

Indicatie

Angst

Standpunt Ephor

Chloordiazepoxide wordt door Ephor niet als middel geadviseerd voor de behandeling van angst wegens de lange halfwaardetijd met verhoogd risico op accumulatie en tevens een verhoogd risico op vallen en fracturen bij ouderen. (1) Het voorkeursmiddel binnen deze groep is lorazepam. (1) Benzodiazepine-agonisten zijn bij de behandeling van angststoornissen geen middelen van eerste keuze, er is een voorkeur voor SSRI's. (2)

Chloordiazepoxide is geregistreerd voor de behandeling van pathologische angst en spanning, die ernstig is, invaliderend is of ernstig lijden veroorzaakt. (3)
Chloordiazepoxide is sinds 1960 internationaal in de handel.

Chloordiazepoxide vergemakkelijkt de remmende neurotransmitter werking van gamma-aminoboterzuur waarbij het zowel pre- als post-synaptische remming in het centrale zenuwstelsel (CNS) medieert. (2,3)

Ervaring:

Het aantal ouderen dat in RCTs is bestudeerd is onbekend.

Effectiviteit:

Er zijn geen RCTs bij ouderen gevonden. Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd bij ouderen tussen chloordiazepoxide en andere benzodiazepines voor de indicatie angst.

Bijwerkingen:

Het valrisico en de factuurincidentie zijn verhoogd bij het gebruik van chloordiazepoxide bij ouderen (1). Ouderen zijn gevoeliger voor de sedatieve effecten. De bijwerkingen slaperigheid overdag, vermoeidheid, afvlakking van het gevoel, ataxie, verwardheid, duizeligheid, dubbelzien en spierzwakte zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk.

Interactiepotentieel:

Middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen). (2,3)

Farmacokinetiek:

De eliminatiehalfwaardetijd van chloordiazepoxide is ongeveer 9 uur, echter de eliminatiehalfwaardetijd van de actieve metabolieten demoxepam en desmethyldiazepam bedragen 28-63 respectievelijk 42-96 uur. De eliminatiehalfwaardetijd neemt toe bij ouderen. Bij langdurig gebruik is de kans op accumulatie van desmethyldiazepam vergroot.

Dosering:

Ouderen: 5-10 mg éénmaal per dag.

Gebruiksgemak: éénmaal daagse dosering bij ouderen. De omhulde tabletten kunnen het beste met een ruime hoeveelheid water worden ingenomen, eventueel met wat voedsel. Fijnmalen mag.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Niet bekend.

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 246 mannen en 262 vrouwen.

≥75 jaar: 94 mannen en 255 vrouwen.

Effectiviteit

Er zijn geen RCTs bij ouderen gevonden. Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd voor ouderen tussen chloordiazepoxide en andere benzodiazepines voor de indicatie angst. Uit een review in de algemene populatie blijkt dat chloordiazepoxide in 8 van de 13 studies minder effectief was dan de benzodiazepine-agonisten diazepam, oxazepam, clorazepinezuur en prazepam.(4) 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 (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Onbekend.

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

Onbekend.

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.

Een grote prospectieve database studie bij 253 patiënten ouder dan 65 jaar (67.4-79.4) heeft aangetoond dat er een dosis afhankelijkheid is in het risico op letsel. Bij een toename van chloordiazepoxide van 0 tot de aanbevolen volwassen dosis (dagelijks 30 mg) was er ongeveer een verdubbeling van het risico op letsel (HR = 1.93).(5)

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 16% is verhoogd (HR 1.16; 95% CI: 0.75-1.80), echter de spreiding is in deze groep groot.(6)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Ouderen zijn gevoeliger voor de effecten van benzodiazepinen, bovendien is bij hen het gevaar van cumulatie groter.(2,3)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten:

Nee.

Delier:

Door het gebruik van benzodiazepines kan een reeds aanwezige depressie manifest worden, rusteloosheid, opwinding, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanvoorstellingen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen optreden tijdens gebruik van benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen.(2)

Duizeligheid:

Ja, frequentie onbekend.

Valneiging en/of motorische functie:

Ja, chloordiazepoxide kan sufheid, ataxie, duizeligheid, spierzwakte en dubbelzien veroorzaken. Het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd (1).

Sedatieve effecten:

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.(7)

Orthostatische effecten:

Nee.

Invloed op voedselinname:

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

Hemostase:

Nee.

Cardiovasculaire bijwerkingen:

Nee.

Cognitie:

Anterograde amnesie is als bijwerking van chloordiazepoxide gemeld.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd bij het gebruik van chloordiazepoxide bij ouderen. Ouderen zijn gevoeliger voor de sedatieve effecten. De bijwerkingen slaperigheid overdag, vermoeidheid, afvlakking van het gevoel, ataxie, verwardheid, duizeligheid, dubbelzien en spierzwakte zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Relevant: ritonavir remt het metabolisme van chloordiazepoxide.

Rekening houden met: potentiëring van de centraal dempende werking in combinatie met psychotrope farmaca, zoals antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica en anestetica en sedatieve antihistaminica. Bij narcotische analgetica kan echter ook een potentiëring van de euforie optreden, die kan leiden tot versterking van de psychische afhankelijkheid.

