

Bijlage Preventie benzodiazepinen bijwerkingen Vallen & botbreuken

Literatuurconclusies

Kenmerk	Conclusie Studiekwaliteit	Niveau bewijs
<i>werkingsduur</i>	Een verhoogd risico op vallen of botbreuken vergeleken met geen benzodiazepine gebruik is aannemelijk voor kort- én langwerkende benzodiazepinen. De grootte van het risico is vergelijkbaar voor kort- en langwerkende benzodiazepinen. B: Xing 2014; Takkouche 2007; Hartikainen 2007.	2
<i>z-medicatie</i>	Bij gebruik van z-medicatie door volwassenen (18+jr) is een verhoogd risico op vallen en breuken aannemelijk vergeleken met geen medicatie. Z-medicatie is wat betreft valkans niet veiliger dan benzodiazepinen. B: Park 2015; Lai 2015; Bakken 2014; Berry 2013; Finkle 2011; Takkouche 2007	2
<i>Dosering</i>	Het is aannemelijk dat een hogere dosering benzodiazepinen of z-medicatie verband houdt met een extra verhoogd risico op breuken of ander letsel. B: Hartikainen 2007; Lai 2014	2
	Er zijn aanwijzingen dat bij ouderen (65+jr) een verhoogd risico op vallen of botbreuken al bestaat vanaf 1mg diazepam equivalent. B: Park 2015	3
<i>gebruiksduur</i>	Het is aannemelijk dat zowel kort- als langdurend gebruik van benzodiazepinen (onderzocht in ouderen 65+ jaar) of z-medicatie (onderzocht in volwassenen 18+ jaar) het risico verhoogt op vallen, botbreuken of letselschade. B: Park 2015; Chung 2013; Berry 2013; Hartikainen 2007	2

Overige overwegingen

- De gebruikte systematische reviews includeerden hoofdzakelijk studies onder oudere volwassenen (60+ of 65+jr), afgezien van Takkouche et al. 2007 die ook enkele studies onder jongere volwassenen gebruikten. Handmatig toegevoegde later verschenen studies zoals Finkle 2011, Berry 2013, Chung 2013 en Lai 2014 zijn uitgevoerd in jongere deelnemers (50+ of 18+jaar) en vinden ook een verband tussen benzodiazepinen of z-medicatie en botbreuk of ander letsel. Het verhoogde risico op breuken of letsel is dus niet voorbehouden aan ouderen, hoewel die waarschijnlijk door andere factoren, zoals botontkalking, een hoger breukrisico hebben.
- Bij ouderen werd zelfs bij een minimale dosering (1mg diazepam equivalent) een verband gevonden met valkans. Dit impliceert dat ook bij niet-merkbare sedatie de valkans is toegenomen. Gezien het valgevaar dat samenhangt met gebruik van benzodiazepinen en z-medicatie zouden deze zeker bij ouderen alleen op harde indicatie (agitatie/onrust, ernstige slaapstoornissen, start antidepressiva bij ernstige depressie, onbehandelbare angststoornissen) moeten worden verstrekt.

Samenvatting gebruikte literatuur Vallen & Botbreuken

Werkingsduur BZDs

- **Verhoogd risico op vallen of botbreuken is aannemelijk bij kort- én langwerkende BZDs vergeleken met geen gebruik. De grootte van het risico is vergelijkbaar voor kort- en langwerkende BZDs.** Studiekwaliteit B: Xing 2014; Takkouche 2007 Hartikainen 2007.
- Xing 2014: Significant verhoogd risico op botbreuken bij kortwerkende BZDs (RR=1.23; 1.17-1.28, p<.001 obv 9 studies); langwerkende n.s. (RR=1.21, p=.12 obv 8 studies).

