

Benzodiazepine-agonisten

Anxiolytica

[‘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

Anxiolytica **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

Inhoudsopgave

1. Algemene inleiding	5
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
2. Inleiding hypnotica	10
2.1 Geneesmiddelengroep	10
2.2 Werkingsmechanisme	10
2.3 Selectie geneesmiddelen	10
2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelenselectie	11
3. Uitgangspunten beoordeling	12
3.1 Vaststellen indicatie	12
3.2 Keuze referentiegeneesmiddel	12
4. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep	13
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	13
4.2.3 Belangrijke contra-indicaties	14
4.2.4 Farmacokinetiek	14
4.2.5 Farmacodynamiek	15
4.3 Ervaring	15
4.4 Gebruiksgemak	15
5. Prescriptie-advies voor kwetsbare oude patiënten	16
6. Referenties	17

Anxiolytica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Bijlagen: Beoordelingsmodel en geneesmiddelrapporten

- I. Beoordelingsmodel
- II. Schematische weergave geneesmiddeleigenschappen
- III. Alprazolam
- IV. Bromazepam
- V. Chloordiazepoxide
- VI. Clobazam
- VII. Clorazepinezuur
- VIII. Diazepam
- IX. Lorazepam
- X. Oxazepam
- XI. Prazepam

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 verhoogde kans 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

Anxiolytica **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude 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 oxazepam (hoofdstuk 3.2)

Outcome: Anxiety

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 oxazepam [TITLE/ABSTRACT] AND (“Anxiety Disorders”[Mesh] OR “Anxiety”[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 jongeren?

Anxiolytica ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

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

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.

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 groep 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.

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_A-receptor, namelijk de omega (ω)-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 ω -receptor kan worden onderverdeeld in twee centrale (ω_1 en ω_2) subtypen en één perifeer subtype.

De meeste benzodiazepine-agonisten werken aselectief op de verschillende subtypen.

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.

Anxiolytica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

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

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

Door de projectgroep is besloten alleen de meest frequent voorgeschreven benzodiazepine-agonisten in de beoordeling mee te nemen. De benzodiazepine-agonisten temazepam, zopiclon, midazolam, lormetazepam, zolpidem, nitrazepam, flurazepam, flunitrazepam, loprazolam en brotizolam zijn uitsluitend geïndiceerd voor de indicatie slaapstoornissen en worden om die reden niet meegenomen in de geneesmiddelbeoordeling van de anxiolytica. Laatstgenoemde benzodiazepine-agonisten worden in het geneesmiddelenrapport “hypnotica” 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 anxiolyticum beoordeeld. De benzodiazepine-agonisten toegepast als hypnoticum worden in een apart geneesmiddelenrapport besproken.

3.2 Keuze referentiegeneesmiddel

In de NHG standaard 'angststoornissen' worden de benzodiazepine-agonisten diazepam en oxazepam als ondersteuning in het begin van de behandeling van angststoornissen genoemd. In de CBO richtlijn 'angststoornissen' wordt geen voorkeursgeneesmiddel aangewezen. Oxazepam wordt in Nederland het meest frequent voorgeschreven. Om laatst genoemde redenen wordt oxazepam als referentiegeneesmiddel gekozen.

4. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep

4.1 Effectiviteit

4.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oude patiënt

In de oude patiëntenpopulatie zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen oxazepam en de overige sterk werkende benzodiazepine-agonisten. 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.

Verschillende studies laten zien dat benzodiazepine-agonisten bij ouderen het risico van vallen en fracturen verhogen en de cognitieve functie verminderen.¹⁻³

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

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
 - Midazolam/ alprazolam + proteaseremmers Alprazolam (versterking, verlenging effect)
 - Midazolam/ alprazolam + enzyminductoren Alprazolam (inhibitie)
 - Midazolam/ alprazolam + CYP3A4 remmers Alprazolam (versterking, verlenging effect)
 - Ritonavir + gecontraïndiceerde middelen Chloordiazepoxide,
Clorazepinezuur, diazepam
Prazepam (remming metabolisme)
 - Clobazam/ valproïnezuur + stiripentol Clobazam (verhoging spiegel)
 - Saquinavir + ‘let op’ middelen Diazepam (remming metabolisme)
 - Indinavir + ‘let op’ middelen Diazepam (remming metabolisme)
 - Atazanavir + ‘let op’ middelen Diazepam (remming metabolisme)

Anxiolytica **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- | | |
|--|--------------------------------|
| ○ 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) |