De werking van chloordiazepoxide wordt versterkt door farmaca die het cytochroom P-450 in de lever remmen, zoals cimetidine. Gelijktijdig gebruik van disulfiram en chloordiazepoxide kan de klaring van chloordiazepoxide vertragen en de concentratie in serum verlagen.(2)

Het interactiepotentieel is middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).(2,3)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Chloordiazepoxide is gecontra-indiceerd bij myasthenia gravis, ernstige respiratoire insufficiëntie, slaap-apneusyndroom en bij ernstige leverinsufficiëntie. Benzodiazepines zijn niet bedoeld om patiënten bij wie ook een lever- of nierfunctiestoornis aanwezig is te behandelen omdat dit het ontstaan van encefalopathie kan bevorderen.

Farmacokinetiek

Chloordiazepoxide wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd, piek plasmaconcentraties worden tussen de een en de twee uur bereikt. Na ongeveer 3 dagen continu gebruik treedt een steady-state situatie op. Chloordiazepoxide wordt in de lever gemetaboliseerd tot demoxepam, desmethyl-chloordiazepoxide, desmethyldiazepam en oxazepam. Een aantal van deze metabolieten is farmacologisch actief.

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

28 jongeren (gemiddelde leeftijd 25 jaar) en 8 gezonde oudere mannen (gemiddelde leeftijd 69 jaar) kregen 25 mg chloordiazepoxide. Piek bloedconcentraties waren lager bij de ouderen en werden later bereikt door een mogelijke langzamere absorptie, De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd was bij de ouderen met 18.2 uur significant langer ($p < 0.001$) dan bij de jongeren met 10.1 uur. De klaring bij de ouderen was met 26.6 ml/min significant minder ($p < 0.025$) dan bij de jongeren met 46.3 ml/min.(8) Een studie in 27 gezonde controles en 13 patiënten met een leverziekte in de leeftijd van 16-86 jaar heeft aangetoond dat na een intraveneuze toediening van chloordiazepoxide de eliminatie halfwaardetijd toeneemt bij stijgende leeftijd ($t_{1/2}(\beta)$) van 7 naar 40 uur ($r, 0.67$; $P < 0.001$). Deze stijging is te verklaren door een afgenomen plasmaklaring (30 ml per min tot 10 ml per min ($r, -0.71$; $P < 0.001$) en een toegenomen distributievolume (van 0.26 naar 0.38 l/kg ($r, 0.60$; $P < 0.05$).(9)

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

Nee

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

Ja, chloordiazepoxide heeft een accumulatiefactor van 4,7. Deze factor geeft aan in hoeverre de plasmaspiegel bij chronisch gebruik verhoogd is ten opzichte van eenmalige dosis.(10) De eliminatiehalfwaardetijd van chloordiazepoxide is ongeveer 9 uur. De eliminatiehalfwaardetijden van de actieve metabolieten demoxepam en desmethyldiazepam bedragen 28-63 respectievelijk 42-96 uur. Deze zijn verlengd bij ouderen.

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

Nee.

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

Nee.

Dosis

Ouderen: 5-10 mg/dag. De behandeling dient te worden begonnen met de laagst aanbevolen dosering. De tabletten innemen vlak voor of uiterlijk 30 min voor het slapen gaan. De omhulde tablet innemen met een half glas water of wat voedsel.(3)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

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

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

De dosis moet aangepast worden naar 5-10 mg/dag. Benzodiazepines zijn niet bedoeld om patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis te behandelen omdat dit het ontstaan van encefalopathie kan bevorderen.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

De dosis moet aangepast worden naar 5-10 mg/dag bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Er is een contra-indicatie voor ernstige leverfunctiestoornissen omdat dit het ontstaan van encefalopathie kan bevorderen.

Gebruiksgemak**Doseringsfrequentie en toediening**

Eénmaal daagse dosering bij ouderen. 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?**

De dosis dient verlaagd te worden bij ouderen.

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. Er is een stop algoritme beschikbaar.(11)

Referenties

1. Geneesmiddelenrapport van Ephor: benzodiazepine-agonisten, anxiolytica Versie 2.0: http://www.ephor.nl/media/1075/anxiolytica-compleet_aug-2011.pdf
2. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/chl_oordiazepoxide#dosering
3. 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,N05BA02
4. Baskin SI, Esdale A. Is Chlordiazepoxide the Rational Choice Among Benzodiazepines? *Pharmacotherapy* 1982;2(2):110-119.
5. Tamblyn R, Abrahamowicz M, du Berger R, McLeod P, Bartlett G. A 5-year prospective assessment of the risk associated with individual benzodiazepines and doses in new elderly users. *Gastroenterology*. 1978 Sep;75(3):479-85.
6. 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.
7. 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.
8. Shader R, Greenblatt DJ, Harmatz JS, Franke K, Koch-Weser J. Absorption and Disposition of Chlordiazepoxide in Young and Elderly Male Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology* 17(11-12):709-18.
9. 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 Sep;75(3):479-85.
10. Christiaan H. Vinkers, Joeri K. Tijdink, Jurjen J. Luykx en Roeland Vis. Kiezen voor de juiste benzodiazepine; werkingsmechanisme en farmacokinetiek. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012;156:A4900
11. <http://www.open-pharmacy-research.ca/wordpress/wp-content/uploads/deprescribing-algorithm-benzodiazepines.pdf>