

## **Benzodiazepinen**

### **Algemeen**

De toepassing van benzodiazepinen vindt plaats bij kortdurende slaapstoornissen (<3 weken). Tevens worden ze toegepast bij de symptomatische behandeling van angststoornissen, zoals gegeneraliseerde angststoornissen (GAS, paniekstoornissen, obsessieve compulsieve stoornissen (OCS), posttraumatische stress-stoornissen (PTSS, fobieën en alcohol- of drugsgerelateerde angststoornissen, maar ook bij spierspasmen. Enkele benzodiazepinen worden ook toegepast bij koortsconvulsies en status epilepticus. Verder worden ze gebruikt als sedativum op de intensive care afdeling en bij endoscopisch onderzoek. Benzodiazepinen kunnen worden ingedeeld in:

- Kortwerkende middelen (brotizolam, midazolam en triazolam)
- Middellangwerkende middelen (loprazolam, lormetazepam, oxazepam en temazepam)
- Langwerkende middelen (alprazolam, chloordiazepoxide, clobazam, clorazepinezuur, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, ketazolam, lorazepam, nordazepam, nitrazepam en prazepam).

Psychische en lichamelijke afhankelijkheid komen veelvuldig voor. De kans hierop neemt toe bij hogere doseringen, langere gebruiksduur, een persoonlijkheidsstoornis en/of alcohol- of drugsmisbruik in de anamnese. Ongewenste effecten die kunnen optreden bij het stoppen van benzodiazepinen zijn te onderscheiden in “rebound”-effecten, onthoudingsverschijnselen als gevolg van lichamelijke afhankelijkheid en een recidief van de oorspronkelijke aandoening. Gelijktijdig gebruik van ethanol en geneesmiddelen met centraal-depressieve effecten leidt tot toename van toxische effecten (centraal en respiratoir).

### **Preparaten:**

alprazolam (Xanax®), brotizolam (Lendormin®), chloordiazepoxide, clobazam(Frisium®), clonazepam (Rivotril®), clorazepinezuur (Tranxène®), diazepam (Stesolid®, Valium®), flunitrazepam (Rohypnol®), flurazepam (Dalmadorm®), ketazolam (Unakalm®), loprazolam (Dormonoc®), lorazepam (Temesta®), lormetazepam (Noctamid®, Loramet®), medazepam, midazolam (Dormicum®), nitrazepam (Mogadon®), nordazepam (Calmday®), oxazepam (Seresta®), prazepam (Reapam®), temazepam (Normison®, Normotab®) en triazolam (Halcion®).

### **Synoniemen**

Geen opmerkingen.

### **Toxische dosis**

Geen opmerkingen.

### **Kinetiek**

#### *Absorptie*

Zie tabel 1, de percentages hebben betrekking op orale inname.

#### *Vd*

Zie tabel 1.

#### *eiwitbinding*

Zie tabel 1.

#### *eliminatie*

Benzodiazepinen worden via glucuronidering of via oxidatief metabolisme omgezet. In het eerste geval worden geen actieve metabolieten gevormd. Dit geldt voor alprazolam, lorazepam, lormetazepam, nitrazepam, oxazepam en temazepam. Bij eliminatie via het oxidatief metabolisme worden actieve metabolieten gevormd, die vervolgens door conjugatie met glucuronzuur geïnactiveerd worden.

Benzodiazepinen kunnen bij een verminderde nierfunctie cumuleren (met name midazolam met langwerkende hydroxy- en glucuronidemetabolieten) en kunnen ademhalingsdepressie geven (cave: bejaarden).

#### Halfwaardetijd

Zie tabel 1.

#### Klinisch beeld

De toxische effecten van benzodiazepinen in afwezigheid van andere toxische stoffen of pathologie zijn in het algemeen gering.

Lichte intoxicatie: slaperigheid en verwardheid.

Matige tot ernstige intoxicatie: ataxie (coördinatiestoornissen), lethargie (slaapzucht), hypotonie, nystagmus, hypotensie, (reflex)tachycardie en (zelden) bradycardie, ademhalingsdepressie en coma.

NB. Bij overdosering met flunitrazepam zijn vaker pO<sub>2</sub>-daling en pCO<sub>2</sub>-stijging met ademhalingsdepressie, hypotensie en coma gemeld dan bij andere benzodiazepinen. Daarnaast wordt flunitrazepam wel aangemerkt als een 'rape drug' en kan het paradoxaal agressief gedrag veroorzaken bij een overdosis (hooligans, junks, ouderen).

tabel 1 farmacokinetische parameters benzodiazepinen

Naam	Absorptie	Vd (l/kg)	eiwitbinding	Toxische spiegel (mg/l)	t <sub>1/2</sub> (hr, variatie)
Alprazolam	> 80%	0.7-1	70%	0.075	12 (9-15)
Chloordiazepoxide	>95%	0.3-0.6	95%	3.5-10	10 (6-28)
Clobazam	> 87%	0.9-1.8	90%		25 (18-30)
Diazepam - Desmethyldiazepam	>95%	1-2 0.9-1.3	98%	1.5-3	32 (14-61) 51 (42-120)
Flunitrazepam	70-90%		78%	0.05	16-35
Flurazepam	>95%		97%	0.15-0.20	80 (40-200)
Loprazolam		4	80%	n.b.	11 (5-22)
Lorazepam	90%	0.8-1.6	92%	0.3-0.5	13 (8-25)
Lormetazepam	80%		85%	n.b.	10
Midazolam	40-50%	1.1	95%	1-1.5	2 (1.5-2.5)
Nitrazepam	>95%	1.5-2.8	86%	0.2-0.5	26 (18-48)
Oxazepam	80%	0.5-2	97%	3-5	7 (5-13)
Temazepam	90%	1.4	97%	1	13 (7-17)
Triazolam	>95%	1.3	90%	n.b.	2.5 (2-5)

#### Differentiaaldiagnose

##### Toxicologisch:

DOA, ethanol, barbituraten, TCA, antihistaminica, valproïnezuur, carbamazepine, antipsychotica, etc.

##### Overige:

hypoxie (CO), hyper-/hyponatriëmie, hypoglycemie, meningitis, intracranieële aandoening

#### Bloedspiegelbepaling

##### Kwalitatief/semi-kwantitatief

medium 0,5 ml serum

methode immuno-assay (semi-kwantitatief) of HPLC (kwantitatief)

duur 20 min.

ther. waarden afhankelijk van benzodiazepine

toxische waarden afhankelijk van benzodiazepine

#### Opmerkingen

Met behulp van deze bepaling wordt alleen getest op de aanwezigheid van benzodiazepinen (antwoord wel/geen benzodiazepinen aanwezig). Gezien het verschil in cross-reactiviteit kan geen uitspraak worden gedaan over de hoeveelheid. Door aanwezigheid van metabolieten en interindividuele variatie kan geen hoeveelheid worden weergegeven. De meeste benzodiazepinen worden grotendeels of bijna volledig (oxazepam) als glucuroniden in de urine uitgescheiden, die niet worden gedetecteerd door immunoassay's (kruisreactiviteit 0-5%).

#### *kwantitatief*

medium 2 ml serum  
methode HPLC  
duur 1,5-2 uur

#### Overige diagnostiek

Geen opmerkingen.

#### Therapie

##### 1. *Absorptievermindering*

Maagspoelen is in principe, gezien het relatief milde verloop van de intoxicatie zonder ernstige verschijnselen en risico's, niet aangewezen. Wellicht is het nuttig bij pre-existent COPD. Toedienen van actieve kool en laxeren met natriumsulfaat (doseringen: zie tabel 2). ~~Herhaaldelijk toedienen van actieve kool is geïndiceerd (enterohepatische kringloop).~~

##### 2. *Eliminatieversnelling*

Geforceerde diurese en hemodialyse zijn niet effectief

##### 3. *Symptoombestrijding*

Bij ademhalingsdepressie evt. beademing toepassen.  
Vocht- en elektrolytenbalans op peil houden.

##### 4. *Overig*

Na ontslag mag de patiënt de eerste dagen niet autorijden en/of andere machines bedienen!

NB. Flumazenil is een benzodiazepine receptorantagonist die voornamelijk de sedatieve effecten antagoneert. Het effect op de ademhalingsdepressie is niet bewezen. Flumazenil moet terughoudend therapeutisch worden toegepast, met name bij kinderen en bij patiënten met leverinsufficiëntie, epilepsie, cardiale problemen, angststoornissen en/of chronisch benzodiazepinegebruik. Aangezien de meeste benzodiazepinen een langere halfwaardetijd hebben dan flumazenil, zullen de symptomen van een benzodiazepine-intoxicatie na korte tijd terugkomen. Observatie blijft dus noodzakelijk.

Flumazenil kan eventueel als diagnosticum gebruikt worden bij een comateuze patiënt. Het uitblijven van een reactie op flumazenil sluit een benzodiazepine-intoxicatie echter niet uit. Bij een mengintoxicatie kan flumazenil de toxiciteit van andere middelen openbaren, die door het benzodiazepine werd gemaskeerd. Voorbeelden hiervan zijn convulsies en aritmieën door tricyclische antidepressiva. Daarnaast kan flumazenil zelf convulsies veroorzaken. De enige indicatie voor gebruik van flumazenil is bij paradoxale reacties, bij ademhalingsdepressie door flunitrazepam, en bij baby's en bejaarden. Contra-indicaties voor gebruik van flumazenil zijn: Mengintoxicaties chronisch gebruik van benzodiazepinen voor epilepsie hersentrauma (risico op verhoogde intracraniale druk)

Tabel 2. doseerschema geneesmiddelen

geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	bijzonderheden
--------------	---------------------	----------	----------------

actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	evt. om de 6 uur 20 g
	< 12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	
natrium sulfaat	> 12	30 g	concentratie drank
	< 12	1 g per levensjaar	1 g = 10 ml

#### **Auteurs**

FGA Jansman, ziekenhuisapotheker, Isala klinieken, Zwolle  
 Dr H Kieft, internist-intensivist, Isala klinieken, Zwolle

#### **Literatuur**

1. KNMP. Informatorium Medicamentorum 2001
2. Ellenhorn's Medical Toxicology, M.J. Elenhorn, 2nd Ed. 1997, Williams & Wilkins, p. 306, 687-95
3. Micromedex; volume 99

#### **Bijlagen**

Geen bijlagen.

#### **Revisie**

Geen.