Antiretrovirale middelen remmen het metabolisme van chloordiazepoxide, clorazepinezuur, diazepam en prazepam. Gezien de indicatie van de antiretrovirale middelen wordt het interactiepotentieel van de vier laatstgenoemde geneesmiddelen bij de kwetsbare oude patiënt in de praktijk niet als groot beschouwd. Alprazolam 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. Oxazepam heeft een middellange halfwaardetijd (6-12 uur), alprazolam, bromazepam, clobazam en lorazepam hebben een lange halfwaardetijd (12-40 uur, inclusief actieve metabolieten) en chloordiazepoxide, clorazepinezuur, diazepam en prazepam hebben een zeer lange halfwaardetijd (> 40 uur, inclusief actieve metabolieten).
- Chloordiazepoxide, clorazepinezuur, diazepam en prazepam zijn langwerkende benzodiazepine-agonisten en geven vanwege een lange halfwaardetijd kans op accumulatie. Dit kan resulteren in toenemende sufheid en een grotere valneiging. Deze geneesmiddelen hebben geen voorkeur bij de behandeling van angst.
- Nierfunctie: Voor benzodiazepine-agonisten is bij nierfunctiestoornissen aanpassing van de dosering niet noodzakelijk.
- 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 geïnactiverd door conjugatie aan glucuronzuur. Direct conjugatie vindt plaats bij lorazepam en oxazepam. Bij eliminatie via het oxidatieve metabolisme (alprazolam, bromazepam, chloordiazepoxide, clobazam, clorazepinezuur, diazepam, prazepam) worden actieve metabolieten gevormd, die vervolgens door conjugatie aan glucuronzuur worden geïnactiverd.
- Verschillende studies laten zien dat de eliminatiehalfwaardetijd van alprazolam⁴, bromazepam⁵, clobazam⁶ en prazepam⁷ bij oude mannen verlengd kan zijn. Geadviseerd wordt om bij ouderen de dosering te verlagen.
- Verschillende studies laten zien dat de eliminatiehalfwaardetijd van chloordiazepoxide⁸, diazepam⁹⁻¹³ en oxazepam^{14,15} bij ouderen is verlengd. Geadviseerd wordt om bij ouderen de dosering van chloordiazepoxide, diazepam en oxazepam te halveren.

Anxiolytica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

- Diverse studies laten zien dat de eliminatiehalfwaardetijd van lorazepam bij ouderen niet significant verschilt ten opzichte van de jonge patiëntenpopulatie.¹⁶⁻¹⁸ Echter, vanwege de verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen bij ouderen wordt ook voor lorazepam geadviseerd de dosering te halveren.

4.2.5 Farmacodynamiek

Receptorbindingsprofiel

Uit een studie van Griebel et al.¹⁹ blijkt dat de ω_1 -receptor verantwoordelijk is vooral de sedatieve, hypnotische en anxiolytische effecten. De ω_2 -receptor is vooral verantwoordelijk voor spierrelaxatie. De meeste benzodiazepine-agonisten werken aselectief op de verschillende ω -receptor subtypen.

Invloed op motorische functie en cognitie

Verschillende studies laten zien dat benzodiazepine-agonisten bij ouderen het risico op vallen en fracturen verhogen en de cognitieve functie verminderen.¹⁻³

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.

4.3 Ervaring

Benzodiazepine-agonisten zijn al sinds de jaren 50 van de vorige eeuw op de markt. Van de geselecteerde geneesmiddelen is het referentiegeneesmiddel oxazepam het langst op de markt, namelijk sinds 1948. Geconcludeerd kan worden dat voldoende ervaring is opgedaan met het gebruik van benzodiazepine-agonisten.

4.4 Gebruiksgemak

Alle in dit geneesmiddelrapport genoemde benzodiazepine-agonisten zijn als oraal preparaat beschikbaar. Van de benzodiazepine-agonisten clorazepinezuur, diazepam en lorazepam is tevens een injectievloeistof beschikbaar. Qua gebruikersgemak kan op basis van de doseerfrequentie geen onderscheid tussen de verschillende benzodiazepine-agonisten worden gemaakt, met uitzondering van oxazepam. De doseringsfrequentie van oxazepam bij angst en spanning is drie- tot viermaal daags. Alle overige benzodiazepine-agonisten kunnen twee- tot driemaal daags gedoseerd worden.

5. Prescriptie-advies voor kwetsbare oude patiënten

Aanwijzingen bij het gebruik van anxiolytica door kwetsbare ouderen

Benzodiazepine-agonisten zijn bij de behandeling van angststoornissen geen middelen van eerste keuze. Indien bij angststoornissen bij kwetsbare oude patiënten toch wordt gekozen voor een benzodiazepine-agonist gaat de voorkeur uit naar bromazepam, lorazepam of oxazepam.

Benzodiazepine-agonisten dienen bij angststoornissen, vanwege de bijwerkingen en het risico op afhankelijkheid, slechts kortdurend te worden gebruikt.

Bij stoppen en/of afbouwen van benzodiazepine-agonisten kunnen onthoudingsverschijnselen optreden.

Omdat ouderen gevoeliger zijn voor bijwerkingen van benzodiazepine-agonisten wordt een lagere dosering gegeven, meestal 50% van de dosis voor volwassenen. Dit geldt ook voor patiënten met leverfunctiestoornissen.