- NB onduidelijk obv welke studies precies analyses zijn gedaan. lig 5 studies overlappend met Takkouche 2007. ook is onduidelijk of het gaat over botbreuken in het algemeen of specifiek heupbreuken.
- Takkouche 2007: Geen verschil in breukrisico tussen kortwerkende (RR=1.25; 1.14-1.37 obv 9studies) en langwerkende BZDs. (RR=1.31; 1.20-1.43 obv 10studies).
 - NB onduidelijk obv welke studies analyses precies zijn gedaan, en daardoor ook hoeveel hiervan zijn uitgevoerd onder volwassenen jonger dan 60 jaar. lig 5 studies overlappend met Xing 2014.
- Hartikainen 2007: “verband [tussen BZDs en vallen/botbreuk] is onafhankelijk van werkingsduur”
 - Wang 2001
 - Ensrud 2002
 - Ray 2000 geen significant verband voor halfwaardetijd =<12 h, wel voor middel- en langwerkende BZDs;
 - Neutel 1996 verband voor triazolam, flurazepam, diazepam, lorazepam, oxazepam.

Z-medicatie

- **Een verhoogd risico (vergeleken met geen medicatie) op vallen en breuken is aannemelijk bij z-medicatie. Z-medicatie is wat betreft val- of breukrisico niet veiliger dan BZDs.** Studiekwaliteit B: Park 2015, Takkouche 2007; Finkle 2011; Berry 2013; Bakken 2014; Lai 2015.
- Park 2015: 2 case-control studies bij in ziekenhuis opgenomen ouderen (65+) vinden verhoogd risico voor zolpidem.
 - Chang 2011 (n=165+165) vond ongecorrigeerde OR van 2.38, 95%CI 1.04–5.43; voor BZDs OR 2.63, 1.55-4.46.
 - Rhalimi 2009 (n=134+126) vond OR=2.59, 95%CI 1.16– 5.81 voor zolpidem, terwijl verband zopiclon of BZDs en breuk univariaat niet significant zijn.
- Takkouche 2007: Z-drugs onderzocht in 2 case-control studies onder ouderen 65+ met heupbreuk en concludeert risico in zelfde orde van grootte als BZDs (in meta-analyse RR=1.34, niet significant).
 - Wang 2001 (n=1222+4888) vond verhoogd risico bij zolpidem gebruik, adjusted OR 1.95, 95%CI 1.09-3.51.
 - Pierfitte 2001 (n=245+817) vond geen verhoogd risico bij aanwezigheid z-drugs in bloed (zolpidem OR=1.3 n.s., zopiclon OR=0.7 n.s.); noch bij BZDs afgezien van lorazepam.

Handmatig toegevoegde recente studies, niet geïncludeerd in gebruikte meta-analyses:

- Finkle 2011: grote retrospectieve database studie met expliciet doel vergelijking zolpidem vs verschillende BZDs en fractuurrisico. N=391609 volwassenen met 1^e voorschrift van zolpidem/BZD. De prevalentie van breuken in de periode voor en na voorschrift wordt vergeleken. Bij personen onder de 65jr is geen verschil tussen de middelen. Bij volwassenen van 65jr of ouder (n=89738) bleek dat gebruik van zolpidem verhoogd risico op breuken geeft tov gebruik alprazolam (RRR=2.23 niet-vertebraal 95%CI: 1.36–3.66; RRR=2.13 heup, 1.11-4.07) en lorazepam (RRR=1.68 niet-vertebraal, 95%CI: 1.12–2.53; RRR=1.53 heup, niet-significant: 0.91-2.56). Het risico voor breuken was vergelijkbaar tussen zolpidem en diazepam (RRR zolpidem= 1.29 niet-vertebraal, 0.72-2,30; 1.50 heup, 0.68-3.35).
- Berry 2013: case-crossover studie obv verpleeghuisbewoners 50+jr. Risico op heupbreuk verhoogd bij bewoners met z-medicatie (zolpidem, eszopiclon, zaleplon) bezit in afgelopen 15dagen (OR=1.47, 1.24-1.74; n=622) of afgelopen 30dagen (OR1.60, 1.45-1.90; n=927).
- Bakken 2014: landelijk prospectief cohort Noorwegen van mensen voor 1945 geboren (65+/70+jr). Risico op een eerste heupfractuur was verhoogd voor zowel anxiolytica of hypnotica (standardized incidence ratio SIR= 1.4 cq 1.2) als voor z-medicatie (zopiclon, zolpidem): SIR 's nachts 1.3 (1.2-1.4) en overdag 1.1 (1.1-1.2).
- Lai 2015: case-control studie van ouderen 65+jr: zopiclon-gebruikers hadden 3.5x zoveel risico als niet-zopiclongebruikers op heupfractuur (OR=3.56, 2.33-4.84).

