

Indicatie

Angst.

Standpunt Ephor

Alprazolam wordt door Ephor niet als middel (van voorkeur) geadviseerd voor de behandeling van angst wegens wisselende bevindingen van een positief effect op angst vergeleken met placebo, een groot interactiepotentieel en verlenging van de halfwaardetijd bij ouderen.(1) 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 benzodiazepineagonist gaat de voorkeur uit naar lorazepam. (1)

Alprazolam is geregistreerd voor de behandeling van pathologische angst en spanning. Alprazolam uitsluitend gebruiken als de aandoening ernstig of invaliderend is, of indien de patiënt als gevolg van de stoornis extreem lijdt.(2) Alprazolam is sinds 1983 internationaal in de handel.

Alprazolam vergemakkelijkt de remmende neurotransmitter werking van gamma-aminoboterzuur waarbij het zowel pre- als post-synaptische remming in het centrale zenuwstelsel (CNS) medieert.(3)

Ervaring: het aantal ouderen dat in RCTs is bestudeerd is zeer klein. Een studie vergeleek 13 oude mannen (65-75 jaar) met 25 jonge (22-35 jaar) mannen.(4)

Effectiviteit:

Een systematische review van 23 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies toonde geen beter effect van alprazolam dan placebo op gegeneraliseerde angststoornis.(5) Oudere dubbelblinde onderzoeken tonen wel effectiviteit van alprazolam over placebo. De beoordeling van deze studies wordt bemoeilijkt door een verschil in de definitie van effectiviteit en verschuiving in de diagnostische criteria.(5-9)

Bijwerkingen:

Er is een toegenomen gevoeligheid van alprazolam op psychomotorische, sedatieve en geheugen effecten bij ouderen.(4) Het risico op val-gerelateerde verwondingen (incl. fracturen) is met 27% verhoogd.(10). Bij ouderen kunnen paradoxale reacties optreden zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, woedeaanvallen, wanen, hallucinaties, psychosen, nachtmerries, gedragsstoornissen.(3)

Interactiepotentieel: groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).(1-3)

Farmacokinetiek: alprazolam heeft bij ouderen een langzamere klaring en een verlengde eliminatiehalfwaardetijd.(4)

Dosering: start met 1-2x 0,25-0,5 mg bij ouderen om ataxie of oversedatie te voorkomen.

Gebruiksgemak: tablet 2-3 maal per dag. Fijnmalen mag.

Tablet met gereguleerde afgifte: 1-2 maal per dag. De tablet met gereguleerde afgifte niet kauwen, vermalen of breken, maar heel doorslikken.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Het aantal ouderen dat in RCTs is bestudeerd is zeer klein. Een studie vergeleek 13 oude mannen (65-75 jaar) met 25 jonge (22-35 jaar) mannen.(4)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2016)?

65-74 jaar: 14.327 mannen en 30.790 vrouwen.

≥75 jaar: 9.293 mannen en 34.230 vrouwen.

Effectiviteit

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

Een systematische review van 23 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies toonde geen beter effect van alprazolam dan placebo op gegeneraliseerde angststoornis.(5) Oudere dubbelblinde onderzoeken tonen wel effectiviteit van alprazolam over placebo. De beoordeling van deze studies wordt bemoeilijkt door een verschil in de definitie van effectiviteit en verschuiving in de diagnostische criteria.(5-9)

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.(7)

In een dubbelblinde studie (leeftijd 20-67 jaar) 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.(8)

In een dubbelblinde studie (leeftijd onbekend) werd alprazolam met oxazepam voor de indicatie gegeneraliseerde angststoornissen vergeleken. Er werden geen significante verschillen in effectiviteit tussen alprazolam en oxazepam gevonden.(9)

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Onbekend.

Bijwerkingen en Veiligheid

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

Bij 65+ers die gedurende 30 dagen alprazolam gebruiken is in een case control studie aangetoond dat het risico op val-gerelateerde verwondingen (incl. fracturen) met 27% is verhoogd (HR 1.27; 95% CI: 1.13-1.42).(10)

Ouderen zijn gevoeliger voor bijwerkingen van benzodiazepine-agonisten. 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. Bij ouderen treden vooral de volgende bijwerkingen op: paradoxale reacties, zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, woedeaanvallen, wanen, hallucinaties, psychosen, nachtmerries, gedragsstoornissen.(3)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Een studie bij 13 oude (65-75 jaar) en 25 jonge (22-35 jaar) mannen toont een toegenomen gevoeligheid van 2mg iv alprazolam op psychomotorische, sedatieve en geheugen effecten bij oude ten opzichte van jonge mannen. Mediane $t_{1/2}$ voor verdwijnen van het effect op de digit symbol substitution test was 2.8 uur bij de jonge mannen en 4.9 uur bij de oude mannen ($p=0.05$). De veranderde gevoeligheid werd niet bepaald door een veranderde farmacokinetiek. (4)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten

Vaak (1-10%) verwardheid, geheugenstoornis, aandachtsstoornis, droge mond.