‘Anxiolytica en kwetsbare oude patiënten’: Advies per geneesmiddel

Geneesmiddel	Advies	Verantwoording/ opmerking
Alprazolam	Oranje	Eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen verlengd Groot interactiepotentieel
Bromazepam	Wit	Eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen verlengd
Chloordiazepoxide	Oranje	Eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen verlengd Bij langdurig gebruik is het risico op accumulatie vergroot Mogelijk minder effectief
Clobazam	Oranje	Eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen verlengd Bij langdurig gebruik is het risico op accumulatie vergroot
Clorazepinezuur	Oranje	Bij langdurig gebruik kan het risico op accumulatie vergroot zijn
Diazepam	Oranje	Eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen verlengd Bij langdurig gebruik is het risico op accumulatie vergroot
Lorazepam	Groen	Eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen niet veranderd
Oxazepam	Wit	Eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen verlengd
Prazepam	Oranje	Eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen verlengd Bij langdurig gebruik is het risico op accumulatie vergroot

Referenties

- [1] Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, Klassen T, 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.
- [2] 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.
- [3] Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic Medications and the Risk of Fracture; A Meta-Analysis. *Drug Safety* 2007;30(2):171-184.
- [4] Greenblatt DJ, Wright CE. Clinical Pharmacokinetics of Alprazolam: Therapeutic Implications. *Clin Pharmacokinet* 1993;24(6):453-471.
- [5] Ochs HR, Greenblatt DJ, Friedman H, Burstein ES, Locniskar A, Harmatz JS, Shader RI. Bromazepam pharmacokinetics: Influence of age, gender, oral contraceptives, cimetidine, and propranolol. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41(5):562-570.
- [6] Greenblatt DJ, Divoll M, Puri SK, Ho I, Zinny MA, Shader RI. Clobazam kinetics in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:631-636.
- [7] Allen DM, Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Desmethyldiazepam kinetics in the elderly after oral prazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28(2):196-202.
- [8] Roberts RK, Wilkinson GR, Branch RA, Schenker S. Effect of age and parenchymal liver disease on the disposition and elimination of chlordiazepoxide (Librium). *Gastroenterology* 1978;75(3):479-185.
- [9] Wortelboer U, Cohrs S, Rodenbeck A, Rütger E. Tolerability of Hypnotics in Older Patients. *Drugs Aging* 2002;19(7):529-539.
- [10] 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.
- [11] Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS, Shader RI. Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27:301-3011.
- [12] 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.
- [13] Klotz U, Antonin KH, Brügge H, Bieck PR. Disposition of diazepam and its major metabolite desmethyldiazepam in patients with liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21(4):430-436.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Greenblatt DJ, Allen MD, Locniskar A, Harmatz JS, Shader RI. Lorazepam kinetics in the elderly. *Clin Pharmacol Ther*. 1979; 26(1):103-113.

Anxiolytica **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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 associated with activities at different BZ (omega) receptor subtypes. *Psychopharmacology* 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 cumulatie?
- 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 α -receptor)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan D₂-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

Alprazolam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Effectiviteit

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

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen alprazolam en oxazepam of andere benzodiazepine-agonisten in de oude patiëntenpopulatie.

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

Een systematische review van gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies, waarin diazepam, lorazepam en alprazolam werden vergeleken, vond geen overtuigend bewijs voor de korte termijn effectiviteit van benzodiazepine-agonisten voor de indicatie gegeneraliseerde angststoornissen.¹

In een dubbelblinde studie werd alprazolam met oxazepam voor de indicatie gegeneraliseerde angststoornissen vergeleken. Er werden geen significante verschillen in effectiviteit tussen alprazolam en oxazepam gevonden.²

In een dubbelblinde studie (leeftijd 18-70 jaar) werd alprazolam met diazepam en placebo voor de indicatie gegeneraliseerde angststoornissen vergeleken. Alprazolam was effectiever dan placebo en equivalent aan diazepam.³

In een dubbelblinde studie (leeftijd 20-67 jaar) van Elie et al. werd alprazolam met diazepam voor de indicatie milde tot matige gegeneraliseerde angst vergeleken. Alprazolam en diazepam waren beiden effectief bij de behandeling van gegeneraliseerde angst.⁴

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 meest belangrijk.

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 opwinding optreden.

Alprazolam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude 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

- 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 plasmahalfwaardetijd van alprazolam bedraagt 12-15 uur, maar kan bij ouderen langer zijn.

In verschillende studies bleek de klaring bij ouderen verminderd en de eliminatiehalfwaardetijd verlengd.^{5,6}

In een studie van Kaplan et al.⁷ was de eliminatiehalfwaardetijd en de klaring van alprazolam in de jonge en oude patiëntenpopulatie gelijk.

Een studie van Greenblatt et al.⁵ laat zien dat de klaring in oude mannen gehalveerd is ten opzichte van jonge mannen. Dit suggereert dat bij langdurig gebruik alprazolam kan accumuleren.

De geadviseerde dosering bij ouderen en bij leverfunctiestoornissen is aanvankelijk 0,25 mg twee tot drie keer per dag. Voor het preparaat met gereguleerde afgifte is de geadviseerde dosering bij ouderen en bij leverfunctiestoornissen is aanvankelijk 0,5 tot 1 mg per dag in één of twee doses. Zo nodig kan de dosering geleidelijk worden verhoogd.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Alprazolam wordt in de lever omgezet in α -hydroxy-alprazolam en 4-hydroxy-alprazolam. α -Hydroxy-alprazolam is even werkzaam als alprazolam en 4-hydroxy-alprazolam is vrijwel inactief. Alprazolam wordt in onveranderde vorm en in de vorm van metabolieten grotendeels uitgescheiden met de urine. Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosis of het doseerinterval van alprazolam volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

Alprazolam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude 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.

