup> Geadviseerd wordt om bij patiënten met leverfunctiestoornissen de dosering te halveren.

Volgens een studie van Kangas et al.<sup>10</sup> is de plasma eiwitbinding van diazepam bij patiënten met nierinsufficiëntie verlaagd van 98% naar 92%. De klinische implicatie van deze bevinding is echter niet duidelijk. Nierfunctiestoornissen lijken de eliminatiesnelheid van diazepam niet te beïnvloeden. Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosis of het doseerinterval volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk.

**Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

### **Farmacodynamische beoordeling**

**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)**

In het begin van de behandeling treedt vooral sufheid overdag op.

Een open-label studie laat zien dat bij normale doseringen diazepam de incidentie van ongewenste sedatie bij ouderen groter is dan in de jonge patiëntenpopulatie.<sup>11</sup>

**Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan  $\alpha$ -receptor)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Diazepam kan sufheid, ataxie, duizeligheid, spierzwakte en dubbelzien veroorzaken. Het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd.

**Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Anterograde amnesie is als bijwerking van diazepam gemeld.

Het gebruik van diazepam wordt in verband gebracht met het optreden van cognitieve stoornissen.

## **Diazepam      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']**

**Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Diazepam kan maagdarfstoornissen, slikstoornissen en een opwekking van de eetlust veroorzaken.

### **Ervaring**

**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Ja

**Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

In de NHG standaard 'slaapproblemen en slaapmiddelen' worden de kortwerkende benzodiazepine-agonisten temazepam en zolpidem aanbevolen. Indien sedatie of anxiolyse overdag ook wenselijk is gaat de voorkeur uit naar diazepam.

**Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Diazepam is sinds 1961 internationaal in de handel. Er is voldoende ervaring met diazepam opgedaan.

### **Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie**

Oraal: 's avonds voor het slapengaan

**Toedieningsvorm**

Tablet

Klysma

Injectievloeistof

### **Referenties**

- [1] Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000;162(2):225-233.
- [2] Sastre y Hernández MS, Hentschel HD, Fichte K. Comparative efficacy of lormetazepam (Noctamid) and diazepam (Valium) in 100 out-patients with insomnia. *J Int Med Res* 1981; 9(3):199-202.
- [3] Wortelboer U, Cohrs S, Rodenbeck A, Rütther E. Tolerability of Hypnosedatives in Older Patients. *Drugs Aging* 2002;19(7):529-539.

## **Diazepam      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']**

- [4] Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical Pharmacokinetics of Anxiolytics and Hypnotics in the Elderly: Therapeutic Considerations (Part I). *Clin Pharmacokinet* 1991; 21(3):165-177.
- [5] Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS, Shader RI. Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27:301-3011.
- [6] Herman RJ, Wilkinson, GR. Disposition of diazepam in young and elderly subjects after acute and chronic dosing. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:147-155.
- [7] Greenblatt DJ, Divoll MK, Soong MH, Boxenbaum HG, Harmatz JS, Shader RI. Desmethyldiazepam pharmacokinetics: studies following intravenous and oral desmethyldiazepam, oral clorazepate, and intravenous diazepam. *J Clin Pharmacol* 1988;28(9):853-859.
- [8] Klotz U, Antonin KH, Brügel H, Bieck PR. Disposition of diazepam and its major metabolite desmethyldiazepam in patients with liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21(4):430-436.
- [9] Wilkinson GR, The effects of liver disease and aging on the disposition of diazepam, chlordiazepoxide, oxazepam and lorazepam in man. Department of Pharmacology, Vanderbilt University, School of Medicine, Nashville p. 56-74.
- [10] Kangas L, Kanto J, Forsstrom J, Lisalo E. Protein binding of diazepam and N-demethyldiazepam in patients with poor renal function. *Clinical Nephrology* 1976; 5:114-118.
- [11] Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Clinical depression of the central nervous system due to diazepam and chlordiazepoxide in relation to cigarette smoking and age. *N Engl J Med* 1973; 288:277-280.

# Flurazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]

## Effectiviteit

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

Een meta-analyse<sup>1</sup> van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit van de benzodiazepine-agonisten diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon zien. Geen enkele data in de meta-analyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten.

Een meta-analyse<sup>2</sup> van 24 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd > 60 jaar) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon de verschillende slaapparameters significant verbeteren.

Een meta-analyse<sup>3</sup> van 100 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (in 21 studies waren ouderen geïnccludeerd) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lorazepam, lormetazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon effectief zijn bij de kortdurende behandeling van chronisch insomnia.

In een dubbelblinde studie van Fillingim<sup>4</sup> werd flurazepam met temazepam bij 75 ouderen voor de indicatie insomnia vergeleken. De effectiviteit van flurazepam en temazepam voor de behandeling van insomnia was vergelijkbaar. Patiënten met temazepam hadden echter significant minder last van sufheid bij het opstaan en sufheid gedurende de dag.

Uit een review van Holm et al.<sup>5</sup> blijkt dat de effectiviteit van flurazepam equivalent is aan zolpidem<sup>6</sup> bij de behandeling van kwetsbare ouderen voor de indicatie slaapstoornissen.

In een studie van Viukari et al.<sup>7</sup> werd flurazepam met fosazepam en nitrazepam bij 17 psychogeriatrische patiënten voor de indicatie slaapstoornissen vergeleken. De effectiviteit van flurazepam, fosazepam en nitrazepam was vergelijkbaar.

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

Een meta-analyse<sup>1</sup> van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit van de benzodiazepine-agonisten diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon zien. Geen enkele data in de meta-analyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten.

Een meta-analyse<sup>3</sup> van 100 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (in 21 studies waren ouderen geïnccludeerd) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lorazepam, lormetazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon effectief zijn bij de kortdurende behandeling van chronisch insomnia.

Een meta-analyse van gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd < 65 jaar) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lorazepam, temazepam en zolpidem de verschillende slaapparameters verbeteren.<sup>8</sup>

## **Flurazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

In een studie van Warburton et al.<sup>9</sup> werd flurazepam vergeleken met temazepam. De effectiviteit van beide middelen was vergelijkbaar. Temazepam veroorzaakte echter significant minder sedatieve resteffecten.

Uit een review van Holm et al.<sup>5</sup> blijkt dat in de algemene populatie de effectiviteit van flurazepam equivalent is aan zolpidem.<sup>10</sup>

### **Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden

### **Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing

## **Veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

De bijwerkingen slaperigheid overdag, vermoeidheid, afvlakking van het gevoel, ataxie, verwardheid, duizeligheid, dubbelzien en spierzwakte zijn voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op. Verder zijn de bijwerkingen maagdarmsstoornissen, slikstoornissen en anterograde amnesie voor de oude kwetsbare patiënt belangrijk. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden.

### **Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?**

- De sedatieve werking van alcohol en andere centraal depressieve stoffen kan worden versterkt.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Ritonavir + gecontraïndiceerde middelen

### **Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

Voorzichtigheid is geboden bij ouderen vanwege een grotere gevoeligheid voor de sedatieve effecten van benzodiazepine-agonisten.

# Flurazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]

## Farmacokinetische beoordeling

### **Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?**

De actieve metabolieten hydroxy-ethylflurazepam en desalkylflurazepam hebben een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 1 uur respectievelijk 40-100 uur. De lange eliminatiehalfwaardetijd geeft een verlengd effect gedurende de volgende dag en bij langdurig gebruik risico op accumulatie.<sup>11</sup> De geadviseerde dosering bij ouderen is 15 mg 's avonds voor het slapengaan.

### **Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Flurazepam wordt gemetaboliseerd tot de actieve metabolieten hydroxy-ethylflurazepam en desalkylflurazepam en wordt met de urine geëlimineerd. De geadviseerde dosering bij lever- en/of nierfunctiestoornissen is 15 mg 's avonds voor het slapengaan. Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosis of het doseerinterval van flurazepam volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk.

