



**Associatie van
Academische
Werkplaatsen VB**

TEMPLATE

Onderstaande kennisvraag is beantwoord door de Academische Werkplaatsen aangesloten bij de Associatie van Academische Werkplaatsen Verstandelijke Beperkingen. Een overzicht van alle kennisvragen is te vinden op [de website van de Associatie](#).

Versie 1.0 15-04-2020

Academische Werkplaats GOUD

Sylvie Beumer, Bibi de Haan, Marie-Louise Hoekstra-van Duijn, Mireille Knulst, Alyt Oppewal, Dederieke Festen

Kennisvraag

Datum: 04-03-2020

“Hoe zit het met toepassen van bv benzodiazepine of antipsychotica bij een cliënt die besmet is met corona in verband met mogelijke ademhalingsproblemen?”

Publiekssamenvatting

Het is op dit moment niet mogelijk om advies te geven voor het gebruik van antipsychotica of benzodiazepine agonisten bij mensen met een verstandelijke beperking en een corona besmetting omdat er nog geen onderzoek naar is gedaan.

Uit eerder onderzoek lijkt wel dat het gebruik van antipsychotica of benzodiazepine agonisten de kans op het ontwikkelen van een longontsteking vergroten. In dit stuk worden deze onderzoeken omschreven en worden adviezen gegeven voor de artsen.



Take home boodschap

Het is niet mogelijk om met de huidige beschikbare kennis specifieke adviezen te geven voor het gebruik van antipsychotica of benzodiazepine agonisten bij cliënten met een verstandelijke beperking en een corona besmetting.

Vanuit de literatuur zijn er aanwijzingen dat het gebruik van antipsychotica of benzodiazepine agonisten de kans op het ontwikkelen van een pneumonie vergroten. Dit onderzoek is gedaan in de algemene en psychiatrische populatie. Het is zeer waarschijnlijk dat dit ook geldt voor mensen met een verstandelijke beperking. Er lijken nu geen redenen te zijn om aan te nemen dat dit niet geldt voor de pneumonie die zich kan ontwikkelen bij een infectie met COVID-19. Daarom is het belangrijk om bij patiënten die antipsychotica en/of benzodiazepine agonisten gebruiken (of waar men dit bij wil starten) onderstaande adviezen in ogenschouw te nemen:

- Sluit bij onrust onderliggend somatisch lijden uit en behandel dit.
- Wees terughoudend met het voorschrijven en ophogen van antipsychotica en benzodiazepine agonisten. Indien het wordt ingezet, spreek controles af gericht op verslechtering van de (o.a. respiratoire) conditie van de patiënt.
- Let bij luchtwegklachten en antipsychotica en/of benzodiazepine agonisten gebruik extra goed op klachten die kunnen passen bij een pneumonie.
- Bij verdenking pneumonie (al dan niet veroorzaakt door COVID-19) en reeds gebruik van antipsychotica of een benzodiazepine agonist dient evaluatie van deze medicatie inzet plaats te vinden. Kan bijvoorbeeld tijdelijk de dosering worden verlaagd van deze psychofarmaca?
- Wees bij clozapine gebruik bedacht op een stijging van de bloedspiegel en een absolute neutropenie bij koorts en bepaal de spiegel en het bloedbeeld. Volg de adviezen van de Clozapine Plus Werkgroep (3).



Achtergrond

Het is bekend dat bij mensen met een verstandelijke beperking onrust voort kan komen uit somatisch onderliggend lijden of ongemak. Indien er sprake is van onrust dient daarom geëvalueerd te worden of er sprake is van een somatisch onderliggend lijden (1). Dit dient ook bij een corona besmetting gecontroleerd te worden voordat psychofarmaca ingezet wordt omdat onrust of verwardheid ook kan voorkomen bij benauwdheid, hypoxie of een delier a.g.v. COVID-19. Het onderliggende somatische lijden zal in eerste instantie (ook) behandeld moeten worden.

Er is momenteel nog geen evidence based informatie over het gebruik van antipsychotica en het gebruik van benzodiazepine agonisten bij patiënten met een verstandelijke beperking die besmet zijn met het coronavirus.

Er is wel evidence based informatie over de relatie van antipsychotica gebruik of benzodiazepine agonisten gebruik met het ontwikkelen van een pneumonie in de algemene populatie en bij mensen met een psychiatrische aandoening. Deze informatie kan nuttig zijn bij het inschatten van risico's bij mensen met een verstandelijke beperking en wordt daarom verderop uitgelicht.

Aanvullend willen we graag benoemen dat er een clozapine statement (2) is uitgebracht door o.a. psychiaters uit verschillende landen over het gebruik van clozapine gedurende de COVID-19 pandemie (zie verderop), hierin wordt niet gesproken over eventuele ademhalingsproblemen. Ook de Clozapine Plus Werkgroep heeft een advies (3) uitgebracht waarin ademhalingsproblematiek niet specifiek wordt genoemd.

Relatie tussen antipsychotica gebruik en pneumonie

Verschillende studies in uiteenlopende settings laten zien dat het gebruik van antipsychotica geassocieerd is met een toegenomen risico op het ontwikkelen van een pneumonie (zowel een aspiratie pneumonie als een community acquired pneumonie) (4, 5). Een meta-analyse uit 2018 met data van ruim 200.000 patiënten laat zien dat eerste en tweede generatie antipsychotica geassocieerd zijn met een hoger risico op pneumonie (eerste generatie RR 1.69, 95% CI 1.34-2.15, o.b.v. data van vijf studies en tweede generatie RR 1.93, 95% CI 1.55-2.41, o.b.v. data van zes studies). Het gaat hier om patiënten van verschillende leeftijden die antipsychotica kregen voor uiteenlopende redenen (o.a. schizofrenie en bipolaire stoornis). Er is niet duidelijk of hierbij patiënten met een verstandelijke beperking geïnccludeerd



Associatie van Academische Werkplaatsen VB

waren. Causaliteit is nog niet bewezen omdat de observationele studies niet kunnen corrigeren voor andere confounders zoals leefstijlfactoren (6). Er zijn aanwijzingen dat het toegenomen risico op pneumonie mogelijk geassocieerd is met het recent starten van behandeling met antipsychotica (7). Een hogere leeftijd, ondergewicht, gebruik van atypische antipsychotica en een hogere dosering zouden ook risico factoren zijn voor het ontwikkelen van een pneumonie (8).

Het advies van de auteurs is om waakzaam te zijn bij patiënten die starten met antipsychotica en die andere risicofactoren voor het ontwikkelen van een pneumonie hebben (bijvoorbeeld een hogere leeftijd, chronische respiratoire aandoeningen, cerebrovasculaire aandoeningen, dysfagie en roken) (6). En om indien mogelijk de dosering van antipsychotica te verlagen indien de psychotische symptomen van de patiënt ook met een lagere dosering onder controle zijn (4, 8). Andere psychofarmaca die een sedatief effect hebben (zoals benzodiazepine agonisten) of die anticholinerge eigenschappen hebben (zoals tricyclische antidepressiva) zouden vermeden moeten worden of alleen voor een korte periode moeten worden voorgeschreven (4).

Mogelijk onderliggend mechanisme

Antipsychotica kunnen het risico op een aspiratie pneumonie verhogen door het negatieve effect op de beschermende slik- en hoestreflexen, door sedatie, door hypersalivatie (6) en door veranderingen in de spierspanning van de farynx en larynx (bijvoorbeeld acute dystonie) (11) of de ademhalingspijpen (bijvoorbeeld tardieve dyskinesie) (6). Het is waarschijnlijk dat de sedatieve en anticholinerge bijwerkingen van antipsychotica het risico op aspiratie verhogen door afgenomen peristaltiek. Het exacte mechanisme van het toegenomen risico op (community acquired) pneumonie is echter nog niet duidelijk (12).

Onderstaande typerende bijwerkingen van antipsychotica (zowel atypisch en klassiek) (13, 14) vormen mogelijk een (extra) risico op/bij een luchtweginfectie (al dan niet veroorzaakt door het coronavirus):

- Sedatie, waardoor mogelijk minder goede oxygenatie of moeite met ophoesten
- Dyskinesie (bij respiratoire dyskinesie mogelijk verstoorde ademhaling met tekenen van dyspnoe of cyanose)
- Agranulocytose (met name bij clozapine)
- Rigiditeit (bijvoorbeeld bij parkinsonisme of bij maligne neuroleptica syndroom), waardoor mogelijk minder goed doorademen/hypoventilatie



Associatie van Academische Werkplaatsen VB

In het eerder genoemde clozapine statement (2) wordt aangegeven dat er zorgen zijn over de continuïteit van clozapine-gerelateerde zorg (o.a. bepaling van het absoluut aantal neutrofielen) door een gebrek aan middelen en door de beperkingen om naar buiten te gaan. Hierdoor kan het zijn dat de aanbevolen controles niet op de gebruikelijke manier worden gedaan.

De Clozapine Plus Werkgroep in Nederland heeft een advies (3) uitgebracht met enkele aanbevelingen wat betreft de preventieve controles en de controles en acties bij tekenen van infectie. Ook wordt gewaarschuwd voor een (mogelijk toxische) stijging van de clozapine spiegel door de acute systemische infectie en/of doordat patiënten minder (kunnen) gaan roken (doordat ze ziek zijn of doordat ze niet naar buiten kunnen gaan om te roken).

Relatie tussen benzodiazepine agonisten gebruik en pneumonie

Verschillende studies laten zien dat het gebruik van benzodiazepine agonisten geassocieerd is met een toegenomen risico op het ontwikkelen van een pneumonie (9) (10). Een meta-analyse uit 2019 met data van ruim 100.000 patiënten uit de algemene bevolking, met name ouderen (er wordt niet gesproken over de aan- of afwezigheid van een verstandelijke beperking) laat zien dat het gebruik van benzodiazepine agonisten geassocieerd is met een hoger risico op een pneumonie (OR 1.25, 95% CI 1.09-1.44, o.b.v. data van 10 studies). Er was sprake van een grote verscheidenheid in gebruikte middelen, duur van gebruik, definities van huidig gebruik en studie opzet. In combinatie met de wisselende resultaten die uit de verschillende studies voortkomen, dienen de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden (10).

Er wordt aangeraden om alle patiënten die starten met benzodiazepine agonisten (met name de eerste 30 dagen) in de gaten te houden en te letten op symptomen en tekenen van een pneumonie (10).



Associatie van Academische Werkplaatsen VB

Mogelijk onderliggend mechanisme

Benzodiazepine agonisten zouden via verschillende mechanismes een negatief effect hebben op de ademhaling, bijvoorbeeld door demping van de adem prikkel en het verlagen van de gevoeligheid voor hypercapnie (15), door hypoventilatie en aspiratie door het sedatieve effect, of door afname van de spierkracht door het effect op de spieren in het longweefsel (16). Uit dieronderzoek blijkt mogelijk ook een negatief effect op het immuunsysteem (17) (18).

Bij benzodiazepine agonisten zijn onderstaande typerende bijwerkingen (19) mogelijk een (extra) risico op/bij een luchtweginfectie (al dan niet veroorzaakt door het coronavirus):

- Slaperigheid en sufheid overdag, waardoor mogelijk minder goede oxygenatie of moeite met ophoesten
- Spierverslapping, spierzwakte, waardoor mogelijk minder goed doorademen/hypoventilatie
- Ademhalingsdepressie (bij COPD en slaapapneu), waardoor mogelijk minder goede oxygenatie en minder goed doorademen/hypoventilatie

Daarnaast zouden sommige bijwerkingen van zowel antipsychotica als benzodiazepine agonisten ten onrechte als symptoom van een luchtweginfectie (al dan niet door het coronavirus) kunnen worden gezien (denk aan slecht oxygenatie, benauwdheid) en vice versa. Houd hier dus rekening mee bij het onderzoeken van de patiënt: tekenen van benauwdheid of van slechte oxygenatie kunnen zowel door de corona besmetting als door het antipsychotica/benzodiazepine agonist gebruik komen.

