

Orale mucolytica in de behandeling van COPD

POOLE PJ, BLACK PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001;322:1271-6.

Duiding: J.P. STURTEWAGEN

Klinische vraag Wat is het effect van orale mucolytica in de behandeling van volwassen patiënten met stabiele chronische bronchitis en COPD?

Achtergrond Herhaaldelijke exacerbaties vormen een belangrijk gezondheidsprobleem bij COPD-patiënten. Middelen die het aantal en de duur van acute COPD-exacerbaties reduceren zijn daarom welkom. In sommige Europese landen worden mucolytica veel voorgeschreven omdat verondersteld wordt dat zij de frequentie van exacerbaties en de symptomen reduceren. Deze meta-analyse zoekt naar een wetenschappelijke onderbouwing hiervoor.

Bestudeerde populatie Enkel gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies werden geïncludeerd, waarbij orale mucolytica minstens twee maanden werden ingenomen door niet-gehospitaliseerde patiënten. Studies waarbij inhalatiemucolytica, combinaties van mucolytica met antibiotica of bronchodilatoren, deoxyribonucleasen en proteasen werden gebruikt, werden geëxcludeerd. Studies, waarin men ook patiënten met astma of fibrose behandelde, werden eveneens uitgesloten. De deelnemers waren gemiddeld 55 jaar oud en hadden COPD gedefinieerd volgens verschillende richtlijnen, waaronder die van de 'British Thoracic Society'. In totaal werden 23 in Europa of de VS uitgevoerde RCT's in deze systematische review opgenomen.

Onderzoeksopzet **Systematisch review** met pooling van de resultaten van individuele studies in een **meta-analyse**. Men zocht in Medline, Embase, CINAHL. Handmatig is gezocht in vaktijdschriften over longziekten. De selectie gebeurde door twee onafhankelijk van elkaar handelende onderzoekers. De publicaties werden beoordeeld op kwaliteit van randomisatie, blindering en rapportering over uitval volgens de **Jadad-score**. De analyse gebeurde met een **fixed effects model**.

Uitkomstmeting De primaire eindpunten waren het aantal acute exacerbaties en het aantal dagen ziekte (bedrust, werkonbekwaamheid, verminderde activiteit). De secundaire eindpunten waren de longfunctie (éénsecondewaarde, geforceerde vitale capaciteit, piekstroom) en nevenwerkingen van de medicatie.

Resultaten De zoekopdracht leverde 400 referenties op waarvan er 23 aan de selectie- en kwaliteitscriteria voldeden. De Jadad-score van twintig studies was drie of meer op vijf. Eenentwintig studies onderzochten patiënten met chronische bronchitis en twee studies patiënten met COPD.

Gebruik van mucolytica was geassocieerd met een reductie van het aantal exacerbaties per patiënt per maand: **weighted mean difference** van 0,07; (95% BI -0,08 tot -0,05; $p < 0,0001$). Het aantal te behandelen patiënten om één persoon zonder exacerbaties te verkrijgen is zes (NNT). Uitgaande van een gemiddeld aantal exacerbaties van 2,7 per jaar is er een reductie van 29%. De kans op het uitblijven van exacerbaties was groter in de groep behandeld met mucolytica (**odds ratio** 2,22; 95% BI 1,93 tot 2,54; $p < 0,0001$).

Gebruik van mucolytica leidde tot een reductie van 0,56 ziekte-dagen per patiënt per maand (95% BI -0,77 tot -0,35; $p < 0,0001$). Ook het aantal dagen antibioticagebruik was met 0,53 dagen per maand gedaald (95% BI -0,76 tot -0,31; $p < 0,0001$).

Wat de longfunctie betreft werd geen significant verschil tussen behandeling met mucolytica en placebo vastgesteld. Er was evenmin een significant verschil in het aantal nevenwerkingen tussen de twee groepen.

De auteurs concluderen dat behandeling van COPD met mucolytica het aantal exacerbaties en het aantal ziekte-dagen reduceert. Ze besluiten dat mucolytica derhalve nuttig zijn voor COPD-patiënten die herhaaldelijk lange en ernstige exacerbaties doormaken.

Belangenvermenging/financiering Belangenvermenging werd niet vermeld. Dit onderzoek ontving geen financiële ondersteuning. De auteurs van de geïncludeerde studies onderhouden in vele gevallen nauwe banden met het farmaceutisch bedrijf dat het onderzochte middel produceert. Bij verscheidene studies worden noch financieringsbron noch 'conflict of interest' vermeld.

BESPREKING

Klinische werking

Over enig gunstig effect van mucolytica in de *behandeling van acute exacerbaties* bij COPD zijn geen overtuigende objectieve bewijzen terug te vinden. Hierover is weinig goed gestructureerd onderzoek uitgevoerd¹. Er werden verschillende studies opgezet die de invloed van mucolytica (waaronder vooral N-acetylcysteïne) in de *preventie van frequentie en ernst van exacerbaties* bij chronisch longlijden onderzochten.

