

Schizofrenie/psychotische stoornis: benzo. (bij epilepsie) 6762

ABS: Agitated Behaviour Scale (maat voor geagiteerd gedrag; ernst neemt toe bij hogere score), BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale (maat voor diverse psychiatrische symptomen; ernst neemt toe bij hogere score), CGI: Clinical Global Impression (maat voor ernst ziekte in patiënten met psychiatrische stoornis), MBPRS: Modified Brief Psychiatric Rating Scale (selectie uit BPRS gericht op psychose en angst klachten; ernst neemt toe bij hogere score), MMS: Malamud-Sands Scale (maat voor mentale status), OAS: Overt Aggression Scale (maat voor agressief gedrag; ernst neemt toe bij hogere score), OASS: Overt Agitation Severity Scale (maat voor agressief gedrag; ernst neemt toe bij hogere score), PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale (maat voor ziektelast schizofrenie; ernst neemt toe bij hogere score)

CONCLUSIE

Niet bewaken. Deze conclusie wordt geëxtrapoleerd naar alle benzodiazepinen.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Hoewel in de SPC's wordt gewaarschuwd voor paradoxale reacties zoals psychose, worden benzodiazepinen juist gebruikt als additietherapie bij schizofrenie/psychotische stoornissen. De meeste onderzoeken geven geen significant verschil op psychiatrische uitkomstmaten of uitval. Zelden worden er significante positieve of negatieve effecten beschreven ten opzichte van placebo. Kanttekening is dat de hoeveelheid literatuur beperkt is en van lage kwaliteit.

PICO

P(atient)	Patiënten met schizofrenie/psychotische stoornis (in de voorgeschiedenis)
I(ntervention)	Benzodiazepinen
C(omparison / Control)	Geen benzodiazepinen in gebruik
O(utcome)	Verergering schizofrenie/psychotische stoornis of optreden psychotische bijwerkingen

Datum literatuursearch:

31-07-17 (clonazepam)

20-04-18 (clobazam, diazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam)

PUBMED

Zoektermen:

((((((((psychosis[Title/Abstract]) OR psychotic*[Title/Abstract]) OR schizophren*[Title/Abstract]) OR delusion*[Title/Abstract]) OR hallucinat*[Title/Abstract]) OR worsen*[Title/Abstract])) AND (((schizophrenia[MeSH Terms]) OR psychotic disorders[MeSH Terms]) OR (schizophrenia spectrum and other psychotic disorders[MeSH Terms]))) AND clonazepam[Title/Abstract]

EN

((((((((psychosis[Title/Abstract]) OR psychotic*[Title/Abstract]) OR schizophren*[Title/Abstract]) OR delusion*[Title/Abstract]) OR hallucinat*[Title/Abstract])) AND clonazepam[Title/Abstract]

EN

(((((("clobazam" [Supplementary Concept]) OR "Lorazepam"[Mesh]) OR "Midazolam"[Mesh]) OR "Diazepam"[Mesh]) OR "Nitrazepam"[Mesh])) AND ("Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders"[Mesh])) AND ((((((psychosis[Title/Abstract]) OR psychotic*[Title/Abstract]) OR schizophren*[Title/Abstract]) OR delusion*[Title/Abstract]) OR hallucinat*[Title/Abstract]) OR worsen*[Title/Abstract])) Filters: Clinical Trial

EN

(epilepsia[MeSH Terms]) AND ((((((("clobazam" [Supplementary Concept]) OR "Lorazepam"[Mesh]) OR "Midazolam"[Mesh]) OR "Diazepam"[Mesh]) OR "Nitrazepam"[Mesh])) AND ("Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders"[Mesh])) AND ((((((psychosis[Title/Abstract]) OR psychotic*[Title/Abstract]) OR schizophren*[Title/Abstract]) OR delusion*[Title/Abstract]) OR hallucinat*[Title/Abstract]) OR worsen*[Title/Abstract]))))