### **Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

## Farmacodynamische beoordeling

### **Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Nee

### **Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)**

In het begin van de behandeling treedt vooral sufheid overdag op.

Een studie van Greenblatt et al. laat zien dat bij normale doseringen flurazepam de incidentie van ongewenste sedatie bij ouderen groter is dan in de jonge patiëntenpopulatie.<sup>12</sup>

### **Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan $\alpha$ -receptor)**

Nee

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Flurazepam kan sufheid, ataxie, duizeligheid, spierzwakte en dubbelzien veroorzaken. Het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd.

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Nee

## **Flurazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Nee

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Anterograde amnesie is als bijwerking van flurazepam gemeld en kan enkele uren na inname optreden.

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Flurazepam kan maagdarfstoornissen, slikstoornissen en een opwekking van de eetlust veroorzaken.

## **Ervaring**

### **Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Ja

### **Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

In de NHG standaard ‘slaapproblemen en slaapmiddelen’ worden de kortwerkende benzodiazepine-agonisten temazepam en zolpidem aanbevolen. Indien sedatie of anxiolyse overdag ook wenselijk is gaat de voorkeur uit naar diazepam.

### **Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Flurazepam is sinds 1968 internationaal in de handel. Er is voldoende ervaring met flurazepam opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

Oraal: 's avonds voor het slapengaan

### **Toedieningsvorm**

Tablet

## **Referenties**

- [1] Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000;162(2):225-233.
- [2] Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331(7526):1169.



## **Flurazepam ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']**

- [3] Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, Klassen TP, Witmans M. The efficacy and Safety of Drug Treatments for Chronic Insomnia in Adults: A Meta-analysis of RCT's. *Society of General Internal Medicine* 2007;22:1335-1350.
- [4] Fillingim JM. Double-blind evaluation of temazepam, flurazepam, and placebo in geriatric insomniacs. *Clin Ther* 1982;4(5):369-380.
- [5] Holm KJ, Goa KL. Zolpidem. An Update of its Pharmacology, Therapeutic Efficacy and Tolerability in the Treatment of Insomnia. *Drugs* 2000;59(4):865-889.
- [6] Emeriau JP, Descamps A, Dechelotte P et al. Zolpidem and flunitrazepam: a multicentre trial in elderly hospitalized patients. In: Sauvanet JP et al., editors. Imidazopyridines in sleep disorders. New York: Raven Press. 1988;317-326.
- [7] Viukari M, Linnoila M, Aalto U. Efficacy and side effects of flurazepam, fosazepam, and nitrazepam as sleeping aids in psychogeriatric patients. *Acta psychiat scand* 1978;57:27-35.
- [8] Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, Dew MA, Reynolds CH, Kupfer DJ. Benzodiazepines and Zolpidem for Chronic Insomnia: A Meta-analysis of Treatment of Efficacy. *JAMA* 1997;278(24):2170-2177.
- [9] Warburton DM, Wesnes K. A comparison of temazepam and flurazepam in term of sleep quality and residual changes in activation and performance. *Arzneimittelforschung* 1984;34(11):1601-1604.
- [10] Fleming J, Moldofsky H, Walsh JK, et al. Comparison of the residual effects and efficacy of short term zolpidem, flurazepam and placebo in patients with chronic insomnia. *Clin Drug Invest* 1995; 9:303-313.
- [11] Wortelboer U, Cohrs S, Rodenbeck A, Rütther E. Tolerability of Hypnosedatives in Older Patients. *Drugs Aging* 2002;19(7):529-539.
- [12] Greenblatt DJ, Allen MC, Shader RI. Toxicity of high dose flurazepam in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:355-361.

# **Lorazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

## **Effectiviteit**

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

Een meta-analyse<sup>1</sup> van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit van de benzodiazepine-agonisten diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon zien. Geen enkele data in de meta-analyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten.

Een meta-analyse<sup>2</sup> van 100 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (in 21 studies waren ouderen geïnccludeerd) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lorazepam, lormetazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon effectief zijn bij de kortdurende behandeling van chronisch insomnie.

In een dubbelblinde studie van Linnoila et al.<sup>3</sup> werden lorazepam, oxazepam en temazepam bij 20 psychogeriatrische patiënten voor de indicatie slaapstoornissen vergeleken. Lorazepam, oxazepam en temazepam waren effectief bij de behandeling van slaapstoornissen.

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

Een meta-analyse<sup>1</sup> van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit van de benzodiazepine-agonisten diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon zien. Geen enkele data in de meta-analyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten.

Een meta-analyse<sup>2</sup> van 100 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lorazepam, lormetazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon effectief zijn bij de kortdurende behandeling van chronisch insomnie.

Een meta-analyse<sup>4</sup> van gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd < 65 jaar) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lorazepam, temazepam en zolpidem de verschillende slaapparameters verbeteren.

In een dubbelblinde studie van McClure et al.<sup>5</sup> werden lorazepam en flurazepam bij acht patiënten met slaapstoornissen vergeleken. Lorazepam en flurazepam waren effectief bij de behandeling van slaapstoornissen.

### **Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden

### **Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing

# **Lorazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

## **Veiligheid**

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Van de meest voorkomende (1-10%) bijwerkingen zijn slaperigheid overdag, duizeligheid, spierzwakte, ataxie voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de soms voorkomende (0,1-1%) bijwerkingen zijn verwardheid, vermoeidheid, verminderde alertheid, visusstoornissen, veranderde eetlust, misselijkheid en maagdarfstoornissen het meest van belang. Zelden (<0,1%) wordt anterograde amnesie en een verminderd geheugen als bijwerking waargenomen. Eventuele bijwerkingen worden vaak in het begin van de behandeling waargenomen. Ze worden in het algemeen minder ernstig of verdwijnen bij voortzetting van de behandeling of verlaging van de dosis. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden.

**Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?**

- De sedatieve werking van alcohol en andere centraal depressieve stoffen kan worden versterkt.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Geen

**Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

Voorzichtigheid is geboden bij ouderen vanwege een grotere gevoeligheid voor de sedatieve effecten van benzodiazepine-agonisten.

## **Farmacokinetische beoordeling**

**Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?**

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 12-16 uur.

Diverse studies laten zien dat de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen niet significant verschilt ten opzichte van de jonge patiëntenpopulatie.<sup>6-8</sup> Echter, vanwege de verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen bij ouderen wordt geadviseerd om bij ouderen de dosering te halveren.

**Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Lorazepam wordt in de lever geconjugeerd tot het inactieve glucuronide, 70-75% van de dosis wordt in de vorm van glucuronide uitgescheiden met de urine.

## **Lorazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

Een studie van Wilkinson<sup>8</sup> laat zien dat bij patiënten met acute virale hepatitis de farmacokinetische eigenschappen van lorazepam niet significant werden veranderd. Bij patiënten met alcoholische levercirrose werd een 50% toename van de eliminatiehalfwaardetijd gevonden. Vanwege de verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen wordt geadviseerd om bij leverfunctiestoornissen de dosering te halveren. Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosis of het doseerinterval van lorazepam volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk.

**Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

### **Farmacodynamische beoordeling**

**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)**

In het begin van de behandeling treedt vaak (1-10%) sufheid overdag op.

**Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan  $\alpha$ -receptor)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Lorazepam kan vaak (1-10%) sufheid, ataxie, duizeligheid, spierzwakte en dubbelzien veroorzaken. Het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd.

**Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Zelden (<0,01%) wordt hypotensie gemeld.

**Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Anterograde amnesie is als bijwerking van lorazepam gemeld.

**Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Soms (0,1-1%) treedt een veranderde eetlust en misselijkheid op.

# Lorazepam ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

## Ervaring

**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Ja

**Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

In de NHG standaard 'slaapproblemen en slaapmiddelen' worden de kortwerkende benzodiazepine-agonisten temazepam en zolpidem aanbevolen. Indien sedatie of anxiolyse overdag ook wenselijk is gaat de voorkeur uit naar diazepam.

**Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Lorazepam is sinds 1971 internationaal in de handel. Er is voldoende ervaring met lorazepam opgedaan.

## Gebruiksgemak

**Doseringsfrequentie**

Oraal: 's avonds voor het slapengaan

**Toedieningsvorm**

Tablet

Injectievloeistof

## Referenties

- [1] Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000;162(2):225-233.
- [2] Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, Klassen TP, Witmans M. The efficacy and Safety of Drug Treatments for Chronic Insomnia in Adults: A Meta-analysis of RCT's. *Society of General Internal Medicine* 2007;22:1335-1350.
- [3] Linnoila M, Viukari M, Lamminsivu U, Auvinen J. Efficacy and Side Effects of Lorazepam, Oxazepam, and Temazepam as Sleeping Aids in Psychogeriatric Inpatients. *Int Pharmacopsychiat* 1980; 15:129-135.
- [4] Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, Dew MA, Reynolds CH, Kupfer DJ. Benzodiazepines and Zolpidem for Chronic Insomnia: A Meta-analysis of Treatment of Efficacy. *JAMA* 1997;278(24):2170-2177.
- [5] McClure DJ, Walsh J, Chang H, Olah A, Wilson R, Pecknold JC. Comparison of lorazepam and flurazepam as hypnotic agents in chronic insomniacs. *J Clin Pharmacol* 1988; 28(1): 52-63.

## **Lorazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

- [6] Greenblatt DJ, Allen MD, Locniskar A, Harmatz JS, Shader RI. Lorazepam kinetics in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26(1):103-113.
- [7] Kraus JW, Desmond PV, Marshall JP, Johnson RF, Schenker S. Effects of aging and liver disease on disposition of lorazepam. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1978; 24:411-419.
- [8] Wilkinson GR. The effects of liver disease and aging on the disposition of diazepam, chlordiazepoxide, oxazepam and lorazepam in man. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1978; 274:56-74.

# **Lormetazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

## **Effectiviteit**

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

Een meta-analyse<sup>1</sup> van 24 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd > 60 jaar) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon de verschillende slaapparameters significant verbeteren.

Een meta-analyse<sup>2</sup> van 100 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (in 21 studies waren ouderen geïnccludeerd) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lorazepam, lormetazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon effectief zijn bij de kortdurende behandeling van chronisch insomnie.

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

Een meta-analyse<sup>2</sup> van 100 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (in 21 studies waren ouderen geïnccludeerd) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lorazepam, lormetazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon effectief zijn bij de kortdurende behandeling van chronisch insomnie.

### **Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden

### **Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing

## **Veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

De bijwerkingen slaperigheid overdag, vermoeidheid, afvlakking van het gevoel, ataxie, verwardheid, duizeligheid, dubbelzien en spierzwakte zijn voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op. Verder zijn de bijwerkingen maagdarmsstoornissen, slikstoornissen en anterograde amnesie voor de oude kwetsbare patiënt belangrijk. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden.

## **Lormetazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

**Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico’s opleveren?**

- De sedatieve werking van alcohol en andere centraal depressieve stoffen kan worden versterkt.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Geen

**Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

Voorzichtigheid is geboden bij ouderen vanwege een grotere gevoeligheid voor de sedatieve effecten van benzodiazepine-agonisten.

### **Farmacokinetische beoordeling**

**Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?**

De eliminatiehalfwaardetijd van lormetazepam bedraagt ongeveer 10 uur.

De geadviseerde dosering bij ouderen is aanvankelijk 0,5 mg en maximaal 1 mg lormetazepam.

**Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Lormetazepam wordt in de lever vrijwel volledig geconjugeerd tot inactief glucuronide dat met de urine wordt uitgescheiden.

De geadviseerde dosering leverfunctiestoornissen is aanvankelijk 0,5 mg en maximaal 1 mg lormetazepam. Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosis of het doseerinterval van lormetazepam volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk.

**Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

### **Farmacodynamische beoordeling**

**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)**

In het begin van de behandeling treedt vooral sufheid overdag op.

**Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan  $\alpha$ -receptor)**

Nee



## **Lormetazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

**Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Lormetazepam kan sufheid, ataxie, duizeligheid, spierzwakte en dubbelzien veroorzaken. Het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd.

**Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Anterograde amnesie is als bijwerking van lormetazepam gemeld.

**Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Lormetazepam kan maagdarfstoornissen, slikstoornissen en een opwekking van de eetlust veroorzaken.

## **Ervaring**

**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Ja

**Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

In de NHG standaard ‘slaapproblemen en slaapmiddelen’ worden de kortwerkende benzodiazepine-agonisten temazepam en zolpidem aanbevolen. Indien sedatie of anxiolyse overdag ook wenselijk is gaat de voorkeur uit naar diazepam.

**Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Lormetazepam is sinds 1980 internationaal in de handel. Er is voldoende ervaring met lormetazepam opgedaan.

# **Lormetazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

Oraal: 's avonds voor het slapengaan

### **Toedieningsvorm**

Tablet

## **Referenties**

- [1] Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331(7526):1169.
- [2] Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, Klassen TP, Witmans M. The efficacy and Safety of Drug Treatments for Chronic Insomnia in Adults: A Meta-analysis of RCT's. *Society of General Internal Medicine* 2007;22:1335-1350.

### **Effectiviteit**

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

Een meta-analyse<sup>1</sup> van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit van de benzodiazepine-agonisten diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon zien. Geen enkele data in de meta-analyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten.

Een meta-analyse<sup>2</sup> van 24 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd > 60 jaar) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon de verschillende slaapparameters significant verbeteren.

In een studie van Beck et al.<sup>3</sup> werden verschillende doseringen midazolam vergeleken met placebo. Bij de 47 geïncludeerde geriatrische patiënten met insomnia was midazolam in vergelijking met placebo effectief in het verkorten van de inslaaptijd en het verlengen van de totale slaapduur. De minimale effectieve dosis was 7,5 mg. De maximaal getolereerde dosering varieerde tussen de 15 en 52,5 mg.

In een dubbelblinde studie van Loew et al.<sup>4</sup> (leeftijd 69-96 jaar) werd midazolam vergeleken met oxazepam. Beide middelen waren effectief in het verlengen van de totale slaapduur, het verminderen van het aantal keer wakker worden en het verhogen van de slaapkwaliteit.

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

Een meta-analyse<sup>1</sup> van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit van de benzodiazepine-agonisten diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon zien. Geen enkele data in de meta-analyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten.

In een studie van Allen et al. werd midazolam bij 157 patiënten vergeleken met temazepam voor de indicatie insomnia. Zowel midazolam en temazepam waren veilig en effectief bij de behandeling van insomnia.<sup>5</sup>

In een dubbelblinde studie van Lorizio et al. werd oraal midazolam bij 82 patiënten met insomnia vergeleken met lorazepam. Midazolam bleek significant effectiever in het verkorten van de inslaaptijd en het verlengen van de slaapduur.<sup>6</sup>

In een studie van Feldmeier et al. werd midazolam bij 50 patiënten (leeftijd 21-74 jaar) vergeleken met oxazepam en placebo. In vergelijking met placebo waren zowel midazolam als oxazepam effectief in het verkorten van de inslaaptijd, het verminderen van het aantal keer wakker worden en het verbeteren van de slaapkwaliteit.<sup>7</sup>

#### **Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden

## **Midazolam** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]

**Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing

### **Veiligheid**

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

De bijwerkingen slaperigheid de overdag, vermoeidheid, afvlakking van het gevoel, ataxie, verwardheid, duizeligheid, dubbelzien en spierzwakte zijn voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op. Verder zijn de bijwerkingen maagdarmsstoornissen, slikstoornissen en anterograde amnesie voor de oude kwetsbare patiënt belangrijk. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden.

**Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?**

- De sedatieve werking van alcohol en andere centraal depressieve stoffen kan worden versterkt.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Midazolam/ alprazolam + proteaseremmers
- Midazolam/ alprazolam + enzyminductoren
- Midazolam/ alprazolam + CYP3A4 remmers

**Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

Voorzichtigheid is geboden bij ouderen vanwege een grotere gevoeligheid voor de sedatieve effecten van benzodiazepine-agonisten.

### **Farmacokinetische beoordeling**

**Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?**

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt na orale toediening 2-3,5 uur. Na intraveneuze toediening bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd bij volwassenen 1,5-2,5 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de actieve 1-hydroxymethylmetaboliet bedraagt 50-60 minuten.

In een studie van Klotz et al.<sup>8</sup> werden geen verschillen in farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van intraveneus midazolam tussen jongeren en ouderen gevonden. De sedatieve effecten van midazolam waren meer aanwezig bij de oude patiëntenpopulatie vanwege een verhoogde gevoeligheid voor midazolam. Om mogelijke toxische effecten van midazolam te minimaliseren adviseren Klotz et al. de dosering tenminste te halveren.<sup>8</sup>

De geadviseerde dosering bij ouderen en leverfunctiestoornissen is 7,5 mg. Eventueel dient de dosering verder verlaagd te worden.

## **Midazolam    ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']**

### **Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Midazolam wordt door CYP3A4 gemetaboliseerd en voor een groot deel (60-80%) omgezet tot de actieve metaboliet 1-hydroxymethylmidazolam en voor een klein gedeelte tot de actieve metaboliet 4-hydroxymidazolam. Ongeveer 50-70% van de dosis wordt in de vorm van 1-hydroxymethylmidazolam (al dan niet geglucuronideerd) uitgescheiden met de urine.

Volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP accumuleert bij verminderde nierfunctie het farmacologisch actieve metaboliet 1-hydroxymethylmidazolam. Hierdoor is het risico op bijwerkingen verhoogd. Midazolam wordt altijd gedoseerd op geleide van effect en bijwerkingen. Dit is bij een verminderde nierfunctie niet anders. Het wetenschappelijk instituut van de KNMP adviseert alert te zijn op accumulatie van de actieve glucuronidemetaboliet waardoor een lagere dosering noodzakelijk kan zijn. Geadviseerd wordt om bij langdurig gebruik eventueel spiegels te bepalen.

### **Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

### **Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Nee

### **Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)**

In het begin van de behandeling treedt vooral sufheid overdag op.

### **Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan $\alpha$ -receptor)**

Nee

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Midazolam kan sufheid, ataxie, duizeligheid, spierzwakte en dubbelzien veroorzaken. Het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd.

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Nee

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Nee

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Anterograde amnesie is als bijwerking van midazolam gemeld.

## **Midazolam** ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

**Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Midazolam kan maagdarfstoornissen en een opwekking van de eetlust veroorzaken.

### **Ervaring**

**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Ja

**Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

In de NHG standaard 'slaapproblemen en slaapmiddelen' worden de kortwerkende benzodiazepine-agonisten temazepam en zolpidem aanbevolen. Indien sedatie of anxiolyse overdag ook wenselijk is gaat de voorkeur uit naar diazepam.

**Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Midazolam is sinds 1982 internationaal in de handel. Er is voldoende ervaring met midazolam opgedaan.

### **Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie**

Oraal: 's avonds voor het slapengaan

**Toedieningsvorm**

Tablet

Injectievloeistof

### **Referenties**

- [1] Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000;162(2):225-233.
- [2] Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331(7526):1169.
- [3] Beck H, Salom M, Holzer J. Midazolam dosage studies in institutionalized geriatric patients. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16 suppl 1:133S-137S.
- [4] Loew F, Pawlak C, Benaroyo L, Junod JP. Comparison of midazolam and oxazepam as hypnotics in elderly hospitalized patients. A double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung* 1988;38(4):563-567.

## **Midazolam    [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

- [5]    Allen RP, Mendels J, Nevins DB, Chernik DA, Hoddes E. Efficacy without tolerance or rebound insomnia for midazolam and temazepam after use for one or three months. *J Clin Pharmacol* 1987;27(10):768-775.
- [6]    Lorizio A, Salsa F. The effectiveness of oral midazolam as a hypnotic compared with lorazepam. *Pharmatherapeutica* 1986;4(7):463-471.
- [7]    Feldmeier C, Kapp W. Comparative clinical studies with midazolam, oxazepam and placebo. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16 suppl 1:151S-155S.
- [8]    Klotz U. Effect of age on pharmacokinetics and pharmacodynamics in man *Int J Clin Pharm and Ther* 1998;36(11):581-585.

## **Nitrazepam ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']**

### **Effectiviteit**

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

Een meta-analyse<sup>1</sup> van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit van de benzodiazepine-agonisten diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon zien. Geen enkele data in de meta-analyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten.

Een meta-analyse<sup>2</sup> van 24 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd > 60 jaar) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon de verschillende slaapparameters significant verbeteren.

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie werden nitrazepam en zopiclon bij 74 geriatrische patiënten met chronisch insomnia vergeleken. Nitrazepam en zopiclon waren beiden effectiever dan placebo.<sup>3</sup>

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie werden flunitrazepam en nitrazepam in 37 psychogeriatrische patiënten vergeleken. Nitrazepam en flunitrazepam waren beiden effectiever dan placebo.<sup>4</sup>

In een studie van Viukari et al. werden flurazepam en nitrazepam in 17 psychogeriatrische patiënten vergeleken. Flurazepam en nitrazepam waren even effectief bij de behandeling van slapeloosheid, maar nitrazepam had significant meer bijwerkingen op mentale en motorische prestaties in vergelijking met flurazepam.<sup>5</sup>

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

Een meta-analyse<sup>1</sup> van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit van de benzodiazepine-agonisten diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon zien. Geen enkele data in de meta-analyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten.

Diverse studies waarin nitrazepam met zopiclon, oxazepam en placebo wordt vergeleken tonen geen significant verschil aan bij de behandeling van slaapproblemen.<sup>6-9</sup>

#### **Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden

#### **Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing



# **Nitrazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

## **Veiligheid**

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

De bijwerkingen slaperigheid overdag, vermoeidheid, afvlakking van het gevoel, ataxie, verwardheid, duizeligheid, dubbelzien en spierzwakte zijn voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op. Verder zijn de bijwerkingen maagdarmstoornissen, slikstoornissen en anterograde amnesie voor de oude kwetsbare patiënt belangrijk. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden.

**Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?**

- De sedatieve werking van alcohol en andere centraal depressieve stoffen kan worden versterkt.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Geen

**Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

Voorzichtigheid is geboden bij ouderen vanwege een grotere gevoeligheid voor de sedatieve effecten van benzodiazepine-agonisten.

## **Farmacokinetische beoordeling**

**Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?**

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van nitrazepam bedraagt 30 uur. In een studie van Jochemsen et al.<sup>10</sup> werd geen significante verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd gevonden bij ouderen en patiënten met alcoholische levercirrose.

De geadviseerde dosering bij ouderen en bij leverfunctiestoornissen is 2,5-5 mg.

**Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Nitrazepam wordt in de lever vrijwel volledig gemetaboliseerd. De belangrijkste metaboliet is het inactieve 7-acetomidonitrazepam.

Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassing van de dosis of het doseerinterval van nitrazepam volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk.

**Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

## **Nitrazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

### **Farmacodynamische beoordeling**

**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)**

In het begin van de behandeling treedt vooral sufheid overdag op.

Een studie van Greenblatt et al. laat zien dat bij normale doseringen nitrazepam de incidentie van ongewenste sedatie bij ouderen groter is dan in de jonge patiëntenpopulatie.<sup>11</sup>

**Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan  $\alpha$ -receptor)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Nitrazepam kan sufheid, ataxie, duizeligheid, spierzwakte en dubbelzien veroorzaken. Het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd.

**Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Anterograde amnesie is als bijwerking van nitrazepam gemeld.

**Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Nitrazepam kan maagdarfstormissen, slikstomissen en een opwekking van de eetlust veroorzaken.

### **Ervaring**

**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Ja

## **Nitrazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

### **Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

In de NHG standaard ‘slaapproblemen en slaapmiddelen’ worden de kortwerkende benzodiazepine-agonisten temazepam en zolpidem aanbevolen. Indien sedatie of anxiolyse overdag ook wenselijk is gaat de voorkeur uit naar diazepam.

### **Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Nitrazepam is sinds 1965 internationaal in de handel. Er is voldoende ervaring met nitrazepam opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

Oraal: 's avonds voor het slapengaan

### **Toedieningsvorm**

Tablet

## **Referenties**

- [1] Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000;162(2):225-233.
- [2] Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331(7526):1169.
- [3] Klimm HD, Dreyfus JF, Delmotte M. Zopiclone versus nitrazepam: a double-blind comparative study of efficacy and tolerance in elderly patients with chronic insomnia. *Sleep* 1987; 10 suppl 1:73-78.
- [4] Viukari M, Jaatinen P, Kylmämaa T. Flunitrazepam and nitrazepam as hypnotics in psychogeriatric inpatients. *Clin Ther* 1983;5(6):662-670.
- [5] Viukari M, Linnoila M, Aalto U. Efficacy and side effects of flurazepam, fosazepam, and nitrazepam as sleeping aids in psychogeriatric patients. *Acta Psychiatr Scand* 1978;57(1): 27-35.
- [6] Tamminen T, Hansen PP. Chronic administration of zopiclone and nitrazepam in the treatment of insomnia. *Sleep* 1987; 10 suppl 1: 63-72.
- [7] Anderson AA. Zopiclone and nitrazepam: a multicenter placebo controlled comparative study of efficacy and tolerance in insomniac patients in general practice. *Sleep* 1987; 10 Suppl 10: 54-62.
- [8] Agnoli A, Manna V, Martucci N. Double-blind study on the hypnotic and antianxiety effects of zopiclone compared with nitrazepam in the treatment of insomnia. *Int J Clin Pharmacol Res* 1989;9(4):277-281.

## **Nitrazepam    [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

- [9]     Götestam KG, Oppöyen F, Berntzen D. Treatment of insomnia with two benzodiazepines: a double-blind crossover study. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41(2):137-140.
- [10]    Jochemsen R, Van Beusekom BR, Spoelstra P, Janssens AR, Breimer DD. Effect of age and liver cirrhosis on the pharmacokinetics of nitrazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15(3):295-302.
- [11]    Greenblatt DJ, Allen MD. Toxicity of nitrazepam in the elderly: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Br J Clin Pharmacol* 1978;5:407-413.

# Oxazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]

## Effectiviteit

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

In een dubbelblinde studie van Linnoila et al. werden oxazepam, lorazepam en temazepam bij 20 psychogeriatrische patiënten voor de indicatie slaapstoornissen vergeleken. Zowel oxazepam, lorazepam als temazepam waren effectief voor de behandeling van slaapstoornissen.<sup>1</sup>

In een dubbelblinde studie van Loew et al. werd oxazepam vergeleken met midazolam. Beide middelen waren effectief in het verlengen van de totale slaapduur, het verminderen van het aantal keer wakker worden en het verhogen van de slaapkwaliteit.<sup>2</sup>

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

In een studie van Feldmeier et al. werd oxazepam bij 50 patiënten (leeftijd 21-74 jaar) vergeleken met midazolam en placebo. In vergelijking met placebo waren zowel oxazepam als midazolam effectief in het verkorten van de inslaaptijd, het verminderen van het aantal keer wakker worden en het verbeteren van de slaapkwaliteit.<sup>3</sup>

In een studie van Göttestam et al. werd oxazepam bij 28 patiënten vergeleken met nitrazepam en placebo. Zowel oxazepam als nitrazepam bleken effectief in het induceren van slaap en het verbeteren van de slaapkwaliteit.<sup>4</sup>

### **Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden

### **Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing

## Veiligheid

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

De bijwerkingen slaperigheid overdag, vermoeidheid, afvlakking van het gevoel, ataxie, verwardheid, duizeligheid, dubbelzien en spierzwakte zijn voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op. Verder zijn de bijwerkingen maagdarfstoornissen, slikstoornissen en anterograde amnesie voor de oude kwetsbare patiënt belangrijk. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwindingsaanval optreden.

## **Oxazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

**Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?**

- De sedatieve werking van alcohol en andere centraal depressieve stoffen kan worden versterkt.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Geen

**Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

Voorzichtigheid is geboden bij ouderen vanwege een grotere gevoeligheid voor de sedatieve effecten van benzodiazepine-agonisten.

## **Farmacokinetische beoordeling**

**Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?**

De plasmahalfwaardetijd van oxazepam bedraagt ongeveer 10 uur. Diverse studies tonen aan dat de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen is verlengd.<sup>5,6</sup>

Geadviseerd wordt om bij ouderen en leverfunctiestoornissen de dosering te halveren.

**Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Oxazepam wordt geglucuronideerd tot een inactieve metaboliet.

Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassing van de dosis of het doseerinterval van oxazepam volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk.

**Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)**

In het begin van de behandeling treedt vooral sufheid overdag op.

**Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan  $\alpha$ -receptor)**

Nee

## **Oxazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

**Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Oxazepam kan sufheid, ataxie, duizeligheid, spierzwakte en dubbelzien veroorzaken. Het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd.

**Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Anterograde amnesie is als bijwerking van oxazepam gemeld.

**Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Oxazepam kan maagdarfstoornissen, slikstoornissen en een opwekking van de eetlust veroorzaken.

## **Ervaring**

**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Ja

**Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

In de NHG standaard ‘slaapproblemen en slaapmiddelen’ worden de kortwerkende benzodiazepine-agonisten temazepam en zolpidem aanbevolen. Indien sedatie of anxiolyse overdag ook wenselijk is gaat de voorkeur uit naar diazepam.

**Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Oxazepam is sinds 1948 internationaal in de handel. Er is voldoende ervaring met oxazepam opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie**

Oraal: ten minste 1 uur voor het slapengaan

**Toedieningsvorm**

Tablet

## Oxazepam ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

### Referenties

- [1] Linnoila M, Viukari M, Lamminsivu U, Auvinen J. Efficacy and Side Effects of Lorazepam, Oxazepam, and Temazepam as Sleeping Aids in Psychogeriatric Inpatients. *Int Pharmacopsychiat* 1980; 15:129-135.
- [2] Loew F, Pawlak C, Benaroyo L, Junod JP. Comparison of midazolam and oxazepam as hypnotics in elderly hospitalized patients. A double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung* 1988;38(4):563-567.
- [3] Feldmeier C, Kapp W. Comparative clinical studies with midazolam, oxazepam and placebo. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16 suppl 1:151S-155S.
- [4] Göttestam KG, Oppöyen F, Berntzen D. Treatment of insomnia with two benzodiazepines: a double-blind crossover study. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41(2):137-140.
- [5] Dreyfuss D, Shader RI, Harmatz JS, Greenblatt DJ. Kinetics and dynamics of single doses of oxazepam in the elderly: implications of absorption rate. *J Clin Psychiatry* 1986;47(10): 511-514.
- [6] Sonne J, Loft S, Døssing M, Boesgaard S, Andreasen F. Single dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxazepam in very elderly institutionalised subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31(6):719-722.



# Temazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]

## Effectiviteit

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

Een meta-analyse<sup>1</sup> van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit van de benzodiazepine-agonisten diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon zien. Geen enkele data in de meta-analyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten.

Een meta-analyse<sup>2</sup> van 24 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd > 60 jaar) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon de verschillende slaapparameters significant verbeteren.