In deze systematische review geven de auteurs een overzicht van gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies, opgezocht volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration. De auteurs besluiten dat langdurig gebruik van orale mucolytica nuttig kan zijn bij personen met chronische bronchitis of COPD, die recidiverende, langdurige of ernstige exacerbaties vertonen. Auteurs uit 'Clinical Evidence'², die zich op gegevens uit de Cochrane review³ baseren, komen tot een gelijkaardig besluit. Ook het Britse 'Drug and Therapeutics Bulletin' sluit zich aan bij deze conclusies en bepleit zelfs terugbetaling voor deze indicaties⁴. Het Nederlands Huisartsengenootschap is in haar Standaard-COPD voorzichtig: acetylcysteïne is alleen aangewezen bij patiënten met frequente exacerbaties⁵.

De conclusies van deze review zijn echter in strijd met andere richtlijnen^{1,6}. Dit leverde enkele opmerkelijke vaststellingen op. Fundamenteel is volgende overweging: ook al is het

resultaat van een studie op een onaanvechtbare wijze statistisch significant, wat is de *klinische relevantie* ervan? In het concrete geval van deze review: wat is de klinische relevantie van de afname van een halve exacerbatie per zes maanden^{6,7}?

Bij nader inzien duiken ook een aantal methodologische problemen op. Een meerderheid van de geïncludeerde studies geeft bijzonder weinig informatie over de gebruikte randomisatiemethode. De auteurs stellen dat alle studies dubbelblind werden uitgevoerd. Toch werd een niet-dubbelblinde studie opgenomen in de meta-analyse⁸.

Heterogeniteit van de geselecteerde studies

De geïncludeerde studies zijn zeer **heterogeen**. Het aantal deelnemers varieert van 21 tot 744 en de studieduur van 2 tot 24 maanden (de meeste studies liepen over zes maanden). Er werden tien verschillende geneesmiddelen gebruikt. In ruim de helft van de studies werd N-acetylcysteïne gebruikt, zij het in verschillende dosering (400 tot 1.200 mg, meestal 600 mg). De eindpunten verschilden eveneens: aantal, duur of ernst van de exacerbaties (verschillend gedefinieerd), aantal dagen zonder exacerbatie, aantal ziektedagen (uitgedrukt in werkverzuim, dagen in bed of dagen van werkonbekwaamheid), symptomatische veranderingen (beoordeeld door patiënt of onderzoeker), antibioticagebruik. De ernst van de aandoening liep uiteen van zeer mild tot zeer ernstig. In twee studies wordt hierover zelfs niets vermeld. Gemiddeld bedroeg de studie-uitval 20% (0 tot 40%). Wat concomitant medicatiegebruik betreft, bestond een grote heterogeniteit tussen de studies en dit omwille van de wisselende ernst van de aandoening bij de onderzochte personen, voor zover dit gegeven wordt vermeld. Veertien van de 23 onderzochte studies dateren van vóór 1990. Het gebruik van onder andere bronchodilatoren, de huidige standaardbehandeling voor COPD, was toen bij COPD-patiënten veel minder ingeburgerd dan nu.

De termen 'chronische bronchitis' en 'COPD' worden naast elkaar gebruikt. Het COPD-concept is vrij recent en steunt op twee voorwaarden: luchtwegobstructie enerzijds en een grote mate van irreversibiliteit in luchtwegenweerstand na gebruik van inhalatiebronchodilatoren anderzijds. De oudere term 'chronische bronchitis' is een symptomatische omschrijving van een respiratoire aandoening waarbij hoest en expectoratie van sputum optreden gedurende minstens drie opeenvolgende maanden en dit gedurende minstens twee opeenvolgende jaren. In deze definitie komt luchtwegobstructie niet ter sprake. Het staat dus niet vast of de patiënten met chronische bronchitis beantwoorden aan de huidige omschrijving van COPD.

De onderzochte personen zijn merendeels *'outpatients'* uit pneumologische praktijken of poliklinieken. Slechts drie studies zijn exclusief in de huisartsenpraktijk uitgevoerd: minder dan 20% (namelijk 890) van alle geïncludeerde patiënten. Het rokerspercentage, ex-rokers inbegrepen, varieerde (indien aangegeven) van 30 tot 100%.

Eindpunten

Bij het beoordelen van het effect van een behandeling kunnen **harde en surrogaat eindpunten** worden gebruikt. Harde eindpunten ter beoordeling van het effect van orale mucolytica bij chronisch obstructief longlijden zijn mortaliteit, longfunctie en (indien definieerbaar) exacerbaties. De correlatie tussen de mate van ernst van de luchtwegobstructie en mortaliteit is aangetoond, die tussen mucushypersecretie en mortaliteit echter niet⁹.

