

STAND VAN ZAKEN

Kiezen voor de juiste benzodiazepine

WERKINGSMECHANISME EN FARMACOKINETIEK

Christiaan H. Vinkers, Joeri K. Tijdink, Jurjen J. Luykx en Roeland Vis

- Er is een discrepantie tussen de aanbeveling tot terughoudendheid en de dagelijkse praktijk in het voorschrijven van benzodiazepinen.
- Hoewel een heterogeniteit in de geregistreerde indicaties bestaat, werken alle benzodiazepine-agonisten volgens vrijwel hetzelfde mechanisme.
- Wel bestaan er grote verschillen in farmacokinetiek tussen benzodiazepine-agonisten.
- De eliminatiehalfwaardetijd is bij kortdurend benzodiazepinegebruik geen maat voor de werkingsduur.
- De lipofiliteit van een benzodiazepine-agonist bepaalt voor een belangrijk gedeelte de snelheid van werking.
- Als snel effect gewenst is, bijvoorbeeld bij acute angst of agitatie, dan is in het geval van orale medicatie een lipofiele benzodiazepine als diazepam een rationele keuze.
- Aan de hand van de accumulatiefactor kan de mate van benzodiazepinestapeling bij chronisch gebruik worden geschat.
- Accumulatie treedt in principe niet op bij eenmaal daags doseren van benzodiazepinen met een eliminatiehalfwaardetijd die beduidend korter dan 24 h is, zoals oxazepam, temazepam of lorazepam.

De meeste artsen staan ambivalent tegenover het voorschrijven van benzodiazepine-agonisten. De middelen zijn enerzijds van grote waarde door hun angstremmende en slaapbevorderende effecten. Anderzijds is voorzichtigheid geboden vanwege de kans op verslaving, het valgevaar bij gebruik door ouderen, cognitieve problemen, beïnvloeding van het rijgedrag en de mogelijke tolerantie op lange termijn.^{1,2} Er zijn geen richtlijnen waarin de verschillende benzodiazepine-agonisten onderling vergeleken worden. Wat is bijvoorbeeld de rationale om temazepam als slaapmiddel voor te schrijven, lorazepam en chloordiazepoxide bij alcoholonttrekking, en oxazepam voor angstremming? Welke benzodiazepine-agonist werkt het snelst?

In dit artikel proberen wij dergelijke vragen te beantwoorden aan de hand van 2 onderbelichte maar klinisch relevante aspecten van benzodiazepine-agonisten: de beperkte invloed van de eliminatiehalfwaardetijd op de werkingsduur bij kortdurend gebruik, en de mate van benzodiazepinestapeling bij langdurig gebruik. Daarvoor zochten wij in Pubmed op de term ‘benzodiazepine’ in combinatie met ‘absorption’, ‘excretion’, en ‘accumulation’. Uit de gevonden artikelen werden de andere literatuurreferenties gehaald.

Kennis van de werking en farmacokinetiek van benzodiazepine-agonisten is nodig om op geïnformeerde wijze te kiezen uit het grote aanbod. Op basis van die kennis formuleren wij aan het eind van dit artikel enkele adviezen voor de dagelijkse praktijk.

Universitair Medisch Centrum Utrecht,

Rudolf Magnus Instituut voor

Neurowetenschappen, afd. Psychiatrie, Utrecht.

Dr.mr. C.H. Vinkers, AIOS psychiatrie

(tevens: afd. Farmacologie);

drs J.J. Luykx, psychiater (tevens: Altrecht

Geestelijke Gezondheidszorg, Utrecht).

VUmc, afd. Interne Geneeskunde, Amsterdam.

Drs. J.K. Tijdink, psychiater

(tevens: afd. Psychiatrie,

Medisch Centrum Alkmaar).

Sint Antonius Ziekenhuis,

afd. Klinische Farmacie, Nieuwegein.

Drs. R. Vis, ziekenhuisapotheker in opleiding.

Contactpersoon: dr.mr. C.H. Vinkers

(c.h.vinkers@umcutrecht.nl).

UITLEG

Benzodiazepinen

Moleculen met een benzeenring gekoppeld aan een diazepinering. Hieronder vallen clorazepinezuur, chloordiazepoxide en alle stofnamen die eindigen op -pam. Zolpidem en zopiclon hebben een andere structuur en zijn strikt genomen geen benzodiazepinen.

