

Bijlage Preventie benzodiazepinen Cognitieve bijwerkingen

Literatuurconclusies

Kenmerk	Conclusies Studiekwaliteit	Niveau bewijs
<i>werkingsduur</i>	Bij volwassenen (18+jr) zonder cognitieve problemen bij de start is aangetoond dat een eenmalige dosering kort- of middellang werkende benzodiazepine vergeleken met placebo tot 8 uur na gebruik een verminderd cognitief functioneren geeft. A1: Tannenbaum 2012	1
	Bij oudere volwassenen (>60jaar) zonder cognitieve problemen bij de start, is aangetoond dat langwerkende benzodiazepinen vergeleken met placebo een negatief effect hebben op cognitieve vaardigheden tot 8 uur na gebruik. Dit effect werd minder vaak gevonden bij lage doses in jonge volwassenen. A1: Tannenbaum 2012	1
<i>z-medicatie</i>	Het is aangetoond dat z-medicatie (zopiclon, zolpidem) een negatief effect hebben op cognitief functioneren. A1: Stranks 2014; B: Kleykamp 2012, Puustinen 2014	1
	Z-medicatie gebruik is voor wat betreft cognitieve effecten niet veiliger dan gebruik van benzodiazepinen. A1: Glass 2005	1
<i>dosering</i>	In volwassenen (18+jr) zonder cognitieve problemen bij de start is aangetoond dat hogere doses van kort- en middellang werkende benzodiazepinen resulteren in een sterker negatief effect op cognitief functioneren. Bevindingen over dosis-respons effect van langwerkende benzodiazepinen op cognitief functioneren zijn inconsistent. A1: Tannenbaum 2012; B: Bierman 2007	1
	Het is aannemelijk dat volwassenen >60jr gevoeliger zijn voor cognitieve bijwerkingen bij lage doses benzodiazepinen dan jongere volwassenen. B: Tannenbaum 2012	2
<i>gebruiksduur</i>	Het is aangetoond dat cognitieve bijwerkingen van benzodiazepinen blijven optreden bij langdurig gebruik; tolerantie treedt hooguit gedeeltelijk op. A1: Tannenbaum 2012; A2: Pomara 2015	1
<i>BZDs of z-medicatie</i>	Er zijn enkele aanwijzingen dat benzodiazepine- of z-medicatiegebruik samenhangt met een hoger risico op dementie. Dit kan echter ook verklaard worden als omgekeerde causaliteit, waarbij de medicatie wordt voorgeschreven in verband met problemen die bij zich ontwikkelende dementie horen. B: Gray 2016; Pariente 2016 ^{review}	3

Overige overwegingen

- Tannenbaum 2012 baseert zich op randomized controlled trials, grotendeels met eenmalige dosis BZD in gezonde vrijwilligers. Hoewel RCTs op het hoogste niveau bewijs leveren, rijst de vraag of de conclusies van eenmalige doseringsstudies geëxtrapoleerd kunnen worden naar *real life*. Zeker voor langwerkende benzodiazepinen zijn eenmalige doseringsstudies vanwege de farmacokinetische werking geen ideaal bewijsmateriaal. 'Steady-state' studies zijn nodig zijn om bewijs te leveren voor het risico op cognitieve bijwerkingen bij langdurig gebruik, wat bij de meeste patiënten het geval is. Daarom is handmatig gezocht naar in de afgelopen 10 jaar verschenen observationele studies naar het effect van benzodiazepinen op cognitief functioneren.
- Wat betreft de invloed van z-medicatie op cognitief functioneren trekken de systematische reviews Tannenbaum 2014 en Stranks 2012 een verschillende conclusie. Stranks 2012 wordt methodologisch sterker bevonden en is qua onderzochte z-medicatie beter vergelijkbaar met de Nederlandse situatie. Zo heeft Stranks rekening de heterogeniteit tussen studies onderzocht. Zes van de 15 studies van Tannenbaum onderzochten zaleplon of zolpidem gereguleerde afgifte – beide middelen zijn in Nederland niet geregistreerd. Om bovengenoemde redenen is besloten de conclusie over z-medicatie (bewijs voor cognitieve bijwerkingen) op Stranks te baseren. Deze conclusie wordt gedeeld door twee nieuwere studies (Kleykamp 2012; Puustinen 2014) en door een andere systematische review onder ouderen (Glass 2005), waaruit geen verschil in cognitieve bijwerkingen wordt gevonden tussen z-medicatie en benzodiazepinen. Wel lijkt op basis van Stranks 2012 dat – in tegenstelling tot bij benzodiazepinen – bij z-medicatie cognitief niet op alle fronten verslechtering optreedt (wel: verbaal en concentratie; niet: werkgeheugen en verwerkingssnelheid).
- Dementie was niet opgenomen als onderdeel van de systematische zoekactie. De conclusie is gebaseerd op bevindingen van een kwalitatieve review die 11 studies bespreekt (Pariente et al. 2016), en een recente cohortstudie (Grey et al. 2016; n=3434). Hoewel door de meeste studies