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmerkingen
Dold M et al. New uses of anticonvulsant drugs in psychosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 11: CD006391.	Score: 4 N = 2657 patiënten die met schizofrenie of schizofrenie-gerelateerde psychosen die hiervoor behandeld werden met een benzodiazepine (versus verschillende andere interventies).	Resultaten • Benzodiazepinen vs placebo: * Behandeling: klinisch relevant verschil (reductie PANSS of BPRS > 50%): RR = 0.67 [95% BHI = 0.44-1.02]. * Uitval: RR = 0.89 [95% BHI = 0.57-1.38] bij korte termijn trials. Bij 1 lange termijn trial geen uitval. * Relaps: RR = 0.67 [95% BHI = 0.36-1.23] bij korte termijn trial. RR = 1.00 [95% BHI = 0.85-1.18] bij lange termijn trial. * Niet verbeterde of verslechterde patiënten volgens BPRS: RR = 1.00 [95% BHI = 0.39-2.53] * Niet verbeterde of verslechterde patiënten volgens MMS: RR = 0.90 [95% BHI = 0.52-1.57] • Antipsychotica + benzodiazepinen vs antipsychotica zonder benzodiazepine/met placebo. * Behandeling: klinisch relevant verschil na 30 minuten: RR = 0.38 [95% BHI = 0.18-0.80] * Behandeling: klinisch relevant verschil na 60 min, 12 uur, 3 weken: allen niet statistisch significant. * Uitval: in ultrakorte studies verliet niemand voortijdig. * Uitval: RR = 1.36 [95% BHI 0.81-2.30] in korte studies. * MBPRS score na 1 uur: MD = -4.00 [95% BHI = -9.51 tot 1.15] * MBPRS score na 12 uur: MD = 2.00 [95% BHI = -3.27 tot 7.27] * BPRS score na 1 uur: MD = -3.11 [95% BHI = -8.86 tot 2.64] * BPRS score na 24 uur: MD = 0.01 [95% BHI = -7.28 tot 7.28] * BPRS score na 2 dagen: MD = 2.00 [95% BHI = -3.86 tot 7.86] * BPRS score na 3 dagen: MD = 6.81 [95% BHI = 0.32-13.30] * BPRS score na 8 weken: MD = -3.20 [95% BHI = -6.54 tot 0.14] * PANSS score na 2 weken: MD = -6.20 [95% BHI = -12.55 tot 0.15] * PANSS score na 4 weken: MD = -4.50 [95% BHI = -14.93 tot 5.93] Opmerkingen auteurs • Kleine studies • Incomplete rapportage over uitkomstmaten • Grote variabiliteit in opzet en uitkomstmaten Opmerkingen SHB

		• Uitkomsten zijn niet voor n = 2657 patiënten, maar voor kleinere groepen. • Vooral clonazepam, lorazepam, chloordiazepoxide en diazepam zijn gebruikt in studies. Geen aanwijzingen dat er verschillen zijn tussen de benzodiazepinen die o.a. voor epilepsie worden gebruikt en middelen zonder indicatie epilepsie.
Zaman H et al. Benzodiazepines for psychosis-induces aggression or agitation (review). Cochrane Database Syst Rev. 2017; 12: CD003079.	Score: 4 N = 695 patiënten die benzodiazepinen (vs diverse alternatieven) gebruiken voor psychose-geïnduceerde agressie of agitatie.	Resultaten • Benzodiazepinen vs placebo: * ABS score: MD -3.61 [95% BHI -5.92 tot -1.30. * Aantal patiënten verbeterd op korte termijn: RR = 0.89 [95% BHI 0.69 – 1.16] * Aantal patiënten verbeterd op medium termijn: RR = 0.62 [95% BHI 0.40 – 0.97] * Verandering CGI score: MD = 0.07 [95% BHI -0.46 tot 0.60] * Verandering PANSS: MD = -2.57 [95% BHI -6.23 tot 1.09] * Verandering PANSS excited component scores MD = -1.91 [95% BHI -3.83 tot 0.01] * Vroegtijdig verlaten studie: RR = 0.60 [95% BHI 0.15 tot 2.38] • Antipsychotica + benzodiazepinen vs antipsychotica zonder benzodiazepinen/met placebo. * ABS score: MD = -0.20 [95% BHI -5.05 tot 4.65] * OAS agitatie score op korte termijn: MD = 1.20 [95% BHI -0.04 tot 2.44] * OAS agitatie score op medium termijn MD = 2.40 [95% BHI 0.59 – 4.21] * OASS agitatie score op korte termijn MD = 8.50 [95% BHI 7.07 – 9.93] * OASS agitatie score op medium termijn MD = 6.70 [95% BHI 5.94 – 7.46] * Klinisch relevante daling BPRS (> 30%): RR = 0.93 [0.73 - 1.18] * Verandering BPRS psychose score op medium termijn: MD = -1.19 [95% BHI -4.60 tot 2.23] * Verandering BPRS positieve score op medium termijn: MD = 0.86 [95% BHI -1.62 tot 3.34] * Verandering BPRS excited score op medium termijn: MD = 0.47 [95% BHI -1.32 tot 2.26] Opmerkingen auteurs • Vergelijking benzodiazepinen vs placebo: onvoldoende bewijs om iets te kunnen zeggen over effectiviteit. • Vergelijking antipsychotica+ benzodiazepinen vs antipsychotica zonder benzodiazepine/met placebo: weinig en heterogene data. Data OAS/OASS komen van slechts 1 kleine trial (midazolam). • Kwaliteit laag tot zeer laag. Opmerkingen SHB • Vergelijking benzodiazepine vs placebo gebaseerd op 1 studie waarbij als interventie lorazepam werd gebruikt • Vergelijking antipsychotica+ benzodiazepinen vs antipsychotica zonder benzodiazepine/met placebo gebaseerd op 6 studies waarbij alprazolam (1x), clonazepam (1x), lorazepam (3x), midazolam (1x)

EMBASE

Zoektermen:

P = psychosis/mj OR schizophrenia spectrum disorder/mj OR drug induced psychosis OR delusion/mj OR hallucination/mj OR schizophrenia/mj
I = clobazam/mj OR clonazepam/mj OR diazepam/mj OR lorazepam/mj OR midazolam/mj OR nitrazepam/mj
C = [leeg]
O = psychosis/mj OR schizophrenia spectrum disorder/mj OR drug induced psychosis OR delusion/mj OR hallucination/mj OR schizophrenia/mj

Geen aanvullende studies

RICHTLIJNEN

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmmerkingen
Richtlijn Epilepsie Nederlandse Vereniging voor Neurologie 2016 http://epilepsie.neurologie.nl/cmssite/index.php?pageid=425	-	Geen informatie over contra-indicaties van benzodiazepinen als anti-epilepticum bij patiënten met psychose in voorgeschiedenis/schizofrenie.
MDR Schizofrenie 2012 Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie	-	Benzodiazepinen als monotherapie zijn minder effectief dan antipsychoticummonotherapie. Additie van benzodiazepinen geeft na 20 en 40 minuten alleen significant snellere sedatie. In vergelijking met antipsychoticummonotherapie is de algemene toestand van patiënten bij antipsychoticum plus benzodiazepinen na 30 minuten significant beter, maar na 60 minuten is er geen verschil meer. Soms kan het wenselijk zijn om benzodiazepinen als additie in te zetten (Volz et al., 2007).

OVERIGE

Bron	Effect
SPC Rivotril® (clonazepam) 23/02/16.	<u>Waarschuwing:</u> Psychiatrische en "paradoxe" reacties: Het is bekend dat reacties zoals rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressie, waanvoorstellingen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepinen. Als dit het geval is, dient het gebruik van het geneesmiddel te worden heroverwogen. Dit soort effecten komt vaker voor bij kinderen en ouderen. <u>Bw:</u> Psychische stoornissen. Verminderde concentratie, rusteloosheid, verwardheid en desoriëntatie zijn voorgekomen. De volgende paradoxale reacties zijn voorgekomen: prikkelbaarheid, geïrriteerdheid, agressief gedrag, waanvoorstellingen, woede-uitbarsting, psychosen, inadequaat gedrag en ander onaangepast gedrag, agitatie, nervositeit, vijandigheid, angst, slaapstoornissen, nachtmerries, hallucinaties en levendige dromen.
SPC Frisium® (clobazam) 08/05/2018	<u>Waarschuwing:</u> Psychiatrische en paradoxale reacties Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen zijn beschreven bij gebruik van benzodiazepinen. In

	deze gevallen dient de behandeling te worden gestaakt. Deze bijwerkingen treden vaker op bij kinderen en ouderen. <u>Bw:</u> Psychische stoornissen Vaak: Prikkelbaarheid*, agressie*, rusteloosheid*, depressie, geneesmiddelen tolerantie, agitatie*. Soms: Abnormaal gedrag*, emotionele armoede, verwarde toestand, angst, waan*, nachtmerrie*, libidoverlies. Niet bekend: Afhankelijkheid, woede*, hallucinatie*, psychotische stoornis*, slaap van slechte kwaliteit, zelfmoordgedachte*, trage response op stimuli. *Deze paradoxale reacties komen vaker voor bij kinderen en ouderen.
SPC Nitrazepam Accord 03/02/2015	<u>Waarschuwing</u> Psychiatrische en paradoxale reacties Bij gebruik van benzodiazepines is het bekend dat verschijnselen kunnen optreden, zoals rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressie, waanvoorstellingen, woedeuitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen. Wanneer deze verschijnselen optreden, dient het gebruik van nitrazepam gestaakt te worden. Deze verschijnselen komen vaker voor bij kinderen en ouderen. <u>Bw:</u> Psychische stoornissen Rusteloosheid, opwindend/onrust (agitatie), geïrriteerdheid, agressie, waanvoorstellingen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen*. Stemmingswisselingen, angst, vlakke stemming. Anterograde amnesie, depressie#. Somnambulisme (zie rubriek 4.4).
SPC Buccolam ® (midazolam) 26/05/2016	<u>Bw:</u> Psychische stoornissen Zeer zelden: Agressie**, agitatie**, boosheid**, verwardheid**, euforie**, hallucinatie**, vijandigheid**, bewegingsstoornis**, fysieke aanval ** Van deze bijwerkingen is gerapporteerd dat zij optreden nadat midazolam is geïnjecteerd bij kinderen en/of volwassenen. Dit kan relevant zijn voor oromucosale toediening.
SPC Stesolid ® (diazepam) 14/07/2015	<u>Waarschuwingen</u> Psychiatrische en paradoxale reacties Er is melding gemaakt van paradoxale reacties (zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, waandenkbeelden, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag of andere gedragsstoornissen) op het gebruik van benzodiazepinen. Dergelijke reacties komen vaker voor bij kinderen en oudere patiënten. Indien deze reacties voorkomen moet de behandeling worden gestaakt. <u>Bw:</u> Psychische stoornissen Vaak Verwardheid Zelden Psychiatrische en paradoxale reacties, zoals excitatie, rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, waandenkbeelden, woedeaanvallen, hallucinaties, psychosen, geheugenverlies, nachtmerries, onaangepast gedrag of andere gedragsstoornissen. afvlakking van de emoties, verminderde waakzaamheid en depressie.
SPC Temesta ® (Lorazepam) 29/03/2016	<u>Waarschuwingen</u> Tijdens behandeling met benzodiazepinen werden soms paradoxale reacties gemeld zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, wanen, woede aanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen en een onaangepast gedrag. Dergelijke reacties zijn meer te verwachten bij kinderen en bij ouderen. Als ze optreden dient de behandeling te worden stopgezet. <u>Bw:</u> Psychische stoornissen Soms: verwardheid, depressie, emotionele vervlakking, slaapstoornissen, verandering in de libido; Zelden: tijdelijke anterograde amnesie of geheugenstoornis, paradoxale reacties. Tijdens een behandeling met benzodiazepinen werden soms paradoxale reacties zoals agitatie, zenuwachtigheid, prikkelbaarheid, agressiviteit, waangedachten, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen en onaangepast gedrag gemeld. Dergelijke reacties komen eerder voor bij kinderen en bij bejaarde personen.

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