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Alprazolam 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 alprazolam gemeld.

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

Alprazolam 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?

Als ondersteuning in het begin van de behandeling van angststoornissen worden in de NHG-standaard ‘angststoornissen’ diazepam en oxazepam genoemd. In de CBO richtlijn ‘angststoornissen’ wordt geen voorkeursgeneesmiddel aangewezen.

Alprazolam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

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

Alprazolam is sinds 1983 internationaal in de handel. Er is voldoende ervaring opgedaan met alprazolam.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal : 2-3 maal per dag

Oraal met gereguleerde afgifte: 1-2 maal per dag

Toedieningsvorm

Tablet

Tablet met gereguleerde afgifte

Referenties

- [1] Martin JL, Sainz-Pardo M, Furukawa TA, Martín-Sánchez E, Seoane T, Galán C. Benzodiazepines in generalized anxiety disorder : heterogeneity of outcomes based on systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Psychopharmacol* 2007;21(7):774-782.
- [2] Rimón R, Kultalahti ER, Kalli A, Koskinen T, Lepola U, Naarola M, Tick E. Alprazolam and Oxazepam in the Treatment of Anxious Out-Patients with Depressive Symptoms: A Double-Blind Multicenter Study. *Pharmacopsychiat* 1991; 24:81-84.
- [3] Aden GC, Thein SG. Alprazolam Compared to Diazepam And Placebo in The Treatment of Anxiety. *J Clin Psychiatry* 1980; 41(7):245-248.
- [4] Elie R, Lamontagne Y. Alprazolam and Diazepam in the Treatment of Generalized Anxiety. *J Clin Psychopharm* 1984; 4(3):125-129.
- [5] Greenblatt DJ, Wright CE. Clinical Pharmacokinetics of Alprazolam: Therapeutic Implications. *Clin Pharmacokinet* 1993;24(6):453-471.
- [6] Kroboth PD, McAuley JW, Smith RB. Alprazolam in the elderly: pharmacokinetics and pharmacodynamics during multiple dosing. *Psychopharmacology* 1990;100:477-484.
- [7] Kaplan GB, Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Goddard JE, Harmatz JS, Shader RI. Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alprazolam in Elderly and Young Subjects. *J Clin Pharmacol* 1997;38:14-21.

Bromazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Effectiviteit

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

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen bromazepam en oxazepam of andere benzodiazepine-agonisten in de oude patiëntenpopulatie.

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

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen bromazepam en oxazepam in de algemene patiëntenpopulatie.

In een studie van Fontaine et al.¹ werd bromazepam vergeleken met lorazepam en placebo. Er was geen significant verschil in het anxiolytische effect van bromazepam en lorazepam en beide middelen waren superieur aan placebo. Patiënten behandeld met bromazepam hadden in vergelijking met placebo significant minder cognitieve stoornissen.

In verschillende studies is prazepam met bromazepam in de algemene patiëntenpopulatie vergeleken.²⁻³ Prazepam en bromazepam waren beide effectief voor de behandeling van angststoornissen.

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 meest belangrijk. 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 opwinding optreden.

Bromazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude 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 is ongeveer 20 uur.

In een studie van Ochs et al.⁴ werd in vergelijking tot jonge mannen bij oude mannen een significante verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd van 20 tot ongeveer 32 uur gevonden. Bij vrouwen werd geen significant verschil in de eliminatiehalfwaardetijd bij het toenemen van de leeftijd aangetoond (28 vs. 28 uur).

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

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Bromazepam wordt in de lever gehydroxyleerd en in de vorm van metabolieten grotendeels met de urine uitgescheiden. Ongeveer 2% wordt in onveranderde vorm uitgescheiden.

Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosis of het doseerinterval van bromazepam 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.

Bromazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Bromazepam 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 bromazepam gemeld.

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

Bromazepam 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?

Als ondersteuning in het begin van de behandeling van angststoornissen worden in de NHG-standaard ‘angststoornissen’ diazepam en oxazepam genoemd. In de CBO richtlijn ‘angststoornissen’ wordt geen voorkeursgeneesmiddel aangewezen.

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

Bromazepam is sinds 1974 internationaal in de handel. Er is voldoende ervaring opgedaan met bromazepam.

Bromazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 2-3 maal per dag

Toedieningsvorm

Tablet

Referenties

- [1] Guelfi JD, Lancrenon S, Millet V. Comparative double-blind study of bromazepam versus prazepam in non-psychotic anxiety. *Encephale*. 1993;19(5):547-552.
- [2] Danion JM, Brion S, Escande M, Ropert R, Sacquepee L, Singer L, Scotto JC. Treatment of anxiety with prazepam 40 mg. A controlled study versus lorazepam. *Encephale*. 1984;10(3):135-138.
- [3] Fontaine R, Mercier P, Beaudry P, Annable L, Chouinard G. Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *Acta Psychiatr Scand* 1986;74(5):451-458.
- [4] Ochs HR, Greenblatt DJ, Friedman H, Burstein ES, Lozniskar A, Harmatz JS, Shader RI. Bromazepam pharmacokinetics: Influence of age, gender, oral contraceptives, cimetidine, and propranolol. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41(5):562-570.

