

Slaapapneu: Benzodiazepineagonisten

1340

- AHI apneu/ hypopneu index, geeft aantal ademstops of sterk verminderde ademhalingen per uur aan.
- SpO₂ arteriele zuurstofsaturatie, hoeveelheid zuurstof die aan het hemoglobine in de rode bloedcellen in de arteriën of slagaders gebonden is. Slaapapneu geeft nachtelijke desaturatie.
- RDI Respiratory disturbance index; gemiddeld aantal ademhalingsobstructies per uur (zoals obstructive apneu, hypopneu)

CONCLUSIE

Er is beperkt bewijslast voor het negatief effect van benzodiazepine op slaapapneu. De meeste studies zijn van minder goede kwaliteit waardoor het niet mogelijk is om er een harde conclusie aan te verbinden. Theoretisch is er risico op ademhalingsdepressie, vermindering van de spierspanning van de bovenste luchtwegen en onderdrukking respons op hypoxie/hypercapnie.

Op basis van expert opinion én het theoretisch mechanisme voor een negatief effect op de ademhaling en spierspanning worden alle benzodiazepineagonisten bewaakt. Deze middelen kunnen wel worden toegepast indien het voorschrift komt van een slaapspecialist.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Werkgroep 17-05-2017
 - o Opmerkingen deskundigen:
 - geen onderscheid tussen benzodiazepines en zolpidem en zopiclon. Wel geldt voor de laatste dat deze geneesmiddelen kunnen worden gebruikt indien het door de slaapspecialist worden voorgeschreven (m.n. bij patiënten met slaapapneu die heel snel wakker worden (zeer beperkte populatie)).
 - benzodiazepinen zorgen ervoor dat de wekprikkel wordt verminderd, waardoor de patiënt bij een laag zuurstofgehalte niet wakker wordt om te ademen. Bij mensen met slaapapneu kan dit fataal zijn
 - o Opmerking werkgroepleden:
 - Verzoek aan HH om literatuur voor (mechanisme van) benzo's op slaapapneu toe te sturen om aan te vullen als bewijslast.
 - Advies om de vraag voor te leggen aan een tweede deskundige.
- Werkgroep 04-06-2018: SHB heeft de vraag m.b.t. al dan niet bewaken van benzodiazepines ondanks zeer magere bewijslast voorgelegd aan een longarts. De longarts geeft aan achter bewaking te staan. Theoretisch bestaat er risico op verergering van de klachten. Tevens sluit dit aan op de richtlijn Obstructieve Slaapapneusyndroom, waarin wordt aanbevolen te stoppen met slaapmiddelen wanneer OSAS is vastgesteld.

PICO

P(atient)	Patient met slaapapneu
I(ntervention)	Gebruik benzodiazepineagonisten
C(omparison / Control)	Geen gebruik benzodiazepineagonisten
O(utcome)	Verergering slaapapneu

Datum literatuursearch: 27 februari 2017

PUBMED

Zoekterm: ("sleep apnea" OR "obstructive sleep apnea") AND ("benzodiazepines" OR "benzodiazepines antagonist" OR (((((((((((((((alprazolam) OR Bromazepam) OR Brotizolam) OR Chloordiazepoxide) OR Clobazam) OR Diazepam) OR Flunitrazepam) OR Lorazepam) OR Loprazolam) OR Lormetazepam) OR Midazolam) OR Nitrazepam) OR Oxazepam) OR Prazepam) OR Temazepam) OR Zolpidem) OR Zopiclon) AND ("airway obstruction" OR "apnea" OR hypopnea) AND Filter publication date 10 years

("Sleep Apnea, Obstructive"[Mesh] AND "Sleep Apnea Syndromes"[Mesh]) AND ("Benzodiazepines"[Mesh] OR ("zolpidem"[Supplementary Concept] OR "zolpidem"[All Fields]) OR zopiclon[All Fields])