een samenhang wordt gevonden tussen benzodiazepine-gebruik en dementie is het biologische mechanisme achter dit verband onduidelijk. Ook bestaat de mogelijkheid dat benzodiazepinen werden gegeven voor klachten die een uiting waren van de beginfase van dementie (omgekeerde oorzakelijkheid).

Samenvatting gebruikte literatuur

Werkingsduur BZDs

- **Bij volwassenen (18+jr), zonder psychiatrische stoornis of andere conditie die cognitief functioneren kan beïnvloeden, is aangetoond dat een eenmalige dosering kort- of middellang werkende BZD vergeleken met placebo tot 8 uur na gebruik een verminderd cognitief functioneren geeft.** Studiekwaliteit A1 Tannenbaum 2012
 - Redelijk consistente bevinding voor kortwerkende BZDs (mediaan halfwaardetijd 1-12uur) vs placebo op basis van 20 RCTs. Verminderd functioneren gevonden met name wat betreft aandacht, verwerkingssnelheid, strategiegebruik en probleemoplossing, leren en vertraagde recall.
 - Consistente bevinding voor middellang werkende BZDs (mediaan halfwaardetijd 12-40uur) vs placebo op basis van 28 RCTs, met name wat betreft het vermogen om nieuwe informatie op te nemen. Bij hogere doseringen kunnen ook aandacht/concentratie en reactietijd aangetast worden.
- **Bij oudere volwassenen zonder cognitieve problemen bij de start is aangetoond dat langwerkende BZDs vergeleken met placebo negatieve invloed hebben op cognitieve functies tot 8 uur na gebruik. Dit effect werd minder vaak gevonden bij lage doses in jonge volwassenen.**
Studiekwaliteit: A1 Tannenbaum 2012
 - Consistente bevinding voor cognitieve effecten (vertraagde recall, concentratie, reactietijd, trackingvaardigheid) langwerkende BZDs (mediaan halfwaardetijd 40-250uur) vs placebo in ouderen, terwijl cognitieve functie in jonge volwassenen minder is aangetast. Op basis van 15 RCTs.

Z-medicatie

- **Het is aangetoond dat non-BZD middelen een negatief effect hebben op cognitief functioneren. Z-medicatie gebruik is voor wat betreft cognitieve effecten niet veiliger dan gebruik van BZDs.** Studiekwaliteit A1: Stranks 2014, Glass 2005; A2 Kleykamp 2012; B Puustinen 2014
 - Stranks 2014. Statistisch significant verminderd cognitief functioneren voor zolpidem en zopiclon. Voor zolpidem obv 5 RCTs verbaal geheugen en 2 RCTs aandacht (medium effectgrootte: Cohen's $d = 0.5$). Voor zopiclon significant verminderd verbaal geheugen obv 5 RCTs (klein/medium effect grootte: Cohen's $d=0.4$). Voor eszopiclon en zaleplon beide maar 1 studie, geen significante bevindingen.
 - Tannenbaum 2012, niet meer gebruikt want methodologisch minder goed
Handmatig toegevoegde studies:
 - Glass 2005: 4 RCTs ($n=268$) naar zaleplon, zopiclon en zolpidem vs. benzodiazepines vonden geen significant verschil in cognitieve bijwerkingen ($OR=1.12, 0.16-7.76, p=0.91$ (heterogeniteitstest niet significant).
 - Kleykamp 2012: kleine RCT ($n=15$, crossover) waarin steady state zolpidem wordt vergeleken met placebo
 - Puustinen 2014: kleine cohortstudie waarin gebruik >1mnd z-medicatie of temazepam wordt vergeleken met niet-gebruik van BZD-achtigen.