Chloordiazepoxide [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Effectiviteit

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

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen chloordiazepoxide en oxazepam of andere benzodiazepine-agonisten in de oude patiëntenpopulatie.

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

Uit een review van Baskin et al.¹ blijkt dat chloordiazepoxide in 8 van de 13 studies minder effectief was dan de benzodiazepine-agonisten diazepam, oxazepam, clorazepinezuur en prazepam. In vier studies was chloordiazepoxide equivalent aan de benzodiazepine-agonisten diazepam, oxazepam en prazepam. In één studie was chloordiazepoxide effectiever dan oxazepam.

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 meest belangrijk. 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 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

Chloordiazepoxide [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

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 chloordiazepoxide is ongeveer 9 uur. De eliminatiehalfwaardetijden van de actieve metabolieten demoxepam en desmethyldiazepam bedragen 28-63 respectievelijk 42-96 uur. In een studie van Roberts et al.² was de eliminatiehalfwaardetijd in vergelijking met jongeren bij ouderen verlengd tot ongeveer 40 uur.

Bij langdurig gebruik van chloordiazepoxide door ouderen is de kans op accumulatie van desmethyldiazepam vergroot.³ De geadviseerde dosering bij ouderen is 5 tot 10 mg per dag.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Chloordiazepoxide wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd. De belangrijkste metaboliet is desmethylchloordiazepoxide, dat vervolgens wordt omgezet tot demoxepam en desmethyldiazepam. Deze metabolieten zijn farmacologisch actief en worden als glucuronide uitgescheiden met de urine. Een studie van Klotz et al.⁴ laat zien dat bij patiënten met levercirrose en leverfibrose de eliminatiehalfwaardetijd van desmethyldiazepam verlengd kan zijn. De geadviseerde dosering bij leverfunctiestoornissen is 5 tot 10 mg per dag.

Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosis of het doseerinterval van chloordiazepoxide 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 chloordiazepoxide de incidentie van ongewenste sedatie bij ouderen groter is dan in de jonge patiëntenpopulatie.⁵

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Chloordiazepoxide [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Chloordiazepoxide 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 chloordiazepoxide gemeld.

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

Chloordiazepoxide 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?

Als ondersteuning in het begin van de behandeling van angststoornissen worden in de NHG-standaard ‘angststoornissen’ diazepam en oxazepam genoemd. In de CBO richtlijn ‘angststoornissen’ wordt geen voorkeursgeneesmiddel aangewezen.

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

Chloordiazepoxide is sinds 1960 internationaal in de handel. Er is voldoende ervaring opgedaan met chloordiazepoxide.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 2-3 maal per dag

Chlordiazepoxide [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Toedieningsvorm

Tablet

Referenties

- [1] Baskin SI, Esdale A. Is Chlordiazepoxide the Rational Choice Among Benzodiazepines? *Pharmacotherapy* 1982;2(2):110-119.
- [2] Roberts RK, Wikinson GR, Branch RA, Schenker S. Effect of age and parenchymal liver disease on the disposition and elimination of chlordiazepoxide (Librium). *Gastroenterology* 1978;75(3):479-485.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.

Effectiviteit

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

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen clobazam en oxazepam of andere benzodiazepine-agonisten in de oude patiëntenpopulatie.

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

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen clobazam en oxazepam in de algemene patiëntenpopulatie.

In een dubbelblinde studie van Botter et al.¹ (leeftijd 16-65 jaar) werd clobazam vergeleken met diazepam voor de indicatie angst. De effectiviteit van clobazam was equivalent aan de effectiviteit van diazepam.

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 meest belangrijk. 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.

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

- Clobazam/ valproïnezuur + Stiripentol

Clobazam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

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 clobazam bedraagt 18-30 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de actieve metabooliet desmethylclobazam bedraagt ongeveer 50 uur en neemt toe bij dagelijkse toediening.

Uit een studie van Greenblatt et al.² blijkt de eliminatiehalfwaardetijd bij oude mannen met een factor twee verlengd. Verschillen in de eliminatieparameters tussen jonge en oude vrouwen waren niet significant.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Clobazam wordt in de lever gemetaboliseerd tot desmethylclobazam. Desmethylclobazam heeft een farmacologische activiteit van ongeveer 20% ten opzichte van clobazam. In de urine wordt 81-97% teruggevonden.

Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosis of het doseerinterval van clobazam 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 α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

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

Clobazam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude 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 clobazam gemeld.

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

Clobazam 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?

Als ondersteuning in het begin van de behandeling van angststoornissen worden in de NHG-standaard ‘angststoornissen’ diazepam en oxazepam genoemd. In de CBO richtlijn ‘angststoornissen’ wordt geen voorkeursgeneesmiddel aangewezen.