Benzodiazepine-agonisten

Een farmacologische term die betrekking heeft op stoffen die binden op de benzodiazepineplaats van de GABA_A-receptor, dus alle benzodiazepinen, zolpidem en zopiclon.

NAUWELIJKS VERSCHIL IN WERKING

Hoewel een heterogeniteit in de geregistreerde indicaties bestaat,³ onderscheiden benzodiazepine-agonisten (zie uitlegkader) zich nauwelijks door hun werkingsmechanismen (farmacodynamiek). Benzodiazepine-agonisten hebben een dempende werking doordat ze de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) versterken via de GABA_A-receptor. De GABA_A-receptor is een remmend ionkanaal dat bestaat uit 5 subunits.

Alle benzodiazepinen binden op min of meer identieke wijze aan een GABA_A-receptor met een α_1 -, α_2 -, α_3 - of α_5 -subunit.^{4,5} Benzodiazepinen verschillen wel in receptorbindingspotentie, waardoor de aanbevolen doseringen uiteenlopen.⁶ De benzodiazepine-agonisten zolpidem en zopiclon onderscheiden zich wel in het receptorbindingsprofiel. Beide hebben een hogere affiniteit voor GABA_A-receptoren met een α_1 -subunit en worden vanwege het hypnotische effect via de α_1 -subunit alleen als slaapmiddel gebruikt.⁷

Door tolerantie kunnen het sederende en het hypnotische effect van benzodiazepinen al na enkele dagen tot weken gebruik afnemen, en het anti-epileptische effect na enkele maanden. Tot op heden is er geen evidentie voor het optreden van tolerantie voor de angstremsende en amnestische effecten van benzodiazepinen, waardoor het ontstaan van tolerantie geen belemmering is voor langdurige anxiolyse.⁸ De blijvende amnestische bijwerkingen kunnen daarentegen invaliderend zijn. Het ontstaan van tolerantie bij de selectievere benzodiazepine-agonisten, zoals zolpidem en zopiclon, lijkt minder uitgesproken vergeleken met de benzodiazepinen, maar dit is momenteel nog onvoldoende duidelijk.⁸

WEL ONDERSCHIED IN WERKINGSSNELHEID EN -DUUR

Anders dan bij het werkingsmechanisme verschillen benzodiazepine-agonisten wel in farmacokinetiek.⁹ Bij orale inname van een geneesmiddel zijn farmacokinetisch 4 fasen te onderscheiden: absorptie, distributie, metabo-

lisme en eliminatie. Deze fasen beïnvloeden klinisch relevante parameters, zoals de werkingssnelheid en werkingsduur. Verschillen in farmacokinetiek bepalen grotendeels de keuze voor een specifieke benzodiazepine-agonist. Een algemene opmerking vooraf is dat er grote individuele variatie is in het metabolisme van benzodiazepinen, zodat een dosering altijd individueel ingesteld moet worden. Het advies is om benzodiazepine-agonisten bij aanvang van de behandeling daarom zo laag mogelijk te doseren. Omdat de variatie in farmacokinetiek toeneemt naarmate de leeftijd vordert, wordt geadviseerd bij ouderen een nog lagere dosering aan te houden. Een andere belangrijke kanttekening is dat plasmaspiegels niet altijd overeenkomen met de subjectieve effecten, vaak mede door tolerantie.

