

## Indicatie

Angst

## Standpunt Ephor

**Bromazepam** wordt door Ephor als middel geadviseerd voor de behandeling van angst. Benzodiazepineagonisten 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, door de verlengde eliminatiehalfwaardetijd van bromazepam in ouderen(1)

Bromazepam is geregistreerd voor symptomatische behandeling van pathologische angst en spanning.(2) Bromazepam is sinds 1974 internationaal in de handel.

Bromazepam 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 onbekend.

### Effectiviteit:

Bromazepam is niet bestudeerd in een gecontroleerde studie bij ouderen. In de algemene populatie is bromazepam even effectief als alprazolam, diazepam, lorazepam en prazepam en significant beter ( $p < 0.05$ ) dan placebo. (4-7)

**Bijwerkingen:** vooral aan het begin van de behandeling sufheid, moeheid, verminderde waakzaamheid, verwardheid, spierzwakte, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie. Het valrisico en de fractuurincidentie nemen toe. Paradoxe reacties, zoals acute opwinding en agressie, kunnen optreden.

**Interactiepotentieel:** middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

**Farmacokinetiek:** de eliminatiehalfwaardetijd kan verlengd zijn bij ouderen.

**Dosering:** een lage dosis van 2x daags 1,5 mg wordt aanbevolen.

**Gebruiksgemak:** 2x daagse dosering. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses met behulp van een deelstreep. Fijnmalen mag.

## Ervaring

### Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Het aantal ouderen dat in RCTs is bestudeerd is onbekend. Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen bromazepam en andere benzodiazepine-agonisten in de oude patiëntenpopulatie.

### Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 496 mannen en 1257 vrouwen.

≥75 jaar: 307 mannen en 1141 vrouwen.

## Effectiviteit

Er zijn alleen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd in de algemene patiëntenpopulatie tussen bromazepam en diazepam, lorazepam, alprazolam en prazepam en placebo, er zijn geen studies specifiek voor ouderen gerapporteerd.

Een dubbel-blind, placebo-gecontroleerde studie kregen 48 patiënten (gemiddelde leeftijd 38 jaar, spreiding 19-58 jaar) met een gegeneraliseerde angststoornis gedurende 4 weken bromazepam (18 mg/dag), diazepam (15 mg/dag) of placebo. Vanaf week 1 waren beide middelen superieur ( $p < 0.05$ ) aan placebo in het verminderen van angst. Bromazepam was significant effectiever dan diazepam ten aanzien van lichamelijke angstfactoren en de totale score op de Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) en de angstfactor van de Patient's Self-Rating Symptom Scale.(4)

In een andere gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie werd bij 60 patiënten (leeftijd onbekend) geen significant verschil in het anxiolytische effect van bromazepam en lorazepam gevonden, beide middelen waren superieur aan placebo.(5)

In een dubbel-blinde studie werden bromazepam en alprazolam vergeleken bij 119 patiënten (leeftijd onbekend) met angst. De globale score op de HARS verbeterde bij 55.3% voor bromazepam en 57.8% voor alprazolam.(6)

Bromazepam (12 mg) is in een dubbel-blinde studie vergeleken met prazepam (40 mg) bij 159 patiënten met een angststoornis. Bromazepam was significant effectiever dan prazepam op de lichamelijke angstsymptomen. Beiden waren effectief voor de behandeling van angststoornissen.(7)

### **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 bij ouderen. In de algemene populatie is er na 1-4 weken effect.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Niet bekend.

## Bijwerkingen en Veiligheid

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen?**

Er zijn geen studies bij ouderen. 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.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Ja, vooral bij ouderen: paradoxale reacties, zoals rusteloosheid, agitatie, irritatie, opwinding, agressie, woede-aanvallen, wanen, hallucinaties, psychosen, nachtmerries, geheugenverlies, gedragsstoornissen.(3)

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

**Anticholinerge effecten**

Wanen, hallucinaties, psychosen.

**Delier**

verwarde toestand, waanvoorstellingen, hallucinaties, psychosen.

**Duizeligheid**

Ja, frequentie onbekend.

**Valneiging en/of motorische functie**

Ja, het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd. Bromazepam kan sufheid, ataxie, duizeligheid, spierzwakte en dubbelzien veroorzaken.

**Sedatieve effecten**

Ja, in het begin van de behandeling treedt vooral sufheid overdag op. De sedatieve werking van alcohol en andere centraal depressieve stoffen kan worden versterkt.

**Orthostatische effecten.**

Nee.

**Invloed op voedselinname**

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

**Hemostase**

Nee.

**Cardiovasculaire bijwerkingen**

Nee.

**Cognitie**

Ja, anterograde amnesie en geheugenverlies kunnen optreden. (5)

**Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

Bromazepam geeft met name aan het begin van de behandelingen bijwerkingen (sufheid, moeheid, verminderde waakzaamheid, verwardheid, spierzwakte, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie) die van belang zijn voor ouderen omdat deze effect hebben op valneiging en fractuurincidentie.

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. De bijwerkingen van bromazepam passen binnen het beeld van de benzodiazepines.

**Interactiepotentieel****Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

Het interactiepotentieel is middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

CYP3A4 remmers geven een stijging van de bromazepam concentratie.  
Cimetidine verlengt de eliminatiehalfwaardetijd van bromazepam.

Antipsychotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica en sedatieve antihistaminica geven versterking van het centraal dempende effect. Narcotische analgetica geven potentiëring van de euforie, die kan leiden tot versterking van de psychische afhankelijkheid.

Opioïden kunnen vooral bij ouderen versterking van de ademhalingsdepressie geven.  
Alcohol versterkt het sedatieve effect.

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Een lagere dosis wordt geadviseerd voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie vanwege de kans op ademhalingsdepressie. Er is een contra-indicatie voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie omdat zij encefalopathie kunnen ontwikkelen.  
(2)

## **Farmacokinetiek**

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

Single-dose PK studie bij 10 jonge mannen (gem. 24 jaar), 7 jonge vrouwen (gem. 24 jaar), 8 oude mannen (gem. 70 jaar) en 7 oude vrouwen (gem. 66 jaar) met 6 mg oraal bromazepam. Bij oude mannen was er in vergelijking met jonge mannen een significante verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd van 20 tot ongeveer 32 uur. Bij vrouwen werd geen significant verschil in de eliminatiehalfwaardetijd tussen oud en jong (28 vs. 28 uur).(8)

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

Bij patiënten ouder dan 70 jaar werd bromazepam 2x daags gedurende 9 dagen gegeven. Op basis van het PK profiel werd een dosis aanbevolen van 2x daags 1.5 mg.(9)

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

De eliminatiehalfwaardetijd is 15-22 uur en kan verlengd zijn bij ouderen tot 32 uur.(2,8)

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

Nee. De gemiddelde biologische beschikbaarheid van de onveranderde stof is 75-80%.

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

Nee.

## **Dosis**

Bij patiënten ouder dan 70 jaar wordt een dosis aanbevolen van 2x daags 1.5 mg.(9)

### **Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Ja, ouderen zijn gevoeliger voor de effecten. Bij ouderen de dosis verlagen.

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Nee.

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Er is een contra-indicatie voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie omdat zij encefalopathie kunnen veroorzaken.(2)

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

Dosering bij ouderen 2x daags. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses met een deelstreep. Fijnmalen mag.

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

Ouderen dienen een verlaagde dosis te krijgen. Vanwege de spier relaxerende werking van benzodiazepines, is de kans op vallen met heupfracturen tot gevolg bij ouderen verhoogd.(2)

## **Stoppen van de medicatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Daar het risico van de onthoudingsverschijnselen/rebound verschijnselen groter is na het plotseling stopzetten van de behandeling, wordt aangeraden de dosis geleidelijk te verminderen.(10) Er is een stop algoritme beschikbaar.(11) 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](http://www.ephor.nl/media/1075/anxiolytica-compleet_aug-2011.pdf)
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van bromazepam: [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,N05BA08](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,N05BA08)
3. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/bromazepam>
4. [Fontaine R](#), [Annable L](#), [Chouinard G](#), [Ogilvie RI](#). Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *Clin Psychopharmacol*. 1983 Apr;3(2):80-7.
5. [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.
6. [Ropert R](#), [Bernes J](#), [Dachary JM](#). Efficacy and tolerance of alprazolam and bromazepam in flexible doses. Double-blind study in 119 ambulatory anxious patients]. *Encephale*. 1987 Mar-Apr;13(2):89-95. Article in French.
7. [Guelfi JD](#), [Lancrenon S](#), [Millet V](#). Comparative double-blind study of bromazepam versus prazepam in non-psychotic anxiety. *Encephale*. 1993;19(5):547-552. Article in French.

8. Ochs R, 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.
9. Escande M, Monjanel-Mouterde S, Diadema B, Coassolo P, Orluc A, Aubert C, Durand A, Cano JP. Determination of the optimal dose of bromazepam in the elderly. *Therapie*. 1989 May-Jun;44(3):219-22.
10. <http://www.ephor.nl/media/1281/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf>
11. <http://www.open-pharmacy-research.ca/wordpress/wp-content/uploads/deprescribing-algorithm-benzodiazepines.pdf>