Conclusie en overwegingen om in de klinische praktijk mee te nemen

Het is niet mogelijk om met de huidige beschikbare kennis specifieke adviezen te geven voor het gebruik van antipsychotica of benzodiazepine agonisten bij cliënten met een verstandelijke beperking en een corona besmetting.

Vanuit de literatuur zijn er aanwijzingen dat het gebruik van antipsychotica of benzodiazepine agonisten de kans op het ontwikkelen van een pneumonie vergroten. Dit onderzoek is gedaan in de algemene en psychiatrische populatie. Het is zeer waarschijnlijk dat dit ook geldt voor mensen met een verstandelijke beperking. Er lijken nu geen redenen te zijn om aan te nemen dat dit niet geldt voor de pneumonie die



Associatie van Academische Werkplaatsen VB

zich kan ontwikkelen bij een infectie met COVID-19. Daarom is het belangrijk om bij patiënten die antipsychotica en/of benzodiazepine agonisten (moeten gaan) gebruiken (of waar men dit bij wil starten) onderstaande adviezen in ogenschouw te nemen:

- Sluit bij onrust onderliggend somatisch lijden uit en behandel dit.
- Wees terughoudend met het voorschrijven en ophogen van antipsychotica en benzodiazepine agonisten. Indien het wordt ingezet, spreek controles af gericht op verslechtering van de (o.a. respiratoire) conditie van de patiënt.
- Let bij luchtwegklachten en antipsychotica en/of benzodiazepine agonisten gebruik extra goed op klachten die kunnen passen bij een pneumonie.
- Bij verdenking pneumonie (al dan niet veroorzaakt door COVID-19) en reeds gebruik van antipsychotica of een benzodiazepine agonist dient evaluatie van deze medicatie inzet plaats te vinden. Kan bijvoorbeeld tijdelijk de dosering worden verlaagd van deze psychofarmaca?
- Wees bij clozapine gebruik bedacht op een stijging van de bloedspiegel en een absolute neutropenie bij koorts en bepaal de spiegel en het bloedbeeld. Volg de adviezen van de Clozapine Plus Werkgroep (3).

Doelstelling

In de literatuur is gezocht naar studies die de invloed beschrijven van het gebruik van benzodiazepine en antipsychotica op het verloop van een COVID-19 infectie. Omdat er geen literatuur beschikbaar is over het gebruik van benzodiazepines en antipsychotica op het verloop van een COVID-19, is de oorspronkelijke vraag breder geïnterpreteerd:

“Wat is de relatie tussen het gebruik van benzodiazepine en antipsychotica op het ontwikkelen van luchtweginfecties?”



Associatie van Academische Werkplaatsen VB

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden, is een rapid review uitgevoerd in de richtlijnen van nationale en buitenlandse zorgautoriteiten en de database PubMed. De resultaten van de rapid review zijn vervolgens besproken met relevante experts. Dit om een bruikbaar advies voor de praktijk te formuleren over het voorschrijven van antipsychotica en benzodiazepine bij cliënten met een verstandelijke beperking en (een verdenking van) een COVID-19 infectie.

Aanpak

[Welke stappen zijn gezet om de vraag te beantwoorden? Welke bronnen zijn geraadpleegd (gebruik daarbij tevens onderstaande checklist)? Wat is de sterkte van de onderbouwing van de antwoorden? → zie voor een uitwerking van deze vragen het toelichtingsdocument behorende bij deze Template]

Evidence base-standaard respons

- X COVID-19 richtlijnen van nationale zorgautoriteiten (rijksoverheid; RIVM)
- X COVID-19 richtlijnen van buitenlandse zorgautoriteiten (gov.uk; NHS; NIH; CDC; etc.)
- X COVID-19 en infectieverspreiding-specifieke systematische reviews - gepubliceerd (peer reviewed in journals, Cochrane repository)