SNELHEID VAN WERKING

Voor de werking van benzodiazepine-agonisten is de absorptiesnelheid uit het maag-darmkanaal de snelheidsbepalende stap.¹⁰ Dit betekent dat benzodiazepine-agonisten die snel geabsorbeerd worden, snel de systemische circulatie bereiken, en daarmee ook sneller een maximale concentratie in de hersenen bereiken. Voor deze laatste stap is passage van de bloed-hersenbarrière nodig. De opnamesnelheid vanuit het maag-darmkanaal naar de systemische circulatie en daarna vanuit het bloed naar de hersenen hangen samen met de lipofiliteit van de benzodiazepine-agonist. Hoewel alle benzodiazepine-agonisten lipofiel zijn, en daarom goed de bloed-hersenbarrière passeren, bestaan er onderlinge verschillen in lipofiliteit. De lipofiliteitsfactoren staan weergegeven in tabel 1. Hoe lipofiler een benzodiazepine-agonist is, hoe sneller de opname vanuit het maag-darmkanaal plaatsvindt en hoe sneller een maximaal effect in de hersenen wordt bereikt. Dit verklaart waarom het relatief lipofiele diazepam al binnen 45-60 min. een maximale plasmaspiegel bereikt. Van belang is dat klinische effectieve plasmaspiegels al vóór de piekspiegel kunnen worden bereikt. Een latere piekspiegel gaat wel gepaard met een later intreden van het effect (zie tabel 1). Oxazepam bijvoorbeeld bereikt een piekspiegel na 2-3 h en is dus minder geschikt als slaap- of inslaapmiddel.¹¹ Het innemen van een benzodiazepine-agonist met voedsel zal de absorptie vertragen, zodat het effect later intreedt. Hoewel de farmaceutische vorm de absorptie kan beïnvloeden, wordt temazepam in vloeibare vorm (de capsules) niet sneller geabsorbeerd dan de tablet.³ Wel leidt intraveneus gebruik van de vloeibare inhoud van de capsules tot meer kans op misbruik. Daarom raden wij aan in de praktijk de tablet en niet de capsule van temazepam voor te schrijven.

WERKINGSDUUR BIJ KORTDUREND GEBRUIK

Ten onrechte wordt soms aangenomen dat de werkingsduur van een benzodiazepine-agonist louter bepaald wordt

TABEL 1 Eigenschappen van benzodiazepine-agonisten. De informatie is verzameld en geïntegreerd uit verschillende bronnen.^{10,12,19,20}

| benzodiazepine | gemiddeld aantal uren tot piekspiegel na orale toediening (individuele variatie) | eliminatie-halfwaardetijd (t _{1/2}); h | lipofiliteitsfactor* | accumulatiefactor † | belangrijkste actieve metaboliet | eliminatie-halfwaardetijd metaboliet (t _{1/2}); h | equivalente sterkte diazepam; mg |
|---------------------------------------|--|--|----------------------|---------------------|----------------------------------|---|----------------------------------|
| alprazolam (non-retard) | 1-2 | 11 (12-15) | 0,54 | 1,3 | α-hydroxy-alprazolam | 12-15 | 10 |
| bromazepam | 1-4 | 20 | 0,24 | 1,8 | 3-hydroxy-bromazepam | onbekend | 1 |
| chloordiazepoxide | 2-4 | 9 (5-30) | - | 4,7 | desmethyl-diazepam | 70 (42-120) | 0,5 |
| clonazepam | (1-4) | 30-40 | 0,28 | 2,6 | niet klinisch relevant | n.v.t. | 20 |
| clorazepinezuur (=desmethyldiazepam)‡ | 0,75 (0,5-2,5) | 70 (42-120) | 0,79 | 4,7 | oxazepam | 10 (5-15) | 0,75 |
| diazepam | 0,9 (0,5-1,5) | 40 (20-54) | 1,0 | 4,7 | desmethyl-diazepam | 70 (42-120) | 1 |
| flurazepam (=desalkylflurazepam)§ | < 1 | 47-100 | - | 6,3 | - | - | 0,33 |
| lorazepam | 1,9 (1-5) | 14 (12-16) | 0,48 | 1,3 | geen | n.v.t. | 5 |
| midazolam | < 1 (0,5-1,5) | 2,5 (2,1-3,5) | 1,54 | 1 | α-hydroxy-midazolam | 0,8-1 | 1,33 |
| oxazepam | 2,3 (2-3) | 10 (5-15) | 0,45 | 1,3 | geen | n.v.t. | 0,3 |
| temazepam | 0,8 | 7-11 | - | 1,3 | geen | n.v.t. | 0,5 |
| zolpidem | 0,5-3 | 2,4 | - | 1 | geen | n.v.t. | 1 |
| zopiclon | 0,75-2 | 5 | - | 1 | n-oxide zopiclon | 4,5 | 1,33 |

n.v.t. = niet van toepassing

* De lipofiliteitsfactor is een relatieve maat voor de lipofiliteit, gerelateerd aan diazepam (= 1). Hoe hoger deze factor, hoe lipofielere de benzodiazepine-agonist is. Dit gaat grofweg gepaard met een snellere piekspiegel en kortere werking bij kortdurend gebruik.

† Bij eenmaal daags doseren. Daarbij is de volgende formule gebruikt: accumulatiefactor = $1 / (1 - e^{-\ln(2)/T})$ waarbij t_{1/2} de eliminatiehalfwaardetijd is, en T het doseringsinterval in uren (voor deze getallen dus 24h). Deze factor geeft aan in hoeverre de plasmaspiegel bij chronisch gebruik verhoogd is ten opzichte van de spiegel na een éénmalige gift

‡ Clorazepinezuur wordt in de maag (non-)enzymatisch vrijwel volledig omgezet in de actieve metaboliet desmethyldiazepam. Orale absorptie kan onbetrouwbaar zijn, waardoor er grote verschillen in piekspiegels ontstaan.

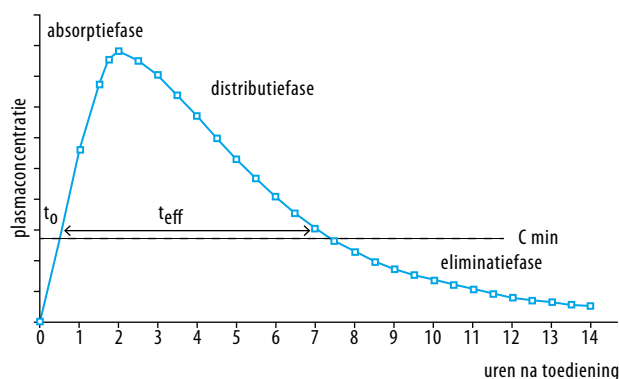
§ Flurazepam wordt in de lever vrijwel volledig omgezet in onder andere de actieve metaboliet desalkylflurazepam ('first pass' metabolisme).

|| Chloordiazepoxide, diazepam en clorazepinezuur hebben dezelfde actieve metaboliet en hebben daarom dezelfde accumulatiefactor.

door de eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}). Met deze opvatting zou diazepam (t_{1/2} = 20-54h) een langere werkingsduur hebben dan bijvoorbeeld oxazepam (t_{1/2} = ± 10 h). Dit is een onvolledige voorstelling van zaken. In het geval van kortdurend gebruik (gedefinieerd als 3-5 keer de eliminatiehalfwaardetijd) is de distributiefase van een benzodiazepine meestal bepalend voor de werkingsduur en niet de eliminatiehalfwaardetijd (die gebaseerd is op hepatische en renale klaring). In de figuur staat een schematische weergave van de absorptie-, distributie- en eliminatiefase na toediening van een benzodiazepine-agonist.¹² De snelheid van distributie wordt uitgedrukt in de distributiehalfwaardetijd in minuten. Deze is gebaseerd op de verdeling vanuit het centrale compartiment (de systemische circulatie) naar het perifere compartiment (de weefsels).

Lipofielere benzodiazepine-agonisten worden sneller en in grotere mate verdeeld over het lichaam en hebben dus een kortere distributiehalfwaardetijd. Daarmee daalt na absorptie de plasmaconcentratie relatief snel waardoor de werking in de hersenen ook sneller uitdooft (zie tabel 1). Dit verklaart waarom diazepam (t_{1/2} = 20-54 h) in de praktijk na eenmalige toediening slechts meerdere uren werkt, terwijl lorazepam (t_{1/2} = 12-16 h) na eenmalige toediening waarschijnlijk langer effecten (en bijwerkingen) heeft.¹³

Het onderscheid tussen de eliminatiehalfwaardetijd en de distributiehalfwaardetijd is belangrijk, maar leidt in de praktijk tot verwarring. Zo staat in de NHG-richtlijn 'Slaapproblemen' dat bij kortdurend benzodiazepinegebruik er 'slechts een langwerkend benzodiazepine (...)



FIGUUR Farmacokinetische relatie tussen absorptie, distributie en eliminatie na orale toediening van een benzodiazepine-agonist.¹⁰ t_0 is de tijd tot het begin van het klinische effect, t_{eff} is de tijd van klinisch effect en C_{min} is de minimaal benodigde concentratie voor een klinisch effect.

gebruikt kan worden 'als sedatie of anxiolyse overdag ook wenselijk is'. Dit is bij kortdurend gebruik dus onjuist, aangezien een benzodiazepine met een lange eliminatiehalfwaardetijd en een zeer korte distributiefase, zoals diazepam, bij intermitterend gebruik een relatief korte werkingsduur heeft. Overigens zegt de eliminatiehalfwaardetijd ook bij kortdurend gebruik wel iets over de tijd waarna het middel volledig uit het lichaam is verdwenen. De dalende plasmacconcentratie zit dan echter voor een groot gedeelte in het subklinische bereik. Toch kunnen er wel enige bijwerkingen bij deze lagere spiegels optreden.

METABOLISME

Het metabolisme van benzodiazepine-agonisten verloopt hoofdzakelijk in de lever via fase I-reacties, zoals oxidatie, reductie, N-demethylering en fase II-reacties (conjugatie).¹⁴ Benzodiazepine-agonisten die oxidatie ondergaan, worden omgezet in actieve metabolieten die verder gemetaboliseerd worden. Alle benzodiazepine-agonisten en actieve metabolieten worden uiteindelijk via conjugatie (met name glucuronidering, het koppelen van glucuronzuur aan de stof) geheel of gedeeltelijk omgezet in beter wateroplosbare en meestal inactieve metabolieten. Dit koppelingsproces vergt maar weinig levercapaciteit. Bij een verminderde leverfunctie door bijvoorbeeld hogere leeftijd, levercirrose, of hepatitis, en bij een grote kans op geneesmiddelinteracties, is het verstandig te kiezen voor benzodiazepine-agonisten die slechts glucuronidering ondergaan.^{15,16} Dat zijn lorazepam en lormetazepam, oxazepam en temazepam (acroniem: LOT).

STAPELING BIJ LANGDURIG GEBRUIK

Bij herhaalde toediening accumuleert een benzodiazepine-agonist totdat een evenwicht is bereikt. Dit is mede afhankelijk van de dosering, doseerfrequentie, het lichaamsgewicht en de eliminatiehalfwaardetijd. Het bereikte evenwicht zorgt voor een bepaalde hoeveelheid benzodiazepine in het vetweefsel, plasma en de hersenen en wordt dus gekenmerkt door een 'steady state'. Over het algemeen duurt het 3-5 keer de eliminatiehalfwaardetijd voordat een steady state is bereikt. Daarom definiëren wij chronisch benzodiazepinegebruik hier als gebruik tot een evenwicht is bereikt, dus langer dan 5 maal de eliminatiehalfwaardetijd. Accumulatie staat niet gelijk aan klinisch relevante of merkbare accumulatie, maar betekent dat een evenwicht tussen plasma en vetweefsel is bereikt (namelijk na 3-5 keer de eliminatiehalfwaardetijd). Bij benzodiazepinen met een langere eliminatiehalfwaardetijd duurt het dus langer voordat een evenwicht is bereikt.

Bij een vaste doseerfrequentie kan de mate van stapeling van benzodiazepine-agonisten onderling worden vergeleken met de accumulatiefactor.¹⁷ Deze factor geeft aan in hoeverre de plasmacconcentratie bij chronisch gebruik verhoogd is ten opzichte van de spiegel na een eenmalige gift.¹¹ Hiermee geeft de accumulatiefactor een indicatie van de te verwachten stapeling. Een accumulatiefactor van 2 geeft aan dat bij chronisch dagelijks gebruik de plasmacconcentratie 2 maal hoger is vergeleken met eenmalig gebruik. De accumulatiefactor varieert van 1 (midazolam), 1,3 (temazepam en lorazepam), 2 (nitrazepam) tot 5-6 voor diazepam en flurazepam. Dit betekent globaal dat de gemiddelde spiegel van flurazepam na 2 weken gebruik een factor 6 hoger ligt dan na de eerste dag (zie tabel 1).¹¹ Bij eenmaal daagse dosering van midazolam, met een accumulatiefactor van 1, kan geen noemenswaardige accumulatie optreden. Bij een hogere doseerfrequentie geldt dit overigens niet. Hoe vaker gedoseerd wordt, hoe hoger de accumulatiefactor wordt.¹⁸

In dit proces moet het belang van de actieve metabolieten niet onderschat worden. Chloordiazepoxide bijvoorbeeld lijkt ten opzichte van diazepam een korte eliminatiehalfwaardetijd te hebben. Echter, chloordiazepoxide heeft dezelfde langwerkende metaboliet (desmethyldiazepam) als diazepam, en zal in de praktijk op dezelfde wijze accumuleren bij chronisch gebruik (zie tabel 1).

ALGEMENE AANBEVELINGEN

Zoals hierboven beschreven onderscheiden benzodiazepinen zich nauwelijks qua werkingsmechanisme. Aan de hand van begrippen als lipofiliteit, gebruiksduur en accumulatie hebben we geïllustreerd hoe bij kortdurend en langdurend gebruik ingeschat kan worden hoe snel

een benzodiazepine-agonist werkt en ophoudt te werken, hoe snel accumulatie optreedt, en of er klinisch relevante accumulatie optreedt. Het samenspel van distributie, eliminatie en de aan- of afwezigheid van actieve metabolieten bepaalt uiteindelijk samen met de gebruiksduur en dosering de werkingsduur en de mate van accumulatie. Tijdens chronisch gebruik vormt de eliminatie de bepalende stap in de werkingsduur en niet meer de distributie. Op basis van tabel 1 en eerder beschreven aspecten zijn de volgende algemene principes en overwegingen te geven:

- Een benzodiazepine met een lange eliminatiehalfwaardetijd heeft bij kortdurend gebruik niet automatisch een lange werkingsduur. Omgekeerd betekent een relatief korte eliminatiehalfwaardetijd niet automatisch dat er sprake is van een korte werkingsduur.
- Hoe lipofiel de benzodiazepine-agonist is, hoe sneller het effect intreedt vanwege de toegenomen absorptiesnelheid.
- De kans op klinisch relevante accumulatie van benzodiazepinen met een lange eliminatiehalfwaardetijd is groter bij langdurend gebruik omdat er hogere plasmaspiegels in de steady state worden bereikt. Aan de hand van de accumulatiefactor kan de mate van stapeling worden geschat.
- Bij chronisch gebruik van benzodiazepine-agonisten met een eliminatiehalfwaardetijd die beduidend korter is dan 24 uur (zoals oxazepam, lorazepam, zolpidem en zopiclon) zal eenmaal daags doseren onvoldoende zijn voor een stabiele plasmaspiegel. Door de korte eliminatiehalfwaardetijd treedt bij eenmaal daagse dosering van deze middelen geen accumulatie op.
- Bij benzodiazepinegebruik tot een week zal er bij gebruikelijke doseringen van alle benzodiazepine-agonisten in principe weinig klinisch relevante accumulatie optreden.
- Als snel effect gewenst is, bijvoorbeeld bij acute angst of agitatie, dan is in het geval van orale medicatie een lipofiel benzodiazepine als diazepam een rationele keuze. Intraveneuze toediening heeft sneller effect dan orale toediening. Intramusculaire toedieningen hebben niet altijd sneller effect dan orale toedieningsvormen.
- Bij verminderde leverfunctie (bijvoorbeeld door hepatitis of alcoholafhankelijkheid), hogere leeftijd en polyfarmacie, moet indien mogelijk gekozen worden voor benzodiazepinen die primair glucuronidering ondergaan en minder levercapaciteit vergen, te weten: lorazepam en lormetazepam, oxazepam en temazepam.
- Aangezien geen tolerantie optreedt voor de anxiolytische werking van benzodiazepine-agonisten, zijn langerwerkende benzodiazepine-agonisten geschikt wanneer langdurende anxiolyse met benzodiazepine-agonisten

wordt beoogd, hoewel dan uiteraard wel bijwerkingen als amnesie kunnen optreden.

DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

Deze algemene overwegingen hebben consequenties voor de dagelijkse praktijk. Wij hebben daarom voor de praktijk de geschiktheid van verschillende benzodiazepine-agonisten als slaapmiddel (hypnoticum) of angstremmer (anxiolyticum) opgesteld. Tabel 2 geeft een overzicht van de indicaties op basis van de farmacokinetiek. Op enkele punten kan deze aanbeveling afwijken van de geregistreerde indicaties. Daardoor kan het gebruik voor een bepaalde indicatie bij sommige patiënten 'off label' zijn.

- Bij inslaapstoornissen is het gewenst dat de werking van een benzodiazepine snel intreedt en aanhoudt tot de ochtend, zonder sedatie overdag. Hiervoor zijn benzodiazepine-agonisten geschikt met een snel optredende piekspiegel, zoals diazepam, temazepam, zolpidem of zopiclon. Bij sommige middelen is echter wel

TABEL 2 Geschiktheid van benzodiazepine-agonisten als hypnoticum en anxiolyticum bij orale toediening op basis van de farmacokinetiek bij kortdurend gebruik. Op enkele punten kan dit afwijken van de geregistreerde indicaties.

| benzodiazepine | slaapmiddel | angstremming | merkbaar stapeling bij chronisch gebruik* |
|-------------------|-------------|--------------|---|
| alprazolam | ++‡ | + | nee |
| bromazepam | — | + | nee |
| chloordiazepoxide | — | + | uitgesproken |
| clonazepam | — | ++‡ | ja |
| clorazepinezuur§ | — | — | uitgesproken |
| diazepam | + | + | uitgesproken |
| flurazepam | + | ++‡ | uitgesproken |
| lorazepam | + | + | nee |
| midazolam¶ | — | — | nee |
| oxazepam | — | +/-** | nee |
| temazepam | + | ++‡ | nee |
| zolpidem | + | — | nee |
| zopiclon | + | — | nee |

+ = geschikt; +/- = matig geschikt; — = ongeschikt

* Mits eenmaal daags gedoseerd bij geregistreerde dosering.

† Dit betreft alprazolam zonder gereguleerde afgifte. Tabletten met gereguleerde afgifte alleen bij angst toepassen.

‡ Niet geregistreerd voor deze indicatie, wel positief advies op basis van farmacokinetiek.

§ Minder geschikt wegens wisselende absorptie en daardoor wisselende piekspiegel na orale inname, zie ook tabel 1.

|| Bij intermitterend gebruik.

¶ Gezien de zeer korte halfwaardetijd hoog risico op 'rebound'.

** Oxazepam kan zo nodig gebruikt worden bij een patiënt die bang is voor de effecten van benzodiazepinen.

LEERPUNTEN

- De lipofiliteit van een benzodiazepine-agonist bepaalt de snelheid van werking. Hoe lipofieler, hoe sneller de opname uit het maag-darmkanaal en hoe sneller een maximaal effect in de hersenen wordt bereikt. Bij inslaapstoornissen zijn daarom middelen als diazepam, temazepam, zolpidem of zopiclon geschikt.
- Bij kortdurend gebruik is de eliminatiehalfwaardetijd geen goede maat voor de werkingsduur; die hangt namelijk ook samen met de distributie over het lichaam: lipofiele benzodiazepine-agonisten die snel worden verdeeld, werken korter.
- Bij een verminderde leverfunctie en bij een grote kans op geneesmiddelinteracties is het verstandig te kiezen voor lorazepam, lormetazepam, oxazepam en temazepam (acroniem: LOT), waarvan de omzetting naar inactieve stoffen weinig levercapaciteit vraagt.
- Aan de hand van de accumulatiefactor kan de mate van benzodiazepine-stapeling worden geschat.
- Voor angstremming is van belang dat het middel voldoende lang werkt en er geen sedatie of progressieve accumulatie optreedt. Dat maakt een minder lipofiele benzodiazepine-agonist met een lange eliminatiehalfwaardetijd geschikt, zoals alprazolam, lorazepam, clonazepam, mits niet te hoog gedoseerd.

een risico op accumulatie aanwezig, bijvoorbeeld bij diazepam of flurazepam.

- Voor angstremming is van belang dat het middel voldoende lang werkt en er geen sedatie of progressieve accumulatie optreedt. Dat maakt een minder lipofiele benzodiazepine-agonist met een lange eliminatiehalfwaardetijd geschikt, zoals alprazolam, lorazepam en clonazepam, mits niet te hoog gedoseerd.
- Voor een gecombineerde behandeling van angst en inslaapproblemen kan bij langdurend gebruik een benzodiazepine-agonist met een lange eliminatiehalfwaardetijd gekozen worden, zoals diazepam of flurazepam. Daarbij treedt er relatief wel snel tolerantie op voor het hypnotische effect.

- Als zo nodig angstremming nodig is bij een patiënt die bang is voor de effecten van benzodiazepinen, raden wij oxazepam aan. Dit middel heeft een geleidelijke absorptie en een relatief late piekspiegel, waardoor een mogelijk 'high' gevoel ontbreekt.
- Bij de behandeling van alcoholonttrekking is vooral een stabiele plasmaspiegel noodzakelijk, zonder dat er sedatie optreedt. Enige vorm van accumulatie is daarbij wel gewenst. De doseringen kunnen in dat geval hoger dan gebruikelijk liggen, te meer omdat er kruis-tolerantie op kan treden omdat alcohol net als benzodiazepinen op de GABA_A-receptor aangrijpt.

CONCLUSIE

Ondanks terechte kritiek op en evidente nadelen van benzodiazepine-agonisten moet niet uit het oog worden verloren dat benzodiazepine-agonisten op korte termijn zeer effectief zijn. Iedere arts dient daarom benzodiazepine-agonisten rationeel voor te schrijven en goed geïnformeerd een keuze te maken uit de verschillende beschikbare benzodiazepine-agonisten. Die keuze moet toegespitst zijn op de individuele patiënt. Daarbij is kennis over de farmacokinetiek van benzodiazepinen van groot belang, zoals wij in dit artikel hebben benadrukt.

Alle auteurs zijn redacteur van www.dejongepsychiater.nl, een onafhankelijke website met nieuws, ontwikkelingen en over de wetenschap binnen de psychiatrie.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 10 juli 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4900

[➤ Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- 1 Van der Hooft CS, Schoofs MW, Ziere G, et al. Inappropriate benzodiazepine use in older adults and the risk of fracture. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:276-82.
- 2 Barbone F, McMahon AD, Davey PG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet.* 1998;352:1331-6.
- 3 Sitsen JMA (redacteur). *Farmacotherapeutisch kompas*. Houten: Pream Uitgevers; 2011
- 4 Duka T, Hollt V, Herz A. In vivo receptor occupation by benzodiazepines and correlation with the pharmacological effect. *Brain Res.* 1979;179:147-56.
- 5 Möhler H, Okada T. Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. *Science.* 1977;198:849-51.
- 6 Mirza NR, Nielsen EO. Do subtype-selective gamma-aminobutyric acid A receptor modulators have a reduced propensity to induce physical dependence in mice? *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;316:1378-85.
- 7 Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300:2-8.
- 8 Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABA_A Receptor Modulators? *Adv Pharmacol Sci.* 2012;416864. doi:10.1155/2012/416864.
- 9 Moleman P. *Praktische Psychofarmacologie*, Houten: Pream Uitgevers; 2009.

- 10 Chouinard G, Lefko-Singh K, Teboul E. Metabolism of anxiolytics and hypnotics: benzodiazepines, buspirone, zopiclone, and zolpidem. *Cell Mol Neurobiol.* 1999;19:533-52.
- 11 Greenblatt DJ, Miller LG, Shader RI. Neurochemical and pharmacokinetic correlates of the clinical action of benzodiazepine hypnotic drugs. *Am J Med.* 1990;88:18S-24S.
- 12 Greenblatt DJ, Arendt RM, Abernethy DR, Giles HG, Sellers EM, Shader RI. In vitro quantitation of benzodiazepine lipophilicity: relation to in vivo distribution. *Br J Anaesth.* 1983;55:985-9.
- 13 George KA, Dundee JW. Relative amnesic actions of diazepam, flunitrazepam and lorazepam in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1977;4:45-50.
- 14 Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Benzodiazepine metabolism: an analytical perspective. *Curr Drug Metab.* 2008;9:827-44.
- 15 Delco F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krahenbuhl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf.* 2005;28:529-45.
- 16 Salzman C. *Clinical geriatric psychopharmacology.* 4th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- 17 Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Ochs HR, Shader RI. Benzodiazepine kinetics: implications for therapeutics and pharmacogeriatrics. *Drug Metab Rev.* 1983;14:251-92.
- 18 Dettli L. Benzodiazepines in the treatment of sleep disorders: pharmacokinetic aspects. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1986;74:9-19.
- 19 KNMP Kennisbank.
- 20 Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand.* 2008;118:69-86.