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

Clobazam is sinds 1975 internationaal in de handel.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 1 maal per dag voor het slapengaan of in verdeelde doses 2-3 maal per dag

Toedieningsvorm

Tablet

Clobazam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Referenties

- [1] Botter PA, Single daily dose treatment of anxiety with clobazam: a double-blind study versus normal multiple-dose treatment with diazepam. *Current Medical Research and Opinion* 1980;6(9):593-597.
- [2] Greenblatt DJ, Divoll M, Puri SK, Ho I, Zinny MA, Shader RI. Clobazam kinetics in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:631-636.

Clorazepinezuur [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Effectiviteit

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

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen clorazepinezuur en oxazepam of andere benzodiazepine-agonisten in de oude patiëntenpopulatie.

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

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen clorazepinezuur en oxazepam of andere benzodiazepine-agonisten in de algemene patiëntenpopulatie.

In een studie van Burrows et al.¹ werd clorazepinezuur met diazepam voor de indicatie angst vergeleken. Beide geneesmiddelen waren effectief als anxiolyticum. Er werd geen verschil in effectiviteit tussen clorazepinezuur en diazepam aangetoond.

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 bijwerkingen (>10%) zijn sufheid overdag en verminderde alertheid voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk. Van de vaak voorkomende (1-10%) bijwerkingen is vermoeidheid voor de kwetsbare oude patiënt van belang. Daarnaast kunnen de bijwerkingen spierzwakte, vermoeidheid, duizeligheid, ataxie, anterograde amnesie, dubbelzien, maagdarfstoornissen en paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden. De meeste bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op en verdwijnen na herhaalde toediening.

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

Clorazepinezuur [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

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?

Na parenterale toediening bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van clorazepinezuur 2-3 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de actieve metaboliet N-desmethyldiazepam bedraagt na orale of parenterale toediening 42-96 uur.

De geadviseerde dosering bij ouderen is aanvankelijk 5 mg per dag.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Na orale toediening wordt clorazepinezuur onder invloed van het maagzuur niet-enzymatisch gedecarboxyleerd en in de maagwand enzymatisch gedecarboxyleerd tot de actieve metaboliet N-desmethyldiazepam en als zodanig geabsorbeerd.

Na parenterale toediening wordt clorazepinezuur in het plasma enzymatisch gedecarboxyleerd tot desmethyldiazepam.

N-desmethyldiazepam wordt in het bloed gehydroxyleerd tot 3-hydroxynordiazepam of oxazepam en parahydroxynordiazepam en daarna in de lever geglucuronideerd. Van de toegediende dosis wordt 60-74% uitgescheiden met de urine.

Geadviseerd wordt om bij leverfunctiestoornissen de dosering te halveren.

Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosis of het doseerinterval van clorazepinezuur 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 α -receptor)

Nee

Clorazepinezuur [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Clorazepinezuur 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 clorazepinezuur gemeld.

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

Niet bekend

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

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

Als ondersteuning in het begin van de behandeling van angststoornissen worden in de NHG-standaard ‘angststoornissen’ diazepam en oxazepam genoemd. In de CBO richtlijn ‘angststoornissen’ wordt geen voorkeursgeneesmiddel aangewezen.

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

Clorazepinezuur is sinds 1967 internationaal in de handel. Er is voldoende ervaring opgedaan met clorazepinezuur.

Clorazepinezuur [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 3 maal per dag

Intramusculair: aanvangsdosis 50-100 mg per keer, zo nodig 1 of 2 maal gevolgd door 50 mg tot (200 mg per dag)

Toedieningsvorm

Capsule

Tablet

Poeder voor injectievloeistof

Referenties

- [1] Burrows GD, Dumovic P, Smith JA, Norman T, Maguire K. A controlled comparative trial of clorazepate (Tranxene) and diazepam (Valium) for anxiety. *Med J Aust* 1977;2(16):525-528.

Effectiviteit

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

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen diazepam en oxazepam in de oude patiëntenpopulatie.

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

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen diazepam en oxazepam in de algemene patiëntenpopulatie.

Een systematische review van gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies, waarin diazepam, lorazepam en alprazolam werden vergeleken, vond geen overtuigend bewijs voor de korte termijn effectiviteit van benzodiazepine-agonisten voor de indicatie gegeneraliseerde angststoornissen.¹

In twee dubbelblinde studies waarin alprazolam werd vergeleken met diazepam werden geen significante verschillen in effectiviteit gevonden bij de behandeling van gegeneraliseerde angststoornissen.^{2,3}

In een dubbelblinde studie van Botter et al.⁴ (leeftijd 16-65 jaar) werd clobazam vergeleken met diazepam voor de indicatie angst. De effectiviteit van clobazam was equivalent aan de effectiviteit van diazepam.

In een studie van Burrows et al.⁵ werd clorazepinezuur met diazepam voor de indicatie angst vergeleken. Beide geneesmiddelen waren effectief als anxiolyticum. Er werd geen verschil in effectiviteit tussen clorazepinezuur en diazepam aangetoond.

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 meest belangrijk. 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 opwinding optreden

Diazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude 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 kans op accumulatie.^{6,7}

Diverse studies laten zien dat de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen is verlengd.⁶⁻¹⁰ In de studies van Greenblatt et al.⁸ en Herman et al.⁹ was de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen verlengd tot 32-198 uur respectievelijk verdubbeld.

Bij langdurig gebruik van diazepam door ouderen is de kans 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.¹⁰

Een studie van Klotz et al.¹¹ laat zien dat bij patiënten met levercirrose en leverfibrose de eliminatiehalfwaardetijd van diazepam en desmethyldiazepam verlengd kan zijn. Een studie van Wilkinson laat zien dat bij patiënten met alcoholische levercirrose de klaring is verminderd en de

Diazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

eliminatiehalfwaardetijd is verlengd.¹² Geadviseerd wordt om bij patiënten met leverfunctiestoornissen de dosering te halveren.

Volgens een studie van Kangas et al.¹³ 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 van diazepam 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)

Na injectie treedt incidenteel urineretentie en droge mond op.

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.¹⁴

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D₂-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.

Diazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude 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?

Als ondersteuning in het begin van de behandeling van angststoornissen worden in de NHG-standaard ‘angststoornissen’ diazepam en oxazepam genoemd. In de CBO richtlijn ‘angststoornissen’ wordt geen voorkeursgeneesmiddel aangewezen.

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: drie maal per dag

Toedieningsvorm

Tablet

Klysma

Injectievloeistof

Referenties

- [1] Martin JL, Sainz-Pardo M, Furukawa TA, Martín-Sánchez E, Seoane T, Galán C. Benzodiazepines in generalized anxiety disorder : heterogeneity of outcomes based on systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Psychopharmacol* 2007;21(7):774-782.
- [2] Aden GC, Thein SG. Alprazolam Compared to Diazepam And Placebo in The Treatment of Anxiety. *J Clin Psychiatry* 1980; 41(7):245-248.
- [3] Elie R, Lamontagne Y. Alprazolam and Diazepam in the Treatment of Generalized Anxiety. *J Clin Psychopharm* 1984; 4(3):125-129.

Diazepam **[‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

- [4] Botter PA, Single daily dose treatment of anxiety with clobazam: a double-blind study versus normal multiple-dose treatment with diazepam. *Current Medical Research and Opinion* 1980;6(9):593-597.
- [5] Burrows GD, Dumovic P, Smith JA, Norman T, Maguire K. A controlled comparative trial of clorazepate (Tranxene) and diazepam (Valium) for anxiety. *Med J Aust* 1977;2(16):525-528.
- [6] Wortelboer U, Cohrs S, Rodenbeck A, R  ther E. Tolerability of Hypnosedatives in Older Patients. *Drugs Aging* 2002;19(7):529-539.
- [7] 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.
- [8] Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS, Shader RI. Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27:301-3011.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.

Effectiviteit

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

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen lorazepam en oxazepam of overige benzodiazepine-agonisten in de oude patiëntenpopulatie.

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

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen lorazepam en oxazepam in de algemene patiëntenpopulatie.

Een systematische review van gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies, waarin diazepam, lorazepam en alprazolam werden vergeleken, vond geen overtuigend bewijs voor de korte termijn effectiviteit van benzodiazepine-agonisten voor de indicatie gegeneraliseerde angststoornissen.¹ In een studie van Fontaine et al.² werd lorazepam vergeleken met bromazepam en placebo. Er was geen significant verschil in het anxiolytische effect van lorazepam en bromazepam en beide middelen waren superieur aan placebo.

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, spierzwakte, ataxie voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk. 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 opwindning optreden.

Lorazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude 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 bedraagt ongeveer 12-16 uur.

Diverse studies laten zien dat de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen niet significant verschilt ten opzichte van de jonge patiëntenpopulatie.³⁻⁵ Echter, vanwege de verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen bij ouderen wordt echter 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.

Een studie van Wilkinson⁵ laat zien dat bij patiënten met virale hepatitis de farmacokinetische eigenschappen van lorazepam niet significant worden veranderd. Echter, 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.

Lorazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D₂-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.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

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

Als ondersteuning in het begin van de behandeling van angststoornissen worden in de NHG-standaard ‘angststoornissen’ diazepam en oxazepam genoemd. In de CBO richtlijn ‘angststoornissen’ wordt geen voorkeursgeneesmiddel aangewezen.

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: 2-3 maal per dag

Intraveneus/ intramusculair: 1-12 maal per dag

Toedieningsvorm

Tablet

Injectievloeistof

Referenties

- [1] Martin JL, Sainz-Pardo M, Furukawa TA, Martín-Sánchez E, Seoane T, Galán C. Benzodiazepines in generalized anxiety disorder : heterogeneity of outcomes based on systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Psychopharmacol* 2007;21(7):774-782.
- [2] Fontaine R, Mercier P, Beaudry P, Annable L, Chouinard G. Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *Acta Psychiatr Scand* 1986;74(5):451-458.
- [3] Greenblatt DJ, Allen MD, Lozniskar A, Harmatz JS, Shader RI. Lorazepam kinetics in the elderly. *Clin Pharmacol Ther.* 1979; 26(1):103-113.
- [4] 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.
- [5] 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.

