

## Indicatie

Angst en slaapstoornissen

## Standpunt Ephor

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

**Diazepam** wordt door Ephor niet als middel geadviseerd voor de behandeling van slaapstoornissen wegens de verlengde halfwaardetijd met verhoogde risico op accumulatie en vallen met fracturen en sterfte door pneumonie bij ouderen.(3) De voorkeursmiddelen binnen deze groep zijn temazepam, zolpidem en zopiclon.(3)

Diazepam is ook geregistreerd voor alcoholontwenningverschijnselen, als adjuvans bij spierspasmen, bij epilepsie en status epilepticus en als premedicatie voorafgaand aan algehele narcose of voor sedatie.(2,4) Deze indicaties worden hier niet besproken. Volgens een rapport van het RIVM is er off-label gebruik van diazepam in 72% van de diazepam voorschriften, met name voor de behandeling van lage rugpijn.(5) De evidence voor de effectiviteit van diazepam bij de behandeling van lage rugpijn is beperkt en de algehele kwaliteit van bewijs zeer laag, om die reden worden benzodiazepinen door de NHG niet aanbevolen voor de behandeling van specifieke lage rugklachten.(6)

Diazepam vergemakkelijkt de remmende neurotransmitter werking van gamma-aminoboterzuur net als andere benzodiazepines.(2,4)

### **Ervaring:**

Het aantal ouderen dat in RCTs is bestudeerd is onbekend.

### **Effectiviteit:**

#### **Angst**

Er zijn geen studies van diazepam bij ouderen verricht.

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd voor ouderen tussen diazepam en andere benzodiazepines voor de indicatie angst. In de algemene populatie is vergelijkbare effectiviteit gevonden tussen diazepam en verschillende benzodiazepines (alprazolam, clorazepinezuur, clobazam).(7-11)

#### **Slaapstoornissen**

Er zijn geen studies van diazepam bij ouderen apart verricht.

Een meta-analyse van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit van de benzodiazepine-agonisten diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon zien. Geen enkele data in de meta-analyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten.(12)

In een dubbelblinde studie wordt diazepam vergeleken met lormetazepam. Bij gebruik van diazepam werd de inslaaptijd en het aantal keer wakker worden significant minder gereduceerd en de slaapduur significant minder verlengd.(13)

### **Bijwerkingen:**

Er is een hoger risico op vallen en fractures.(14-16) Oudere patiënten kunnen gevoelig zijn voor bijwerkingen zoals slaperigheid, duizeligheid en spierzwakte. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op. Maagdarmstoornissen en anterograde amnesie zijn voor de oude kwetsbare patiënt ook van belang. Er is een hoger risico op sterfte door pneumonie beschreven bij het gebruik van diazepam bij ouderen.(17) De incidentie van ongewenste sedatie bij ouderen groter is dan in de jonge patiëntenpopulatie.(18) Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden.(1-4)

**Interactiepotentieel:** middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).(4)

**Farmacokinetiek:** De eliminatiehalfwaardetijd van diazepam en de actieve metaboliet N-desmethyldiazepam bedraagt 20-54 uur en neemt toe met het stijgen van de leeftijd tot 32-198 uur.(19-23)

### **Dosering:**

Bij ouderen: begin dosering 2-2,5 mg, indien nodig geleidelijk verhogen.

### **Gebruiksgemak:**

De tabletten innemen met water. De tabletten bevatten een breukgleuf en mogen verpulverd worden.

## **Ervaring**

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

Er zijn geen RCTs bij ouderen gevonden.

### **Praktijkervaring**

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

65-74 jaar: 3535 mannen en 5543 vrouwen

≥75 jaar: 2186 mannen en 4484 vrouwen

Diazepam is sinds 1978 internationaal in de handel.

## **Effectiviteit**

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

#### **Angst**

Er zijn geen studies van diazepam bij ouderen apart verricht

Een systematische review van 23 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, dit zou mogelijk kunnen komen door publicatie bias, kwaliteit van de data of placebo-effect.(7)

In twee dubbelblinde studies waarin alprazolam werd vergeleken met placebo en diazepam werden geen significante verschillen gevonden in effectiviteit tussen alprazolam (1,5 of 2 mg) en diazepam (18.6 of 15.8 mg) voor de behandeling van generaliseerde angststoornissen.(8,9)

Een vergelijkende studie tussen clorazepinezuur (27 patiënten, 15 mg 's nachts) en diazepam (27 patiënten, 5 mg 3x daags) toont vergelijkbare effectiviteit aan door middel van de Hamilton Anxiety scale en Rapid Symptom check list bepaald over een evaluatieperiode van 22 dagen. Er werd geen verschil in effectiviteit tussen clorazepinezuur en diazepam aangetoond.(10)

In een dubbelblinde studie (leeftijd 16-65 jaar) werd clobazam (enkele dosis 20 mg) vergeleken met diazepam (3x daags 5 mg) voor de indicatie angst.(11) De effectiviteit van clobazam en diazepam was vergelijkbaar.