Dosis BZDs

- **Bij kort- en middel-lang werkende BZDs is aangetoond dat hogere doses resulteren in een sterker negatief effect op cognitief functioneren in volwassenen (18+jr) zonder cognitieve problemen bij de start. Bevindingen over dosis-respons effect van langwerkende BZDs op cognitief functioneren zijn inconsistent.** Studiekwaliteit: A1 Tannenbaum 2012
 - Tannenbaum 2012. Hoe de dosis-respons gradering is geanalyseerd wordt niet beschreven.
 - Bierman 2009: Nederlandse cohortstudie $n=2105$ waarin hogere equivalente dosis BZD (algemeen, zonder werkingsduur) blijkt geassocieerd met slechter cognitief functioneren.
- **Het is aannemelijk dat volwassenen >60jr gevoeliger zijn voor cognitieve bijwerkingen bij lage doses BZDs dan jongere volwassenen.**
Studiekwaliteit: A2/B (Tannenbaum 2012; Turner 2006; Pomara 2004)
 - Tannenbaum 2012 concludeert dit in verwijzing naar 2 kleine studies: cross-over studie onder $n=12$ volwassenen van 20-33jr en 1 RCT onder $n=?$ ouderen.

Gebruiksduur

- **Het is aangetoond dat cognitieve bijwerkingen van BZDs blijven optreden ook bij langdurig gebruik; tolerantie treedt hooguit gedeeltelijk op.** Studiekwaliteit: A1 Tannenbaum 2012; A2 Pomara 2015
 - Tannenbaum 2012: op basis van 5 studies gemeld dat herhaalde dosis studies 'at steady-state' van middellang werkende BZDs slechts gedeeltelijk tolerantie tonen voor cognitieve effecten bij chronisch gebruik. Afzonderlijke studies niet na te zoeken.
 - Pomara 2015: dubbelblind placebo-gecontroleerde crossover studie (n=37) van cognitief gezonde ouderen die minimaal 3 maanden dagelijks lorazepam gebruiken. Geheugen en verwerkingssnelheid was significant slechter na lorazepam dan na placebo (effect groottes: Cohens d= 0.20-0.44, klein).
- **Er zijn enkele aanwijzingen dat BZD-gebruik samenhangt met een hoger risico op dementie. Dit kan echter ook verklaard worden door omgekeerde causaliteit.** Studiekwaliteit: B Gray 2016; Pariente 2016 review
 - **REVIEW Pariente CNS Drugs 2016 over BZDs & dementie: individuele studies**
 - Fastbom 1998: Cohort n=242 al dan niet in verpleeghuis wonende ouderen 75+jr, [land?]. Risico AD en VaD na 3jr follow-up verlaagd bij chronisch gebruikers vs geen gebruikers. *NB beschermend effect mogelijk door ex-gebruikers in niet-gebruikergroep?*
 - Lagnaoui 2002: case-control in cohort van n=150+3519 ouderen 65+jr uit algemene bevolking Zuid-west Frankrijk. Risico dementie (alle types) in 8jr follow-up hoger voor ex-gebruikers maar niet huidige gebruikers.
 - Lagnaoui 2009: Case-control in cohort van n=73+437 oudere vrouwen 65+jr, Canada. Risico cognitieve stoornis incl. dementie in 2-5jr follow-up niet significant verhoogd (OR=1.5, 95%CI 0.6-3.4) in ex-gebruikers, niet verhoogd in huidige gebruikers. *NB niet gecorrigeerd voor prodromen zoals depressie. ook korte follow-up duur -> omgekeerde causaliteit?*
 - Wu 2009: Case-control vanuit gezondheidsdatabase met n=779+4626 personen, gem. 76jr, Taiwan. Risico op dementie (alle types) in 4-8jr follow-up was verhoogd voor BZD gebruikers, met effect voor cumulatieve exposure: <90d vs 90-180 of >180. *NB geen aparte analyse van start gebruik korter of langer voor diagnose: omgekeerde causaliteit?*
 - Wu 2011: Case-control vanuit gezondheidsdatabase met n=8434+16.706 personen, Taiwan. Risico dementie (alle types) in gem. 9.1jr follow-up was verhoogd voor huidig BZD-gebruik, na correctie voor oa. depressie, angst en slaapstoornissen. Verband met ex-BZD-gebruik afhankelijk van tijd sinds staking =/duur van gebruik.
 - Gallacher 2011: Case-control in cohort van n=103+1031 mannen, Zuid-Wales, Engeland. Risico op dementie in 22jr follow-up was verhoogd voor (ooit) BZD-gebruikers (OR=3.10, 95%CI 1.33-7.23); ook na correctie angst en slaapstoornissen. Associatie sterkst voor cumulatief gebruik van 4+jr (OR=4.38, 1.15-16.75). *NB door beperkte statistische power geen subanalyses relevant voor omgekeerde causaliteit.*
 - Billioti de Gage 2012: Cohort van n=... ouderen 65+jr uit algemene bevolking Zuid-west Frankrijk. Risico op dementie (alle types) over 20jr follow-up was verhoogd voor mensen die in 5jr voor inclusie startten met BZDs (HR=1.62, 95%CI 1.08-2.43) vergeleken met mensen die in die periode geen BZDs gebruikten.
 - Billioti de Gage 2012b: Case-control van n=467+1810 [zelfde populatie maar ander design?]. 56% verhoogd risico op dementie (alle types) voor mensen die 5+jr voor indexdatum startten met BZD-gebruik.
 - Chen 2012: (Retrospectief) cohort op basis van gezondheidsdatabase n=5693 personen van 50+jr met diagnose langdurige slaapstoornis zonder psychiatrische of neurologische stoornis, Taiwan. Gebruikers van hypnotica hadden hoger risico op non-vasculaire dementie over 3jr follow-up dan niet-gebruikers (HR=2.34, 95%CI 1.92-2.85). Vergelijkbare risico's BZDs en z-medicatie, hogere risico's voor langwerkende middelen en voor >90 dagelijkse doses per jaar (HR=1.53). Hoogste risico voor huidige gebruikers (HR=4.38). *NB mogelijkheid gedeeltelijke confounding (en omgekeerde causaliteit). Insomnia kan prodroom of risicofactor van dementie zijn.*
 - Billioti de Gage 2014: Case-control obv gezondheidszorgdatabase van n=1796+7184 ouderen 65+jr, Canada. Risico op Alzheimer's ziekte was verhoogd voor mensen die 5-10jr voor index BZD gebruikten (OR=1.51, 95%CI 1.36-1.69); ook na correctie voor depressie, angst en insomnia. Dit effect was significant alleen voor gebruiksduur >3mnd, maar in toenemende mate (3-6mnd OR=1.32, >6mnd OR=1.84). Hoger risico voor BZDs met werkingsduur 20+uur. *NB onderzochte BZDgebruik met start minimaal 5jr geleden en correctie mogelijke prodromen verkleint kans op omgekeerde causaliteit.*
 - Imfeld 2015: Case-control op basis van database, met n=16.823+9636+16.823+9636 personen, Verenigd Koninkrijk. Na correctie voor oa depressie maar niet angst en