Delier

Vaak (1-10%), verwardheid, desoriëntatie, geheugenstoornis, aandachtsstoornis, hypersomnie, vermoeidheid, asthenie, lethargie.

Soms (0,1-1%) woede, agressie, vijandigheid, angst, agitatie, nervositeit, abnormale gedachten, hallucinaties, amnesie, (hypo)manie.

Duizeligheid

Vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie

Bij 65+ers die gedurende 30 dagen alprazolam gebruiken is in een case control studie aangetoond dat het risico op val-gerelateerde verwondingen (incl. fracturen) met 27% is verhoogd (HR 1.27; 95% CI: 1.13-1.42).(10)

Vaak (1-10%), evenwichtsstoornis, coördinatiestoornis, vermoeidheid, duizeligheid, ataxie, visusstoornis zoals diplopie en wazig zien. Soms (0,1-1%) spierzwakte en tremor.

Sedatieve effecten

Zeer vaak (>10%) sedatie en slaperigheid.

Orthostatische effecten.

Hypotensie is gemeld.

Invloed op voedselinname

Vaak (1-10%) verminderde eetlust, droge mond, misselijkheid en obstipatie.

Hemostase

Zelden bloedbeeldafwijkingen.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Hypotensie en tachycardie zijn gemeld.

Cognitie

Vaak (1-10%) geheugenstoornis. Soms(0,1-1%) anterograde amnesie.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Er is een toegenomen gevoeligheid van alprazolam op psychomotorische, sedatieve en geheugen effecten bij ouderen.(4) Het risico op val-gerelateerde verwondingen (incl. fracturen) is met 27% verhoogd.(10). Bij ouderen kunnen paradoxale reacties optreden zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, woedeaanvallen, wanen, hallucinaties, psychosen, nachtmerries, gedragsstoornissen.(3).

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Alprazolam heeft een groot interactiepotentieel met 10-20 geneesmiddelen(groepen). (1-3)

Afname alprazolam:

de plasmaconcentratie alprazolam daalt door inductoren zoals rifampicine, fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine of sint-janskruid.(2)

Toename alprazolam:

de plasmaconcentratie stijgt door cimetidine, fluvoxamine krachtige CYP3A4-remmers zoals antimycotica, diltiazem, verapamil , HIV-proteaseremmers,.

Alcohol en andere centraal dempende stoffen versterken het centrale effect.

Gelijktijdig gebruik van clozapine vermeerderd de kans op ademhalings- en/of hartstilstand.

De euforie en psychische afhankelijkheid van opioïden kan worden versterkt .

Gelijktijdig gebruik van digoxine kan de plasmaspiegel van digoxine verhogen.

Het risico op heupfracturen is verhoogd met circa 50% (HR 1,5 (1.3,-1.7)) bij het

gebruik van alprazolam in combinatie met: aprepitant, amiodarone, cimetidine,

cyclosporine, dextropropoxyphen, diltiazem, egrotamine, erythromycine,

esomeprazole, fluconazole, fluoxethine, fluvoxamine, indinavir, isoniazid, itraconazole,

ketoconazeole, nefazodone, nelfina vir, nicarpidine, nifepidine,omeprazole, paroxethine,

propoxyphene, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, verapamil.(11)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Alprazolam is gecontra-indiceerd bij myasthenia gravis, ernstige respiratoire insufficiëntie, slaap-apneusyndroom en bij ernstige leverinsufficiëntie.

Farmacokinetiek

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

In een studie werden 8 oude patiënten (68±2jaar) vergeleken met 8 jonge patiënten (30±3jaar). De eliminatie-halfwaardetijd (beiden 14,8 uur) en de klaring (74±11 bij ouderen en 76±9 ml/min bij jongeren) na 1mg oraal alprazolam waren niet significant verschillend.(12)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Een studie met continu iv alprazolam gedurende 9 uur bij 13 oude mannen (gemiddelde leeftijd 68 jaar, spreiding 65-75 jaar) toonde in vergelijking met jonge mannen (gemiddelde leeftijd 28 jaar, spreiding 23-35 jaar) een langzamere klaring ($0,058 \pm 0,017$ vs $0,046 \pm 0,019$ l/uur/kg; $p=0.05$) en langere halfwaardetijd ($12,5 \pm 3,7$ versus $16,7 \pm 4,8$ uur $p=0.005$) van alprazolam. De AUC tot 12 uur en de maximale concentratie verschilden niet significant met de leeftijd(4)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Ja, de plasmahalfwaardetijd van alprazolam bedraagt 12-15 uur, maar kan bij ouderen verlengd zijn (ongeveer 16-17 uur). (2,4,12). Dit suggereert dat bij langdurig gebruik alprazolam kan accumuleren.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee, de biologische beschikbaarheid is $>80\%$.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Dosis

Gewone tablet: startdoserings: 1-2x 0,25-0,5 mg dag.

Gebruikelijke dosering: 0,5- 3 mg per dag verdeeld over meerdere giften.

Vertraagde afgifte tablet: startdoserings: 1 mg 1-2x per dag.

Gebruikelijke dosering: 0,5-3 mg 1-2x per dag..

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Ja, begin met 1-2x 0,25-0,5 mg bij ouderen om ataxie of oversedatie te voorkomen. .

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij een creatinineklaring >10 ml/min is aanpassen van de dosis volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk .

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd is verhoogd bij een verminderde leverfunctie (ongeveer 19 uur). Start bij leverinsufficiëntie met 1-2x 0,25-0,5 mg (gewone tablet) of 1-2x 0,5-1 mg (vertraagde afgifte tablet). Bij ernstige leverinsufficiëntie is alprazolam gecontra-indiceerd.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Tablet 2-3 maal per dag. Fijnmalen mag.

Tablet met gereguleerde afgifte: 1-2 maal per dag. De tablet met gereguleerde afgifte niet kauwen, vermalen of breken, maar heel doorslikken.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Benzodiazepinen en gerelateerde producten moeten voorzichtig worden gebruikt bij ouderen vanwege het risico op verdoving en/of spierzwakte wat ervoor kan zorgen dat men valt. Dit brengt vaak ernstige consequenties met zich mee. Bij oudere patiënten verdwijnt dit geneesmiddel minder snel uit het lichaam en is de reactie op het geneesmiddel sterker.

Tegenstrijdige reacties komen vaker voor bij oudere patiënten. Vertel uw arts als u zulke symptomen opmerkt omdat de behandeling misschien gestopt moet worden.

Ouderen: gewoonlijk zult u beginnen met 2-3x daags één 0,25 mg tablet in te nemen. Als het nodig is, kan de dosis langzaam worden opgebouwd.(2)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Als u stopt met de behandeling kunt u ontwenningssverschijnselen krijgen. Daarom zou de duur van de behandeling zo kort mogelijk moeten zijn.(2) Er is een stop algoritme beschikbaar.(13) Er is geen specifieke informatie voor ouderen.

Referenties

1. Geneesmiddelenrapport van Ephor: benzodiazepine-agonisten, anxiolytica Versie 2.0: http://www.ephor.nl/media/1075/anxiolytica-compleet_aug-2011.pdf
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van alprazolam: https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0_DOMAIN,P0_LANG,P2_RESPPG,P2_SORT,P2_AS_ATC:H,NL,10,PRODA,N05BA12
3. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/alprazolam>
4. Bertz RJ, Kroboth PD, Kroboth FJ, Reynolds IJ, Salek F, Wright CE, Smith RB. Alprazolam in young and elderly men: sensitivity and tolerance to psychomotor, sedative and memory effects. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 Jun;281(3):1317-29.
5. 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.
6. Lader M. Effectiveness of benzodiazepines: do they work or not? *Expert Rev Neurother.* 2008 Aug;8(8):1189-91.
7. Aden GC, Thein SG. Alprazolam Compared to Diazepam And Placebo in The Treatment of Anxiety. *J Clin Psychiatry* 1980; 41(7):245-248.
8. Elie R, Lamontagne Y. Alprazolam and Diazepam in the Treatment of Generalized Anxiety. *J Clin Psychopharm* 1984; 4(3):125-129.
9. Rimón R, Kultalahti ER, Kalli A, Koskinen T, Lepola U, Naarala M, Tick E. Alprazolam and oxazepam in the treatment of anxious out-patients with depressive symptoms: a double-blind multicenter study. *Pharmacopsychiatry.* 1991 May;24(3):81-4.
10. Sylvestre MP, Abrahamowicz M, Čapek R, Tamblyn R. Assessing the cumulative effects of exposure to selected benzodiazepines on the risk of fall-related injuries in the elderly. *Int Psychogeriatr.* 2012 Apr;24(4):577-86.

11. Zint K, Haefeli WE, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J, Stürmer T. Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Dec;19(12):1248-55.
12. 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.* 1998 Jan;38(1):14-21.
13. <http://www.open-pharmacy-research.ca/wordpress/wp-content/uploads/deprescribing-algorithm-benzodiazepines.pdf>