Dosering

- **Het is aannemelijk dat een hogere dosering BZD of z-drugs is geassocieerd met een extra verhoogd risico op breuken of ander letsel.** Studiekwaliteit B: Hartikainen 2007; Lai 2014
- Hartikainen 2007:
 - Ray 2000 cohort studie onder bewoners van verzorgingshuizen (n=2510; 65+jr). Zowel bij doseringen < 2mg als groter dan 8mg is verband gevonden met valkans. Voor doseringen <2, 2-4 en 4-8 zijn resp. RRs: 1.3 (1.12-1.52), 1.3 (1.20-1.52), en 1.4 (1.20-1.51). Bij dosering >8mg is risico significant hoger, nml RR 2.2(95%CI 1.89-2.60) vergeleken met non-BZD gebruikers.
 - Wang 2001: case-control studie (n=1222+4888; 65+jr) op basis van gezondheidszorg database. Gebruik van BZDs met equivalent van <3mg diazepam OR=1.3 maar niet

significant. BZD doseringen vanaf 3mg (3-6mg/6-9mg/9+mg) significant verhoogd risico op heupfractuur met OR=1.5.

Handmatig toegevoegde recente studie, niet geïncludeerd in meta-analyse:

- Lai 2014 grote retrospectieve cohortstudie op basis van gezondheidszorg database. Deelnemers zijn volwassenen (n=40940) met 1e voorschrift zolpidem en op leeftijd en geslacht gematchte controles zonder gebruik hypno-sedativa. Het verhoogde risico op 'major injury' waarvoor ziekenhuisopname nodig was en dat werd gevonden onder zolpidem-gebruikers, vertoonde een dosisrespons-verband. Hoe hoger de dosis (mg/jaar), hoe hoger het risico op letsel (HR, 2.04; 95% CI, 1.32-3.13 voor 71-800 mg/jr; HR, 4.37; 95% CI, 2.12-9.01 voor 801-1600 mg/jr; en HR, 4.74; 95% CI, 2.38-9.42 voor >1600 mg/jr).
- **Voor ouderen (65+ jr) zijn er aanwijzingen dat een verhoogd risico op vallen of botbreuken al bestaat vanaf 1mg diazepam equivalent.** Studiekwaliteit B: Park 2015; Hartikainen 2007
- Park 2015: Verhoogd risico nog aanwezig voor >=1mg diazepam equivalent obv 1 case-control studie van oudere (65+) in ziekenhuis opgenomen patiënten.
 - Chang 2011 (n=330; 65+ jr): 17% van vellers vs 8.5% van niet-vellers gebruikte BZD >=1mg (aOR 2.14, p=.04; gecorrigeerd voor kanker, zolpidem, antihistamines en narcotica). NB het aantal patiënten in categorie <1mg BZD is zeer laag, resp. 9 en 8 in breukcases en controles.