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmmerkingen
Ref. 1 Mason e.a. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 14;(7):CD011090	Review 11studies: benzodiazepines, zolpidem en eszopiclon n= 137 (67 benzo.agonisten, 70 benzodiazepines)	Resultaten • Eszopiclone versus placebo: gepoolde data van twee studies laat zien dat er geen significante veranderingen zijn in de AHI (MD -3.40, 95% CI -10.36 to 3.56; • Zolpidem versus placebo: ○ gebruik zolpidem 10 mg gedurende min 6 maanden liet geen significante veranderingen van de AHI zien (2.7 ± 0.47 vs 4.8 ± 1.4) of SpO2 (91.0 ± 0.7 vs 91.4 ± 0.6). Er zijn verder geen ernstige bijwerkingen waargenomen ○ Zolpidem eenmalig 20 mg een stijging van de AHI, maar resultaat is niet significant (30.0 vs 17.0; P value = 0.12), wel significante verlaging van de SpO2 (76.8 vs 85.2; P value = 0.002). • Brotizolam (0.25mg) vs placebo: 1 studie met 12 patienten; geen significante verandering in RDI (15.9 ± 14.8 vs 18.5 ± 14.4), en gemidd. SpO2 (88.5 ± 3.0 vs 88.5 ± 2.5) waargenomen. • Flurazepam (30mg) vs placebo: twee studies 24 pat. ○ Afname minimum SpO2 (81.7 vs 85.2; P value = 0.002. en niet-significante toename AHI (21.5 vs 17.0; P value = 0.12) ○ Geen veranderingen RDI (19.6 ± 15.9 vs 18.5 ± 14.4), gemiddelde SpO2 (93.7 ± 1.6 vs 93.9 ± 1.4) of minimum SpO2 (88.5 ± 2.5 vs 88.5 ± 2.5). • Nitrazepam (5mg en 10 mg) versus placebo: 1 studie 11 pat. Geen significante veranderingen in apneu index of SpO2. • Temazepam versus placebo: twee studies 35 pt. ○ Temazepam 15-30mg: geen veranderingen RDI ○ Temazepam 10mg: geen veranderingen AHI, apneu-index, minimum SpO2.

		• Triazolam (0,25mg) versus placebo: 1 studie 12 pat. Hoger AHI (niet-significant) en lagere SpO2 (significant) waargenomen. Opmerkingen auteurs • Studies van slechte kwaliteit: korte duur, kleine onderzoeksgroepen, slecht beschreven methodologie en resultaten. • Er zitten patiënten tussen die behandeld worden met CPAP voorafgaand en tijdens de studie, dit kan mogelijk effect hebben op de te bestuderende stof. • geen verergering gezien van OSA met de benzo's; minimum SPO2 kan afnemen door zolpidem en triazolam. • Grotere en robuustere studies nodig om vast te stellen of middelen die ademhalingsdepressie kunnen geven veilig gebruikt kunnen worden door patiënten met slaapapneu. Opmerkingen opsteller rapport Verergering van slaapapneu door benzodiazepineagonisten lijkt gering uit de beschikbare gegevens. Vanwege de relatief slechte kwaliteit van de studies kan niet worden uitgesloten dat deze groep middelen veilig gebruikt kunnen worden.
--	--	--

EMBASE

Zoekterm: #1 AND ('human'/de OR 'meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'systematic review'/de) AND ('benzodiazepine'/de OR 'benzodiazepine derivative'/de OR 'zolpidem'/de) AND (2015:py OR 2016:py OR 2017:py)

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmerkingen
Ref. 2 Zhang X.J. e.a. The effect of non-benzodiazepine hypnotics on sleep quality and severity in patients with OSA: a meta-analysis Sleep and Breathing 2014 18:781–789	meta-analyse Zaleplon, zolpidem, eszopiclon n = 286	Resultaten • geen significant effect op de AHI en nachtelijke SPO₂ (0.02, 95% BI -0.7 to 0.74) • Verbetering van de slaap met 7,3%; 95% BI 3.86 tot 10.73 p<0.0001. • Vermindering van de slaaplatentie (-7.59, 95% BI -11.09 tot -4.08, p=0.96).
Ref. 3 Goncalves M.e.a Benzodiazepines effects in obstructive sleep apnea patients. 2016 JSR 25 (Suppl. 1), 359	Poster presentatie n = 274	Resultaten Benzodiazepine gebruik is geassocieerd met een hogere AHI en lagere zuurstofsaturatie (SO ₂)

RICHTLIJNEN

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmmerkingen
NHG standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen(tweede herziening)	Richtlijn	meldt om geen slaapmiddelen voor te schrijven i.c.m. andere andere middelen met effecten op het centrale zenuwstelsel, bij vermoeden van het obstructieve slaapapneusyndroom
CBO richtlijn Richtlijn Diagnostiek en behandeling van het obstructievelaapapneusyndroom bij volwassenen (2009)	Richtlijn	geeft als advies om – indien er sprake van is - te stoppen met slaapmiddelen wanneer OSAS is gediagnosticeerd
Richtlijn Obstructieve Slaapapneusyndroom. Richtlijndatabase (9 feb 2009)	Richtlijn	https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/obstructieve_slaapapneusyndroom_osas/conservatieve_en_medicamenteuze_behandeling_osas/conservatieve_behandeling_osas.html Aanbeveling bij conservatieve behandeling van OSAS: vermijden van sederende middelen

OVERIGE

Bron	Effect
Ref 1 SPC* Dormicum [27 feb 2017]	4.3 CI: slaap-apnoesyndroom

* geldt ook voor onder andere de SPC's van Brotizolam, Flunitrazepam, Flurazepam, Loprazolam, Lormetazepam, Nitrazepam, Temazepam, Zolpidem en Zopiclon

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Ja	4 juni 2018