slaapstoornis is recent gebruik van BZDs geassocieerd met verhoogd risico op Alzheimer's (OR=2.2) of vasculaire dementie (OR=3.3). Bij gebruik 2-3jr voor index datum is risico niet meer verhoogd (Alzheimer's OR=0.95, vasculair OR=1.08). Bij extreem lang gebruik – min. 150 voorschriften dwz 11,5jr – lager risico Alzheimer's (OR=0.69, 0.57-0.85) en geen verschil vasculaire dementie (OR=1.11, 0.85-1.45). *NB mogelijkheid 'depletion of susceptibles' waarbij langgebruikers BZDs goed tolereren en dus minder risico op dementie lopen.*

- **Gray 2016:** cohortstudie van n=3434 ouderen 65+jaar zonder diagnose dementie. Gecorrigeerde risico op ontwikkeling dementie bij cumulatief BZD of z-medicatie gebruik vs non-gebruik was 1.25 (95% CI 1.03-1.51) voor 1-30 TSDDs [som gestandaardiseerde dosering]; 1.31 (1.00-1.71) voor 31-120 TSDDs; and 1.07 (0.82-1.39) voor ≥ 121 TSDDs. Bij Alzheimer's vergelijkbaar. Analyses gecorrigeerd voor depressieve symptomen (niet angst / insomnia). Auteurs: resultaten ondersteunen niet causaal verband.