### **Slaapstoornissen**

Er zijn geen studies van diazepam bij ouderen apart verricht.

Een meta-analyse van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit van de benzodiazepine-agonisten diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon zien. Geen enkele data in de meta-analyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten.(12)

In een dubbelblinde studie wordt diazepam vergeleken met lormetazepam. Bij gebruik van diazepam werd de inslaaptijd en het aantal keer wakker worden significant minder gereduceerd en de slaapduur significant minder verlengd.(13)

### **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?**

Nee.

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

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

## **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 zeer grote retrospectieve cohort studie toonde dat bij patiënten ouder dan 65 er een significant verhoogd risico is bij gebruik van diazepam op non-vertebrale fracturen (RR 1.97 (1.22-3.16): vóór behandeling vs 90 dagen na behandeling). Het relatieve risico was het grootste in de eerste 15 dagen van de behandeling (dag 0-15; RR 3.94 versus 1.40 dag 61-90).(14)

Een prospectieve studie naar de associatie tussen benzodiazepine gebruik en valneiging van patiënten opgenomen in het ziekenhuis en ouder dan 70 jaar (gemiddelde leeftijd

81 jaar) heeft aangetoond dat patiënten die diazepam gebruiken een hoger risico hebben op een valincident in de voorafgaande 90 dagen dan patiënten met oxazepam (Odds Ratio: 6.8). Vergeleken met patiënten die geen benzodiazepine gebruikten was de Odds Ratio van diazepam 3.3. Conclusies uit deze studies worden bemoeilijkt door onzekerheden waaronder de betrouwbaarheid van self-reporting, kleine patiënten aantallen en duur van het benzodiazepine gebruik en selectie bias.(15)

Een case-crossover studie in Taiwense oudere patiënten (>65 jaar) heeft aangetoond dat diazepam het risico op fractures verhoogd met een odds ratio van 1.49 (CI:1.05-2.11, p<0.05) gecorrigeerd voor comorbiditeiten. Andere benzodiazepines (alprazolam, bromazepam, flurazepam, flunitrazepam, lorazepam, midazolam) lieten geen verhoogd risico zien in deze studie.(16)

Een grote retrospectieve case-control studie heeft onderzocht wat de relatie is tussen benzodiazepine gebruik, pneumonie en pneumonie geassocieerde sterfte. Het cohort omvatte patiënten van alle leeftijden, waarvan 32% ouder dan 75, die benzodiazepines gebruikten. De studie toont aan dat benzodiazepines het risico op pneumonie geassocieerde sterfte significant verhoogd, Odds Ratio voor pneumonie bij gebruik van diazepam was 1.49. Pneumonie geassocieerde sterfte binnen 30 dagen heeft voor diazepam een Odds Ratio van 1.24 en op de lange termijn sterfte 1.27).(17)

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

Er is een hoger risico op vallen en fractures.(14-16). 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.(18) Oudere patiënten kunnen gevoelig zijn voor bijwerkingen zoals slaperigheid, duizeligheid en spierzwakte. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden.

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

Nee.

### **Anticholinerge effecten:**

Na injectie treedt incidenteel urineretentie en droge mond op.

### **Delier:**

Ja, verwardheid, hallucinaties, agressie, nachtmerries en andere psychische en paradoxale reacties worden gemeld bij het gebruik van diazepam.(4)

### **Duizeligheid:**

Ja, vaak:1-10%.(4)

### **Valneiging en/of motorische functie:**

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

### **Sedatieve effecten:**

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.(18)

**Orthostatische effecten:**

Nee.

**Invloed op voedselinname:**

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

**Hemostase:**

Nee.

**Cardiovasculaire bijwerkingen:**

Nee.

**Cognitie:**

Anterograde amnesie is gemeld.

**Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

Er is een hoger risico op vallen en fractures.(14-16) Oudere patiënten kunnen gevoelig zijn voor bijwerkingen zoals slaperigheid, duizeligheid en spierzwakte. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op. Maagdarfstoornissen en anterograde amnesie zijn voor de oude kwetsbare patiënt ook van belang. Er is een hoger risico op sterfte door pneumonie beschreven bij het gebruik van diazepam bij ouderen.(17) Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden. Een lage dosering wordt aangeraden voor ouderen.(1-4)

**Interactiepotentieel**

**Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

Substraten van CYP3A4 en/of CYP2C19 kunnen de PK van diazepam beïnvloeden.

Ritonavir kan de plasma concentraties van diazepam verhogen met toename van het risico op sedatie en ademhalingdepressie. Bij gelijktijdig gebruik wordt een verlaagde dosis van diazepam geadviseerd.

Gelijktijdig gebruik van andere centraal dempende farmaca (antipsychotica, anxiolytica/sedatieven, antidepressiva, hypnotica, anticonvulsiva, narcotische analgetica, anaesthetica en sederende antihistaminica of alcohol) kunnen de sederende effecten versterken en depressie van respiratoire of cardiovasculaire functies geven.

Gelijktijdig gebruik van diazepam met valproaat verhoogt het risico op psychose.

Het interactiepotentieel is middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).(2,4)

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

Diazepam 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?**

Nee.

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

Nee.

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

Ja, de eliminatiehalfwaardetijd van diazepam en de actieve metaboliet N-desmethyldiazepam bedraagt 20-54 uur en neemt toe met het stijgen van de leeftijd tot 32-198 uur.(19-23)

**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**

Bij ouderen: begindosering 2-2,5 mg, indien nodig geleidelijk verhogen.

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

Een verminderde dosering dient aan ouderen te worden gegeven aangezien er een verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen is.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:** patiënten met een gestoorde nierfunctie moeten op de halve dosering worden ingesteld.

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:** Patiënten met een gestoorde leverfunctie moeten op de halve dosering worden ingesteld. Benzodiazepinen zijn niet geïndiceerd bij de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie daar deze het ontstaan van encefalopathie kunnen veroorzaken.

## **Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie en toediening**

Tabletten innemen met water. De tabletten bevatten een breukgleuf en mogen verpulverd worden.

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

Nee.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

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

Vooraf bij ouderen kunnen tegenstrijdige reacties voorkomen. Dit zijn rusteloosheid, opwindend, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanideeën, woedeaanvallen, nachtmerries,



10. 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 Oct 15;2(16):525-8
11. 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.
12. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ.* 2000;162(2):225-233.
13. Sastre y Hernández MS, Hentschel HD, Fichte K. Comparative efficacy of lormetazepam (Noctamid) and diazepam (Valium) in 100 out-patients with insomnia. *J Int Med Res* 1981; 9(3):199-202.
14. Finkle WD, Der JS, Greenland S, Adams JL, Ridgeway G, Blaschke T, Wang Z, Dell RM, Van Riper KB. Risk of fractures requiring hospitalization after an initial prescription for zolpidem, alprazolam, lorazepam, or diazepam in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Oct;59(10):1883-90.
15. Balloková A, Peel NM, Fialova D, Scott IA, Gray LC, Hubbard RE. Use of benzodiazepines and association with falls in older people admitted to hospital: a prospective cohort study. *Drugs Aging.* 2014 Apr;31(4):299-310.
16. Tang YJ, Ho SY, Chu FY, Chen HA, Yin YJ, Lee HC, Chu WC, Yeh HW, Chiang WS, Yeh CL, Huang HL, Tzeng NS. Is Zolpidem Associated with Increased Risk of Fractures in the Elderly with Sleep Disorders? A Nationwide Case Cross-Over Study in Taiwan. *PLoS One.* 2015 Dec 30;10(12)
17. Obiora E, Hubbard R, Sanders RD, Myles PR. The impact of benzodiazepines on occurrence of pneumonia and mortality from pneumonia: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort. *Thorax.* 2013 Feb;68(2):163-70.
18. 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.
19. Klotz U, Avant GR, Hoyumpa A, Schenker S and Wilkinson GR. The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J Clin Invest.* 1975 Feb; 55(2): 347-359.
20. Wortelboer U, Cohrs S, Rodenbeck A, Rütger E. Tolerability of Hypnosedatives in Older Patients. *Drugs Aging* 2002;19(7):529-539.
21. 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.
22. Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS, Shader RI. Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27:301-3011.
23. 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.
24. <http://www.open-pharmacy-research.ca/wordpress/wp-content/uploads/deprescribing-algorithm-benzodiazepines.pdf>
25. <http://www.ephor.nl/media/1281/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf>