

COPD: benzodiazepineagonisten

6504

BI: betrouwbaarheidsinterval, OR: odds ratio

CONCLUSIE

Onderbouwing komt uit case-control onderzoek. In 1 van de publicaties wordt opgemerkt dat slapeloosheid vaak voorkomt bij gevorderde COPD. En dat dat verband kan houden met het voorschrijven van / een hogere blootstelling aan benzodiazepinen. Er is gevonden dat patiënten met ernstige COPD of COPD en respiratoir falen vaker zijn blootgesteld aan benzodiazepinen. Of de benzodiazepinen de oorzaak zijn van verergering van de luchtwegklachten, is niet duidelijk.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Werkgroep 11-05-2017: er is een associatie en een farmacologische verklaring. In de praktijk kost het veel moeite om benzodiazepinen af te bouwen, daarom liever niet starten als dit niet echt nodig is.
- Slaapstoornissen komen vaak voor bij patiënten met COPD, wat weer een negatief effect heeft op COPD.

PICO

P(atient)	patiënten met astma
I(ntervention)	benzodiazepine
C(omparison / Control)	placebo
O(utcome)	risico op (verergering) luchtwegklachten

Datum literatuursearch: 07-02-2017

PUBMED

Zoekterm: (benzodiazepines OR alprazolam OR bromazepam OR brotizolam OR chlordiazepoxide OR clobazam OR clonazepam OR clorazepate dipotassium OR diazepam OR flunitrazepam OR flurazepam OR loprazolam OR lorazepam OR lormetazepam OR midazolam OR nitrazepam OR oxazepam OR prazepam OR temazepam OR zolpidem OR zopiclone) AND COPD

Bron	Bewijs	Resultaten/opmerkingen
ref. 1 Lu XM et al. The effect of benzodiazepines on insomnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of treatment efficacy and safety. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016;11:675-85.	studie (meta-analyse) n = 81 (n = totale aantal patiënten in de geïnccludeerde studies)	• In 5 studies werd gekeken naar het respiratoire effect van benzodiazepinen bij patiënten met COPD: in 3 studies werd het effect op de apneu-hypopneu-index (AHI) onderzocht (gebruikte benzodiazepinen: temazepam 10 mg, triazolam 0,125 en 0,25 mg), in 2 studies het effect op apneu (gebruikte benzodiazepinen: flurazepam 30 mg, nitrazepam 5 mg en flunitrazepam 1 mg) • Geen significante toename van de AHI en aantal apneus • Geen significant effect op tijd beneden 90% SaO₂ (arteriële zuurstof saturatie) en gemiddelde SaO₂ tijdens de nacht

ref 1, vervolg		• Significant verhoogd maximum tcPCO₂ (transcutane CO₂-druk) tijdens de slaap, 0,16 (95% BI 0,05-0,28) (1 studie, n=14) • Beperkingen volgens auteurs: weinig geïnccludeerde studies, kleine patiëntenaantallen en kortdurend gebruik (max 1 week).
ref. 2 Chung WS et al. Adverse respiratory events associated with hypnotics use in patients of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based case-control study. Medicine (Baltimore) 2015;94:e1110. Let op: zelfde database gebruik als Chen et al. 2015.	studie (case-control) n = 2010 (n = aantal COPD-patiënten dat een benzodiazepine gebruikte of gebruikt had).	• Insomnia is prevalent in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We conducted a population-based case-control study to evaluate the effects of hypnotics on the risk of adverse respiratory events in patients with COPD. The case-control study was investigated using data retrieved from the Taiwan National Health Insurance Research Database. Patients with newly diagnosed adverse respiratory events (pneumonia, COPD with acute exacerbation, acute respiratory failure, and cardiopulmonary arrest) were included in the case group. Patients with COPD and no history of adverse respiratory events were randomly selected for the control group, which was frequency-matched with the case group according to index date, age (per 10 years), and sex. Patients who had used hypnotics within 1 month meant active users. • After potential confounding factors were adjusting for, the adjusted ORs of adverse respiratory events were 12.0 for active users of benzodiazepines (95% CI, 8.11-17.6) and 10.5 for active users of nonbenzodiazepines (95% CI, 7.68-14.2) compared with the adjusted ORs of those who never used hypnotics. • The results of this epidemiological study suggested that hypnotics increased the risk of adverse respiratory events in patients with COPD.
ref. 3 Chen SJ et al. The use of benzodiazepine receptor agonists and risk of respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based case-control study. Sleep 2015;38:1045-50. Let op: zelfde database gebruik als Chung et al. 2015.	studie (case-control) n = 1590 (n = aantal COPD-patiënten dat een benzodiazepine gebruikte)	• Insomnia is prevalent in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and benzodiazepine receptor agonists (BZRAs) are the most commonly used drugs despite their adverse effects on respiratory function. The aim of this study was to investigate whether the use of BZRAs was associated with an increased risk of respiratory failure (RF) in COPD patients. • Matched case-control study. • National Health Insurance Research Database (NHIRD) in Taiwan. • The case group consisted of 2,434 COPD patients with RF, and the control group consisted of 2,434 COPD patients without RF, matched for age, sex, and date of enrollment. • Exposure to BZRAs during the 180-day period preceding the index date was analyzed and compared in the case and control groups. Conditional logistic regression was performed, and the use of BZRAs was associated with an increased risk of RF (adjusted odds ratio [aOR] 1.56, 95% confidence interval [CI] 1.14-2.13). In subgroup analysis, we found that the benzodiazepine (BZD) users had a higher risk of RF (aOR 1.58, 95% CI 1.14-2.20), whereas the risk in non-benzodiazepine (non-BZD) users was insignificant (aOR 0.85, 95% CI 0.51-1.44). A greater than 2-fold increase in risk was found in those who received two or more kinds of BZRAs and those using a combination of BZD and non-BZD medications.

ref 3, vervolg		• The use of benzodiazepine receptor agonists was a significant risk factor for respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Compared to benzodiazepine, the prescription of non-benzodiazepine may be safer for the management of insomnia in COPD patients. • Discussion: However, it should be noted that insomnia tends to be more prevalent and severe in advanced COPD patients. Therefore, a plausible alternate explanation for the association is that increased severity of COPD is the cause of increased use of BZRAs.
ref. 4 Vozoris NT et al. Benzodiazepine drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. Eur Respir J. 2014;44:332-40. Commentaar van Kaytal en Rodriguez-Roison wordt weerlegd in reactie hierop van Vozoris.	studie (case-control) n = 48915 (n = aantal COPD-patiënten dat een benzodiazepine gebruikte)	• Our purpose was to evaluate the association of new benzodiazepine use relative to non-use with adverse clinical respiratory outcomes among older adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). This was a retrospective population-based cohort study of Ontario, Canada, residents between 2003 and 2010. A validated algorithm was applied to health administrative data to identify adults aged 66 years and older with COPD. Relative risks (RRs) of several clinically important respiratory outcomes were examined within 30 days of incident benzodiazepine use compared with non-use, applying propensity score matching. • New benzodiazepine users were at significantly higher risk for outpatient respiratory exacerbations (RR 1.45, 95% CI 1.36-1.54) and emergency room visits for COPD or pneumonia (RR 1.92, 95% CI 1.69-2.18) compared to non-users. Risk of hospitalisation for COPD or pneumonia was also increased in benzodiazepine users, but was nonsignificant (RR 1.09, 95% CI 1.00-1.20). There were no significant differences in intensive care unit admissions between the two groups and all-cause mortality was slightly lower among new versus non-users. • Benzodiazepines were associated with increased risk for several serious adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. The findings suggest that decisions to use benzodiazepines in older patients with COPD need to consider potential adverse respiratory outcomes.
ref. 5 Ekström MP et al. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. BMJ 2014;348:g445.	studie (cohort) n = 535 (n = aantal patiënten dat startte met langdurige zuurstoftherapie voor COPD en een benzodiazepine gebruikte)	• Objective: To evaluate the safety of benzodiazepines and opioids in patients with very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). • Design: Population based longitudinal consecutive cohort study. • Setting: Centres prescribing long term oxygen therapy in Sweden. • Patients: 2249 patients starting long term oxygen therapy for COPD in Sweden between 2005 and 2009 in the national Swedevox Register. • Main outcome measures: Effects of benzodiazepines and opioids on rates of admission to hospital and mortality, adjusted for age, sex, arterial blood gases, body mass index (BMI), performance status, previous admissions, comorbidities, and concurrent drugs. • Results: 1681 (76%) patients were admitted to hospital, and 1129 (50%) died under observation. No patient was lost to follow-up. Benzodiazepines were not associated with increased admission: hazard ratio 0.98 (95% confidence interval, 0.87 to 1.10). Benzodiazepines were

ref 5, vervolg		associated with increased mortality (1.21, 1.05 to 1.39) with a dose response trend. Concurrent benzodiazepines and opioids in lower doses were not associated with increased admissions (0.86, 0.53 to 1.42) or mortality (1.25, 0.78 to 1.99). Associations were not modified by being naive to the drugs or by hypercapnia. • Commentaar Vozoris 2014: de verhoogde mortaliteit is niet specifiek respiratoir. Er wordt gerekend met gemiddeld afgeleverde doses terwijl deze middelen vaak zo nodig worden gebruikt.
-----------------------	--	---