Gebruiksduur BZDs

- **Het is aannemelijk dat zowel kort- als langdurend gebruik van BZDs of zolpidem het risico verhoogt op vallen, botbreuken of letselschade.** Studiekwaliteit B: Park 2015; Chung 2013; Berry 2013; Hartikainen 2007;
- Park 2015: chronisch vs acuut gebruik
 - Nanda 2011: Studie design: retrospectieve case-control studie van n=225 geriatrie-psychiatrische opgenomen patiënten (136vellers, 89 niet-vellers). Verhoogd risico op vallen bij chronisch gebruik van 'sedativa (genoemde vb zolpidem, temazepam) of anti-psychotica', verlaagd bij acuut gebruik van deze middelen (genoemde voorbeelden lorazepam, alprazolam). Verklaring bij verlaging na acuut gebruik: extra voorzorg en toezicht in klinische setting.
- Hartikainen 2007: recente start obv 5 studies
 - Neutel 2002: case-crossover subanalyse binnen case-control studie. Concludeert dat met name recente start met 'BZD of antipsychoticum' geassocieerd is met significant verhoogd valrisico (OR=11.4; 95%CI=1.5-89.0; gebaseerd op 12 gematchte paren deelnemers). Tijdfactor gemeten als prescriptie in de 2dagen voor index-val of 2 dagen voor week eerder. Aantal BZD-gevallen in deze analyse onduidelijk, kleine n.
 - Wang 2001: verhoogd risico bij zowel korte- als lange-termijn gebruik. Studie design: case-control studie op basis van gezondheidszorg database, n=1222 heupfracturen+4888 controles. Gebruiksduur onderzocht in categorieën van 14dagen. Significant verband voor eerste 2 weken BZD-gebruik en voor gebruik 4weken of langer, niet voor 2-4wk gebruik.
 - Ray 2000: significant verhoogd risico zowel bij start<1wk als bij gebruik 1-4wk en >30 dagen. Studie design: cohortstudie in n=2510 bewoners verzorgingshuis.
 - Mustard 1997: case-control studie van inwoners verzorgingstehuis met 5-jaar follow-up data. Aantal deelnemers: 1486 fall-cases, 3 series van 1486 controls, variërend in aantal matching factoren. Verhoogd risico ziekenhuisopname ivm 'injurious fall' bij voorschrift van anxiolytica/sedativa/hypnotica in jaar voor val, gedreven door personen met voorschrift in 30d voor val: geen significant verhoogd risico bij voorschrift 31-365dagen – na exclusie van gevallen met voorschrift in afgelopen maand.
 - Neutel 1996: prospectieve studie op basis van gezondheidszorgdatabase. 468 ziekenhuis-opnames na val. Onderscheid BZD sedativa en BZD tranquillizers. In subpopulatie van recent gestarte BZD-gebruikers (n=683 met leeftijd boven 60jr werd verhoogd risico op val-gerelateerde ziekenhuisopname gevonden in met name de eerste maand na start (<2wk: OR sedativa=3.6 [2.5-5.2], tranquillizers=2.6 [1.7-3.7]; 2-4wk: OR sedativa=2.3 [1.6-3.4], tranquillizers=1.4 [0.9-2.1, niet significant]; 4-8wk: OR sedativa=1.4 [1.1-1.9], tranquillizers= 1.1 [0.9-1.5, n.s].

Handmatig toegevoegde recente studies die niet in gebruikte meta-analyses zijn opgenomen:

- Chung 2013: retrospectieve case-control studie obv gezondheidszorg database. Deelnemers zijn volwassenen 18+ jr: n=77036 eerste voorschrift zolpidem-gebruikers en 77036 controles. Uitkomst: letsel (breuk, verstuiking, hersenletsel, intern letsel borst/bekken/zenuwstelsel/ ruggengraat/ bloedvaten, open wond, verbranding, ander) gedurende 90d follow-up. Gebruik van zolpidem korter of langer dan 30d beide geassocieerd met verhoogd risico op

letselschade tov niet-zolpidem gebruikers. Voorschrift voor gebruik langer dan 30d voor indexdatum was geassocieerd met hoger risico (2.17; 2.05-2.32) dan voorschrift 30d of korter (1.55; 1.45-1.66).

- Berry 2013: case-crossover studie in verzorgingshuisbewoners. Risico op heupbreuk was verhoogd bij bewoners die gedurende 15dagen (OR=1.47, 1.24-1.74; n=622) voor meting of gedurende 30dagen (OR1.60, 1.45-1.90; n=927) z-medicatie gebruikten. Het risico was nog hoger voor populatie met recent 1^e voorschrift: 15d OR=2.20, 1.76-2.74 (n=366), 30d OR=1.90, 1.60-2.26 (n=564).