Evidence base-urgente respons

- COVID-19 en infectieverspreiding-specifieke systematische reviews - ongepubliceerd (preprints in Cochrane repository, preprint servers, COVID-19 repositories)
- X COVID-19 en infectieverspreiding-specifieke systematische reviews - working papers en snelreview
- (her)analyse van data verzameld vanaf 1 januari 2020
- X systematische reviews (niet COVID-19 of infectieverspreiding-specifiek) - gepubliceerd (peer reviewed in journals, Cochrane repository)
- (her)analyse van data verzameld voor 1 januari 2020
- X theoretische deductie (ongepubliceerd)
- X meningen van relevante experts (gepubliceerd en ongepubliceerd).



**Associatie van
Academische
Werkplaatsen** VB



Referenties

1. de Winter CF, Jansen AA, Evenhuis HM. Physical conditions and challenging behaviour in people with intellectual disability: a systematic review. *J Intellect Disabil Res.* 2011;55(7):675-98.
2. Siskind D, Honer WG, Clark S, Correll CU, Hasan A, Howes O, et al. Consensus statement on the use of clozapine during the COVID-19 pandemic. *J Psychiatry Neurosci.* 2020;45(3):2.
3. ClozapinePlusWerkgroep. Clozapine en het coronavirus: leukocytencontroles en doses [Available from: <https://www.clozapinepluswerkgroep.nl/clozapine-en-het-coronavirus-leukocytencontroles-en-doses/>].
4. Liapikou A, Cilloniz C, Torres A. Drugs that increase the risk of community-acquired pneumonia: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(10):991-1003.
5. Herzig SJ, LaSalvia MT, Naidus E, Rothberg MB, Zhou W, Gurwitz JH, et al. Antipsychotics and the Risk of Aspiration Pneumonia in Individuals Hospitalized for Nonpsychiatric Conditions: A Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(12):2580-6.
6. Dzahini O, Singh N, Taylor D, Haddad PM. Antipsychotic drug use and pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2018;32(11):1167-81.
7. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA, Souverein PC, Schobben AF, Egberts AC. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(4):661-6.
8. Haga T, Ito K, Sakashita K, Iguchi M, Ono M, Tatsumi K. Risk factors for pneumonia in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2018;38(4):204-9.
9. Cheng SY, Chen WY, Liu HC, Yang TW, Pan CH, Yang SY, et al. Benzodiazepines and risk of pneumonia in schizophrenia: a nationwide case-control study. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(11):3329-38.
10. Sun GQ, Zhang L, Zhang LN, Wu Z, Hu DF. Benzodiazepines or related drugs and risk of pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019;34(4):513-21.
11. Haddad PM, Dursun SM. Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23 Suppl 1:15-26.
12. Gau JT, Acharya U, Khan S, Heh V, Mody L, Kao TC. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. *BMC Geriatr.* 2010;10:45.
13. FarmacotherapeutischKompas. Antipsychotica, atypische [Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/antipsychotica_atypische].
14. FarmacotherapeutischKompas. Antipsychotica, klassieke [Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/antipsychotica_klassieke].
15. Rudolf M, Geddes DM, Turner JA, Saunders KB. Depression of central respiratory drive by nitrazepam. *Thorax.* 1978;33(1):97-100.



**Associatie van
Academische
Werkplaatsen VB**

16. Vozoris NT. Do benzodiazepines contribute to respiratory problems? *Expert Rev Respir Med.* 2014;8(6):661-3.
17. Massoco C, Palermo-Neto J. Effects of midazolam on equine innate immune response: a flow cytometric study. *Vet Immunol Immunopathol.* 2003;95(1-2):11-9.
18. Sanders RD, Godlee A, Fujimori T, Goulding J, Xin G, Salek-Ardakani S, et al. Benzodiazepine augmented gamma-amino-butyric acid signaling increases mortality from pneumonia in mice. *Crit Care Med.* 2013;41(7):1627-36.
19. FarmacotherapeutischKompas. Benzodiazepine agonisten [Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/benzodiazepine_agonisten].