OVERIGE

Bron	Effect
ref. SPC Xanax (alprazolam) 09-06-16 e.a.*.	<u>CI</u> : ernstige respiratoire insufficiëntie <u>Waarschuwingen</u> : Bij patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie dient de dosis te worden verlaagd vanwege het risico van respiratoire depressie en apnoe.
ref. SPC bromazepam PCH 04-02-14 e.a.**	<u>CI</u> : ernstige respiratoire insufficiëntie <u>Waarschuwingen</u> : een lagere dosis wordt geadviseerd voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie vanwege de kans op ademhalingsdepressie <u>Bw</u> : frequentie niet bekend: ademhalingsdepressie
ref. SPC Lendormin (brotizolam) 17-08-11 e.a.***.	<u>CI</u> : Ernstige ademhalingsdepressie <u>Waarschuwingen</u> : bij patiënten met een chronisch verminderde longfunctie met hypercapnie kan een lagere dosis noodzakelijk zijn vanwege het risico op ademhalingsdepressie, met name 's nachts.
ref. SPC Frisium (clobazam) 30-08-16.	<u>CI</u> : ernstige respiratoire insufficiëntie <u>Waarschuwingen</u> : bij patiënten met chronische of acute respiratoire insufficiëntie dient respiratoire functie te worden gecontroleerd en wordt aanbevolen een lagere dosis te geven vanwege het risico van respiratoire depressie. <u>Bw</u> : frequentie niet bekend: clobazam kan ademhalingsdepressie veroorzaken, vooral bij hoge doseringen. Met name bij patiënten met preëxistente ademhalingsfunctiestoornissen (b.v. bij patiënten met bronchiaal astma) of patiënten met hersenletsel, kan daarom respiratoire insufficiëntie optreden of verergeren. <u>Bw</u> : frequentie niet bekend: ademhalingsdepressie
ref. SPC Rivotril (clonazepam) 23-02-16.	<u>CI</u> : ernstige ademhalingsstoornissen <u>Waarschuwingen</u> : de dosering van Rivotril dient zorgvuldig te worden aangepast naar individuele behoefte bij patiënten met een reeds bestaande respiratoire aandoening (b.v. een chronische obstructieve longziekte). Effecten op het ademhalingsstelsel kunnen verergeren bij een al bestaande obstructie van de luchtwegen, hersenschade of indien andere medicatie, die de ademhaling onderdrukt, is toegediend. Dit effect kan veelal voorkomen worden door zorgvuldige aanpassing van de dosering naar individuele behoefte.
ref. SPC diazepam Accord 03-02-15.	<u>CI</u> : ernstige respiratoire insufficiëntie <u>Waarschuwingen</u> : voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie wordt een lagere dosering aanbevolen vanwege het risico op respiratoire depressie. <u>Bw</u> : soms: respiratoire depressie; zelden: ademstilstand, verhoogde bronchiale secretie
ref. SPC flurazepam CF 14-06-14 e.a.****.	<u>Waarschuwingen</u> : patiënten met een chronische respiratoire insufficiëntie met hypercapnie dienen bij voorkeur te worden behandeld met benzodiazepinen met een korte tot middellange eliminatiehalfwaardetijd en bovendien met een lagere dan de gebruikelijke dosering wegens de kans op ademhalingsdepressie, vooral 's nachts, of tijdens acute verslechtering van de aandoening.
Ref. SPC Stilnoct (zolpidem) 13-12-16.	<u>CI</u> : Acute en/of ernstige respiratoire insufficiëntie <u>Waarschuwingen</u> : voorzichtigheid is geboden indien zolpidem wordt voorgeschreven aan patiënten met respiratoire insufficiëntie, aangezien slaapmiddelen aantoonbaar het ademhalingscentrum kunnen remmen.

	<u>Bw</u> : frequentie niet bekend: onderdrukte ademhaling
* SPC's chloordiazepoxide Accord 18-11-10, Tranxene (clorazepinezuur) 04-02-16, Dormonoct (loprazolam) 08-10-15, lorazepam Apotex 14-08-14, lormetazepam Apotex 04-06-14, nitrazepam Accord 03-02-15, Normison (temazepam) 01-03-16, Imovane (zopiclon) 28-10-16. ** SPC's flunitrazepam TEVA 14-11-13, Dormicum (midazolam) 29-12-14 *** SPC Reapam (prazepam) 08-09-14 **** SPC Seresta (oxazepam) 05-10-16	

RISICOFACTOREN EN INCIDENTIE

Risicofactoren	-
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Ja	11-05-2017