Een meta-analyse<sup>3</sup> van 100 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (in 21 studies waren ouderen geïnccludeerd) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lorazepam, lormetazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon effectief zijn bij de kortdurende behandeling van chronisch insomnia.

Uit een review van Holm et al.<sup>4</sup> blijkt de effectiviteit van temazepam equivalent aan de effectiviteit van zolpidem.<sup>5</sup>

In een dubbelblinde studie van Linnoila et al. werden temazepam, oxazepam en lorazepam bij 20 psychogeriatrische patiënten voor de indicatie slaapstoornissen vergeleken. Zowel temazepam, oxazepam als lorazepam waren effectief voor de behandeling van slaapstoornissen.<sup>6</sup>

In een dubbelblinde studie van Fillingim<sup>7</sup> werd temazepam bij 75 ouderen met flurazepam vergeleken voor de indicatie slaapstoornissen. De effectiviteit van temazepam en flurazepam voor de behandeling van insomnia was vergelijkbaar. Patiënten met temazepam hadden echter significant minder last van sufheid bij het opstaan en sufheid gedurende de dag.

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

Een meta-analyse<sup>1</sup> van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit van de benzodiazepine-agonisten diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon zien. Geen enkele data in de meta-analyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten.

Een meta-analyse<sup>3</sup> van 100 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (in 21 studies waren ouderen geïnccludeerd) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lorazepam, lormetazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon effectief zijn bij de kortdurende behandeling van chronisch insomnia.

Een meta-analyse van gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd < 65 jaar) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lorazepam, temazepam en zolpidem de verschillende slaapparameters verbeteren.<sup>8</sup>

In een studie van Kerkhof et al. Waren de effecten van zolpidem in vergelijking met temazepam op de parameters slaapkwaliteit en inslaaptijd significant beter.<sup>9</sup>

## **Temazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

In een meta-analyse van Dündar et al.<sup>10</sup> werd zopiclon in twee studies vergeleken met temazepam. Er werd geen significant verschil in effectiviteit tussen beide geneesmiddelen gevonden.

In een studie van Allen et al. werd temazepam bij 157 patiënten vergeleken met midazolam voor de indicatie insomnie.<sup>11</sup> Zowel temazepam als midazolam waren veilig en effectief bij de behandeling van insomnie.

In een studie van Warburton et al. werd flurazepam vergeleken met temazepam. De effectiviteit van beide middelen was vergelijkbaar, maar temazepam veroorzaakte significant minder sedatieve resteffecten.<sup>12</sup>

### **Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden

### **Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing

## **Veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

De bijwerkingen slaperigheid overdag, vermoeidheid, afvlakking van het gevoel, ataxie, verwardheid, duizeligheid, dubbelzien en spierzwakte zijn voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op. Verder zijn de bijwerkingen maagdarfstoornissen en anterograde amnesie voor de oude kwetsbare patiënt belangrijk. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden.

In een studie van Morin et al. werd temazepam vergeleken met placebo en geconcludeerd dat temazepam voor de oude patiënt een veilig hypnoticum is. De incidentie van bijwerkingen was in de laatstgenoemde studie laag en de ernst mild.<sup>13</sup>

### **Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?**

- De sedatieve werking van alcohol en andere centraal depressieve stoffen kan worden versterkt.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Geen

### **Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

Voorzichtigheid is geboden bij ouderen vanwege een grotere gevoeligheid voor de sedatieve effecten van benzodiazepine-agonisten

# Temazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]

## **Farmacokinetische beoordeling**

### **Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?**

De eliminatiehalfwaardetijd van temazepam bedraagt 7-11 uur.

In een studie van Smith et al.<sup>14</sup> werd bij mannen geen significant verschil in de farmacokinetische eigenschappen van temazepam tussen jongeren en ouderen gevonden. Bij oude vrouwen daarentegen was de eliminatiehalfwaardetijd van temazepam significant verlengd.

In een studie van Divoll et al. werden bij oude vrouwen eliminatiehalfwaardetijden variërend tussen de 8,9 en 37,9 uur gevonden.<sup>15</sup> In laatstgenoemde studie waren de eliminatiehalfwaardetijden bij jonge vrouwen ook verlengd en werd geconcludeerd dat leeftijd de eliminatiehalfwaardetijd van temazepam niet beïnvloed.

In een studie van Cook varieerde de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen tussen de 15 en 30 uur.<sup>16</sup> Bij chronische toediening kan een verlengde eliminatiehalfwaardetijd resulteren in accumulatie en sedatieve resteffecten de volgende dag.

De geadviseerde dosering bij ouderen is aanvankelijk 10 mg en kan bij uitzondering verhoogd worden tot 20 mg.

### **Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

De belangrijkste metaboliet van temazepam is het inactieve glucuronide, dat via de urine wordt uitgescheiden. Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassing van de dosis of het doseerinterval van temazepam volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk.

### **Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

### **Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Nee

### **Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)**

In het begin van de behandeling treedt vooral sufheid overdag op.

### **Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan $\alpha$ -receptor)**

Nee

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Temazepam kan sufheid, ataxie, duizeligheid, spierzwakte en dubbelzien veroorzaken. Het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd.

## **Temazepam ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']**

**Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Anterograde amnesie is als bijwerking van temazepam gemeld.

**Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Temazepam kan maagdarfstoornissen en een opwekking van de eetlust veroorzaken

### **Ervaring**

**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Ja

**Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

In de NHG standaard 'slaapproblemen en slaapmiddelen' worden de kortwerkende benzodiazepine-agonisten temazepam en zolpidem aanbevolen. Indien sedatie of anxiolyse overdag ook wenselijk is gaat de voorkeur uit naar diazepam.

**Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Temazepam is sinds 1969 internationaal in de handel. Er is voldoende ervaring met temazepam opgedaan.

### **Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie**

Oraal: 's avonds voor het slapengaan

**Toedieningsvorm**

Capsule

Tablet

## Temazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]

### Referenties

- [1] Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000;162(2):225-233.
- [2] Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331(7526):1169.
- [3] Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, Klassen TP, Witmans M. The efficacy and Safety of Drug Treatments for Chronic Insomnia in Adults: A Meta-analysis of RCT's. *Society of General Internal Medicine* 2007;22:1335-1350.
- [4] Holm KJ, Goa KL. Zolpidem. An Update of its Pharmacology, Therapeutic Efficacy and Tolerability in the Treatment of Insomnia. *Drugs* 2000;59(4):865-889.
- [5] Leppik IE, Roth-Schechter GB, Gray GQ et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of zolpidem, triazolam, and temazepam in elderly patients with insomnia. *Drug Dev Res* 1997;40:230-238.
- [6] Linnoila M, Viukari M, Lamminsivu U, Auvinen J. Efficacy and Side Effects of Lorazepam, Oxazepam, and Temazepam as Sleeping Aids in Psychogeriatric Inpatients. *Int Pharmacopsychiat* 1980;15:129-135.
- [7] Fillingim JM. Double-blind evaluation of temazepam, flurazepam, and placebo in geriatric insomniacs. *Clin Ther* 1982;4(5):369-380.
- [8] Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, Dew MA, Reynolds CH, Kupfer DJ. Benzodiazepines and Zolpidem for Chronic Insomnia: A Meta-analysis of Treatment of Efficacy. *JAMA* 1997;278(24):2170-2177.
- [9] Kerkhof GA, van Vianen BG, Kamphuisen HAC et al. A comparison of zolpidem and temazepam in psychophysiological insomniacs. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6 suppl 4:155-156.
- [10] Dündar Y, Dodd S, Strobl J, Boland A, Dickson R, Walley T. Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Human Psychopharmacology* 2004;19:305-322.
- [11] Allen RP, Mendels J, Nevins DB, Chernik DA, Hoddes E. Efficacy without tolerance or rebound insomnia for midazolam and temazepam after use for one or three months. *J Clin Pharmacol* 1987;27(10):768-775.
- [12] Warburton DM, Wesnes K. A comparison of temazepam and flurazepam in term of sleep quality and residual changes in activation and performance. *Arzneimittelforschung* 1984;34(11):1601-1604.
- [13] Morin CM, Bastien CH, Brink D, Brown TR. Adverse effects of temazepam in older adults with chronic insomnia. *Hum Psychopharmacol* 2003;18(1):75-82.
- [14] Smith RB, Divoll M, Gillespie WR, Greenblatt DJ. Effect of Subject Age and Gender on the Pharmacokinetics of Oral Triazolam and Temazepam. *J Clin Psychopharm* 1983;3(3):172-176.