Effectiviteit

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

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen oxazepam en andere benzodiazepine-agonisten in de oude patiëntenpopulatie.

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

In een dubbelblinde studie werd alprazolam met oxazepam voor de indicatie gegeneraliseerde angststoornissen vergeleken. Er werden geen significante verschillen in effectiviteit tussen alprazolam en oxazepam gevonden.¹

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 de volgende dag, vermoeidheid, afvlakking van het gevoel, ataxie, verwardheid, duizeligheid en spierzwakte zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op. Verder zijn de bijwerkingen maagdarmstoornissen, slikstoornissen en dubbelzien 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 plasmahalfwaardetijd van oxazepam bedraagt ongeveer 10 uur. Diverse studies laten zien dat de eliminatiehalfwaardetijd van oxazepam bij ouderen is verlengd.^{2,3}

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

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Oxazepam wordt geglycuronideerd tot een inactieve metaboliet.

Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen 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 α -receptor)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D₂-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.

Oxazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, 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?

Als ondersteuning in het begin van de behandeling van angststoornissen worden in de NHG-standaard ‘angststoornissen’ diazepam en oxazepam genoemd. In de CBO richtlijn ‘angststoornissen’ wordt geen voorkeursgeneesmiddel aangewezen.

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: 3-4 maal per dag

Toedieningsvorm

Tablet

Referenties

- [1] Rimón R, Kultalahti ER, Kalli A, Koskinen T, Lepola U, Naarola M, Tick E. Alprazolam and Oxazepam in the Treatment of Anxious Out-Patients with Depressive Symptoms: A Double-Blind Multicenter Study. *Pharmacopsychiat.* 1991; 24:81-84.
- [2] 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.
- [3] 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.

Effectiviteit

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

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen prazepam en oxazepam of andere benzodiazepine-agonisten in de oude patiëntenpopulatie.

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

In verschillende studies is prazepam met bromazepam¹⁻² of diazepam³ in de algemene patiëntenpopulatie vergeleken. Zowel prazepam als bromazepam en diazepam waren effectief voor de behandeling van angststoornissen.

In een dubbelblinde studie van Fabre et al. (leeftijd 21-61 jaar) werd prazepam vergeleken met diazepam, clorazepinezuur en placebo. Er werd geen verschil in effectiviteit tussen de verschillende geneesmiddelen gevonden.⁴

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere 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 oudere patiënt het meest belangrijk. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op. Verder zijn de bijwerkingen maagdarfstoornissen, slikstoornissen en anterograde amnesie voor de oudere 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

Prazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

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 is 42-96 uur.

In een onderzoek van Allen et al.⁵ werden de farmacokinetische eigenschappen van prazepam bij 15 jongeren (22-42 jaar) en 14 ouderen (62-85 jaar) vergeleken. Bij mannen was bij het toenemen van de leeftijd de eliminatiehalfwaardetijd verlengd. Bij langdurig gebruik van prazepam door ouderen is de kans op accumulatie van desmethyldiazepam vergroot.⁶

De geadviseerde dosering bij ouderen en chronische ademhalingsinsufficiëntie is aanvankelijk 10 tot 15 mg per dag.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Prazepam wordt via het ‘first pass’-effect vrijwel volledig omgezet in de actieve metaboliet desmethyldiazepam. Een studie van Klotz et al.⁷ laat zien dat bij patiënten met levercirrose en leverfibrose de eliminatiehalfwaardetijd van desmethyldiazepam verlengd kan zijn. De geadviseerde dosering bij leverfunctiestoornissen is aanvankelijk 10 tot 15 mg per dag.

Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosis of het doseerinterval van prazepam 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 α -receptor)

Nee

Prazepam [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Prazepam 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 prazepam gemeld.

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

Prazepam 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 oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Als ondersteuning in het begin van de behandeling van angststoornissen worden in de NHG-standaard ‘angststoornissen’ diazepam en oxazepam genoemd. In de CBO richtlijn ‘angststoornissen’ wordt geen voorkeursgeneesmiddel aangewezen.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?

Prazepam is sinds 1973 internationaal in de handel. Er is voldoende ervaring opgedaan met prazepam.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 2-3 maal per dag

Toedieningsvorm

Tablet

Referenties

- [1] Guelfi JD, Lancrenon S, Millet V. Comparative double-blind study of bromazepam versus prazepam in non-psychotic anxiety. *Encephale*. 1993;19(5):547-552.
- [2] Danion JM, Brion S, Escande M, Ropert R, Sacquepee L, Singer L, Scotto JC. Treatment of anxiety with prazepam 40 mg. A controlled study versus lorazepam. *Encephale*. 1984;10(3):135-138.
- [3] Dorman T. A multi-center comparison of prazepam and diazepam in the treatment of anxiety. *Pharmatherapeutica*. 1983;3(6):433-40.
- [4] Fabre LF, McLendon DM, Mallette A. A double-blind comparison of prazepam with diazepam, chlorazepate dipotassium and placebo in anxious out-patients. *J Int Med Res*. 1979;7(2):147-151.
- [5] Allen, DM, Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Desmethyldiazepam kinetics in the elderly after oral prazepam. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;28(2):196-202.
- [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] 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.