## **Temazepam ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']**

- [15] Divoll M, Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Effect of age and gender on the disposition of temazepam. *J Pharmacol Sci* 1981;70:1104-1107.
- [16] Cook P. Change in benzodiazepine drug activity with aging. In: Exton-Smith AN, ed. Current trends in therapeutics in the elderly. Oxford: Medical Education Ltd 1980:23-32.

## **Zolpidem [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

### **Effectiviteit**

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

Een meta-analyse<sup>1</sup> van 24 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd > 60 jaar) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon de verschillende slaapparameters significant verbeteren.

Een meta-analyse<sup>2</sup> van 100 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (in 21 studies waren ouderen geïnccludeerd) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lorazepam, lormetazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon effectief zijn bij de kortdurende behandeling van chronisch insomnia.

Uit een review van Holm et al.<sup>3</sup> blijkt dat de effectiviteit van zolpidem equivalent is aan de benzodiazepine-agonisten flunitrazepam<sup>4</sup>, temazepam<sup>5</sup> en triazolam<sup>5,6</sup> bij de behandeling van kwetsbare ouderen.

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

Een meta-analyse<sup>2</sup> van 100 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lorazepam, lormetazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon effectief zijn bij de kortdurende behandeling van chronisch insomnia.

Uit een review van Holm et al.<sup>3</sup> blijkt dat in de algemene populatie de effectiviteit van zolpidem equivalent is aan de benzodiazepine-agonisten flurazepam<sup>7</sup>, flunitrazepam<sup>8</sup>, triazolam<sup>9-11</sup> en nitrazepam<sup>12</sup>. In vergelijking met temazepam had zolpidem significant betere effecten op de parameters slaapkwaliteit en inslaaptijd.<sup>13</sup>

Een meta-analyse van gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd < 65 jaar) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lorazepam, temazepam en zolpidem de verschillende slaapparameters verbeteren.<sup>14</sup>

#### **Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden

#### **Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing

## Veiligheid

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Van de meest voorkomende (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid overdag, afvlakking van het gevoel, verminderde waakzaamheid, verwarring, vermoeidheid, dubbelzien, spierzwakte en ataxie voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de soms voorkomende (0,1-1%) bijwerkingen zijn maagdarmstoornissen, anterograde amnesie en paradoxale reacties zoals acute opwinding bij de kwetsbare oude patiënt van belang.

**Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?**

- De sedatieve werking van alcohol en andere centraal depressieve stoffen kan worden versterkt.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Geen

**Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

Voorzichtigheid is geboden bij ouderen vanwege een grotere gevoeligheid voor de sedatieve effecten van benzodiazepine-agonisten.

## Farmacokinetische beoordeling

**Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?**

De plasmahalfwaardetijd bedraagt ongeveer 2,5 uur. Bij ouderen blijken plasmaconcentraties ongeveer 50% hoger te liggen zonder een significante verandering in halfwaardetijd.

In een studie van Darcourt et al. bleek na herhaaldelijke toediening bij ouderen geen accumulatie op te treden.<sup>15</sup> Bij ouderen wordt geadviseerd met een dosering van 5 mg te starten en bij uitzondering te verhogen tot 10 mg.

Uit een review van Holm et al.<sup>3</sup> bleek de eliminatiehalfwaardetijd van zolpidem bij patiënten met levercirrose verlengd. Geadviseerd wordt om bij leverfunctiestoornissen met een dosering van 5 mg te starten en bij uitzondering te verhogen tot 10 mg. Bij ouderen met leverfunctiestoornissen wordt extra voorzichtigheid geadviseerd.

**Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Zolpidem wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en in de vorm van inactieve metabolieten voor ongeveer 56% uitgescheiden met urine en voor ongeveer 37% met de feces.

In een studie van Bianchetti et al. was de eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met nierinsufficiëntie verdubbeld.<sup>16</sup> Echter, bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassing van de dosis of het doseerinterval van zolpidem volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk.



## **Zolpidem** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]

**Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

### **Farmacodynamische beoordeling**

**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)**

In het begin van de behandeling treedt vooral sufheid overdag op.

**Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan  $\alpha$ -receptor)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Zolpidem kan sufheid, ataxie, duizeligheid, spierzwakte en dubbelzien veroorzaken. Het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd.

**Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Anterograde amnesie is als bijwerking van zolpidem gemeld.

**Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Niet bekend

### **Ervaring**

**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Ja

## Zolpidem      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

### **Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

In de NHG standaard 'slaapproblemen en slaapmiddelen' worden de kortwerkende benzodiazepine-agonisten temazepam en zolpidem aanbevolen. Indien sedatie of anxiolyse overdag ook wenselijk is gaat de voorkeur uit naar diazepam.

### **Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Zolpidem is sinds 1988 internationaal in de handel. Er is voldoende ervaring met zolpidem opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

Oraal: 's avonds voor het slapengaan

### **Toedieningsvorm**

Tablet, filmomhuld

## **Referenties**

- [1] Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331(7526):1169.
- [2] Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, Klassen TP, Witmans M. The efficacy and Safety of Drug Treatments for Chronic Insomnia in Adults: A Meta-analysis of RCT's. *Society of General Internal Medicine* 2007;22:1335-1350.
- [3] Holm KJ, Goa KL. Zolpidem. An Update of its Pharmacology, Therapeutic Efficacy and Tolerability in the Treatment of Insomnia. *Drugs* 2000;59(4):865-889.
- [4] Emeriau JP, Descamps A, Dechelotte P et al. Zolpidem and flunitrazepam: a multicentre trial in elderly hospitalized patients. In: Sauvanet JP et al., editors. Imidazopyridines in sleep disorders. New York: Raven Press 1988;317-326.
- [5] Leppik IE, Roth-Schechter GB, Gray GW et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of zolpidem, triazolam, and temazepam in elderly patients with insomnia. *Drug Dev Res* 1997;40:230-238.
- [6] Roger M, Attali P, Coquelin JP. A double-blind, controlled comparison of zolpidem and triazolam in elderly patients with insomnia. *Clin Ther* 1993;15:127-136.
- [7] Fleming J, Moldofsky H, Walsh JK, et al. Comparison of the residual effects and efficacy of short term zolpidem, flurazepam and placebo in patients with chronic insomnia. *Clin Drug Invest* 1995; 9:303-313.
- [8] Vermeeren A, O'Hanlon JF, Declerck AC et al. Acute effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep, memory and driving performance, compared to those of partial sleep deprivation and placebo. *Acta Ther* 1995; 21(1):47-64.

## **Zolpidem**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']**

- [9] Rosenberg J, Ahlstrøm F. Randomized, double blind trial of zolpidem 10 mg versus triazolam 0.25 mg for treatment of insomnia in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1994;12:88-92.
- [10] Silvestri R, Ferrillo F, Murri L et al. Rebound insomnia after abrupt discontinuation of hypnotic treatment: double-blind randomized comparison of zolpidem versus triazolam. *Hum Psychopharm* 1996; 11:225-233.
- [11] Tsutsui S, Katsura T, Kawano T et al. Clinical study on zolpidem, sleep-inducing agent, in the fields of internal medicine and psychosomatic medicine. Double blind comparative study with triazolam as reference drug. *Rinsho Iyaku* 1993;9(2):387-413.
- [12] Kudo Y, Kawakita Y, Saito M et al. Clinical efficacy and safety of zolpidem on insomnia – a double-blind comparative study with zolpidem and nitrazepam. *Rinsho Iyaku* 1993;9(1): 79-105.
- [13] Kerkhof GA, van Vianen BG, Kamphuisen HAC et al. A comparison of zolpidem and temazepam in psychophysiological insomniacs. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6 suppl 4:155-156.
- [14] Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, Dew MA, Reynolds CH, Kupfer DJ. Benzodiazepines and Zolpidem for Chronic Insomnia: A Meta-analysis of Treatment of Efficacy. *JAMA* 1997;278(24):2170-2177.
- [15] Darcourt G, Pringuey, Salliere D et al. The safety and tolerability of zolpidem : an update. *J Psychopharmacol* 1999; 13(1): 81-93.
- [16] Bianchetti G, Dubruc C, Thiercelin JP et al. Clinical pharmacokinetics of zolpidem in various physiological and pathological conditions. In: Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL. editors. Imidazopyridines in sleep disorders: a novel experimental and therapeutic approach. New York: Raven Press 1988: 155-163.

### **Effectiviteit**

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

Een meta-analyse<sup>1</sup> van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit van de benzodiazepine-agonisten diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon zien. Geen enkele data in de meta-analyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten.

Een meta-analyse<sup>2</sup> van 24 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd > 60 jaar) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon de verschillende slaapparameters significant verbeteren.

Een meta-analyse<sup>3</sup> van 100 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (in 21 studies waren ouderen geïncludeerd) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lorazepam, lormetazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon effectief zijn bij de kortdurende behandeling van chronisch insomnie.

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

Een meta-analyse<sup>1</sup> van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit van de benzodiazepine-agonisten diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon zien. Geen enkele data in de meta-analyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten.

Een meta-analyse<sup>3</sup> van 100 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lorazepam, lormetazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon effectief zijn bij de kortdurende behandeling van chronisch insomnie.

In een meta-analyse van Dündar et al.<sup>4</sup> werd zopiclon vergeleken met temazepam, lormetazepam en nitrazepam. In twee studies werd zopiclon vergeleken met temazepam en werd geen significant verschil in effectiviteit gevonden. In één studie (leeftijd 21-55 jaar), bij patiënten met alcohol ontrekkingsverschijnselen, werd zopiclon vergeleken met lormetazepam en werd een significant verschil in inslaaptijd, in het voordeel van lormetazepam, gevonden. In zes van de acht studies waarin zopiclon werd vergeleken met nitrazepam werd geen verschil in effectiviteit aangetoond. Van de zeven studies die de slaapkwaliteit beoordeeld hebben, vond één studie een significant verschil in het voordeel van zopiclon.

#### **Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden

#### **Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing

### **Veiligheid**

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Van de meest voorkomende (1-10%) bijwerkingen zijn slaperigheid overdag, duizeligheid, verminderde alertheid en maagdarfstoornissen voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de soms voorkomende (0,1-1%) bijwerkingen is vermoeidheid het meest van belang. Zelden (<0,1%) wordt dubbelzien en spierzwakte als bijwerking waargenomen. Eventuele bijwerkingen worden vaak in het begin van de behandeling waargenomen. Ze worden in het algemeen minder ernstig of verdwijnen bij voortzetting van de behandeling of verlaging van de dosis. Bij hoge doseringen neemt het risico op anterograde amnesie toe. Ook kunnen bij hoge doseringen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden.

**Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?**

- De sedatieve werking van alcohol en andere centraal depressieve stoffen kan worden versterkt.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Geen

**Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

Voorzichtigheid is geboden bij ouderen vanwege een grotere gevoeligheid voor de sedatieve effecten van benzodiazepine-agonisten.

### **Farmacokinetische beoordeling**

**Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?**

De eliminatiehalfwaardetijd van zopiclon bedraagt ongeveer 5 uur en kan bij ouderen oplopen tot 7 uur en bij levercirrose oplopen tot ongeveer 10 uur.

Een studie van Gaillot et al.<sup>5</sup> laat zien dat de eliminatiehalfwaardetijd bij jonge vrijwilligers tussen de 3,5 en 6,5 uur varieert en bij ouderen (> 65 jaar) is verlengd tot 8 uur. De interindividuele variabiliteit is groter in de oude patiëntenpopulatie. Chronische toediening bij de oude patiënt resulteerde niet in accumulatie van zopiclon.<sup>5</sup>

Geadviseerd wordt om bij ouderen en chronische ademhalingsinsufficiëntie met een dosering van 3,75 mg te starten.

**Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

## **Zopiclon [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

Zopiclon wordt in de lever omgezet in inactieve metabolieten. Ongeveer 80% wordt met de urine uitgescheiden, voornamelijk in de vorm van ongeconjugeerde metabolieten. Ongeveer 16% wordt met de faeces uitgescheiden.

Verschillende studies laten zien dat de eliminatiehalfwaardetijd bij vooral ernstige nierfunctiestoornissen is veranderd, maar niet resulteert in accumulatie van zopiclon.<sup>5,6</sup>

Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassing van de dosis of het doseerinterval van zopiclon volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk.

Bij patiënten met levercirrose werd een significante verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd gezien.

In verband met het risico op accumulatie adviseren Gaillot et al. om bij leverfunctiestoornissen met een lage dosering zopiclon te starten.<sup>5</sup> Geadviseerd wordt om bij leverfunctiestoornissen met een dosering van 3,75 mg te starten.

### **Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

### **Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Nee

### **Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)**

In het begin van de behandeling treedt vaak (1-10%) sufheid overdag op.

### **Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan $\alpha$ -receptor)**

Nee

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Zopiclon kan vaak (1-10%) sufheid, duizeligheid en verminderde alertheid veroorzaken. Zelden (<0,1%) worden spierzwakte en dubbelzien als bijwerking gezien. Het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd.

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Nee

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Nee

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Bij hoge doseringen neemt het risico op anterograde amnesie toe

## **Zopiclon [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]**

**Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Zeer vaak (<10%) wordt de bijwerking bittere smaak of metaalachtige nasmaak genoemd. Vaak (1-10%) wordt de bijwerking maagdarmklachten genoemd.

### **Ervaring**

**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Ja

**Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

In de NHG standaard ‘slaapproblemen en slaapmiddelen’ worden de kortwerkende benzodiazepine-agonisten temazepam en zolpidem aanbevolen. Indien sedatie of anxiolyse overdag ook wenselijk is gaat de voorkeur uit naar diazepam.

**Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Zopiclon is sinds 1985 internationaal op de markt. Er is voldoende ervaring met zopiclon opgedaan.

### **Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie**

Oraal: 's avonds voor het slapengaan

**Toedieningsvorm**

Tablet

### **Referenties**

- [1] Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000;162(2):225-233.
- [2] Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331(7526):1169.
- [3] Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, Klassen TP, Witmans M. The efficacy and Safety of Drug Treatments for Chronic Insomnia in Adults: A Meta-analysis of RCT's. *Society of General Internal Medicine* 2007;22:1335-1350.

## **Zopiclon**            **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']**

- [4] Dündar Y, Dodd S, Strobl J, Boland A, Dickson R, Walley T. Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Human Psychopharmacology* 2004;19:305-322.
- [5] Gaillot J, Le Roux Y, Houghton GW, Dreyfus JF. Critical Factors for Pharmacokinetics of Zopiclone in the Elderly and in Patients with Liver and Renal Insufficiency. *Sleep* 1987; 10 (Suppl 1): 7-21.
- [6] Viron B, de Meyer M, Le Liboux A, Frydman A, Maillard F, Mignon F, Gaillot J. Steady State Pharmacokinetics of Zopiclone During Multiple Oral Dosing (7,5 mg nocte) in Patients with Severe Chronic Renal Failure. *Int Clin Psychopharm* 1990;suppl 2: 95-104.