In de geïnccludeerde studies werd onderzoek verricht rond 'exacerbaties'. Afhankelijk van studie tot studie wordt hiervoor een andere definitie gehanteerd. Dit leidt tot methodologische problemen. De meest gebruikte definitie is *"het optreden van hoest of verergeren van bestaande hoest en één of meerdere van de volgende verschijnselen: algemene malaise, temperatuur hoger dan 38°C, optreden van dyspnoe, toenemende viscositeit van sputum, moeilijke expectoratie"*. Sommige van deze factoren zijn slechts op louter subjectieve gronden evalueerbaar, onder andere op basis van anamnestiche gegevens over het 'algemeen welzijn'. Deze factoren worden meestal onderverdeeld in de categorieën 'mild', 'matig' en 'ernstig'. Aan de hand hiervan wordt het eventuele effect van de behandeling geëvalueerd. In enkele studies gebeurt dit via een dagboek dat de patiënten moeten bijhouden, in andere via een uitgebreide anamnese bij periodieke controles.

In acht van de geïnccludeerde studies werd een longfunctieonderzoek vóór en na behandeling uitgevoerd. Slechts bij één onderzoek¹⁰ werd een geringe maar statistisch significante verbetering van de éénsecondewaarde vastgesteld. Dit had evenwel geen klinische verbetering tot gevolg. De uitval van dit zes maanden durende onderzoek was hoog (34%). Patiënten met een ernstige vorm van chronisch obstructief longlijden waren uit deze studie geweerd. Over concomitante medicatie, behalve antibiotica, werden geen gegevens bekendgemaakt. Coördinerende medeauteurs van deze studie waren verbonden aan een producent van acetylcysteïne.

Aangezien 'werkverzuim wegens ziekte' of 'ziektedagen' (één van de andere veel gebruikte studie-eindpunten) door méér factoren (leeftijd van patiënt, aard van het werk, behandeling in haar geheel) wordt bepaald dan door de aandoening alleen, kan dit slechts als een surrogaat eindpunt worden beschouwd⁶.

Ook frequentie en duur van antibioticagebruik is niet alleen afhankelijk van de ernst van de aandoening maar ook van de aanpak van de behandelende arts en voorkeur of weerstand van de patiënt. Deze parameter laat niet toe om een eventueel preventief effect op infectieuze exacerbaties objectief te beoordelen (vergelijk bijvoorbeeld het antibioticagebruik in Nederland en België).

Besluit

De validiteit van de aanbevelingen en conclusies in een meta-analyse wordt bepaald door de kwaliteit ervan. De kwaliteit van een meta-analyse hangt sterk af van de kwaliteit van de geïnccludeerde oorspronkelijke studies, waarbij vooral afwezigheid van bias van belang is¹¹. Een voorwaarde om tot een statistische pooling of meta-analyse te komen is dat de onderzoeken zowel klinisch als statistisch voldoende gelijk (homogeen) zijn om bij elkaar te mogen worden gevoegd¹². Voor hun besluitvorming steunen de auteurs van deze review op gepoolde gegevens uit studies die inhoudelijk zeer weinig homogeniteit vertonen en waarin hoofdzakelijk subjectieve effectmaten worden gehanteerd die methodologisch geen hoge toppen scheren.

Hun besluit is bijgevolg voortvarend. Ook een review opgezet volgens de Cochrane-methodologie moet dus met de nodige omzichtigheid geïnterpreteerd worden¹³.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



De methodologische tekortkomingen van deze meta-analyse in acht genomen, kunnen we stellen dat er onvoldoende bewijzen zijn om orale mucolytica een plaats te geven in de behandeling en preventie van exacerbaties bij chronische bronchitis of COPD. In de NHG-Standaard worden mucolytica aanbevolen bij de behandeling van patiënten met frequente exacerbaties (drie of meer per jaar) maar ook deze aanbeveling kan niet door deze review worden onderbouwd.

De redactie

- Literatuur**
- 1 BACH PB, BROWN C, GELFAND SE, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001;134:600-20.
 - 2 KERSTJENS H, POSTMA D. Chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Evid* 2001;5:1028-39.
 - 3 POOLE PJ, BLACK PN. Mucolytic drugs for chronic bronchitis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
 - 4 Managing stable chronic obstructive pulmonary disease. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2001;39:81-5.
 - 5 GEIJER RMM, VAN SCHAYCK CP, VAN WEEL C, et al. NHG-Standaard COPD. Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:207-19.
 - 6 VAN ASBECK BS. Mucolytica: de mogelijke rol van acetylcysteïne. *Geneesmiddelenbulletin* 1996;30:113-8.
 - 7 GIBSON PG. Management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Aust Prescr* 2001;24:152-5.
 - 8 PELA R, CALCAGIN AM, SUBIACO S, et al. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration* 1999;66:495-500.
 - 9 PETO R, SPEIZER FE, COCHRANE FE, et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:491-500.
 - 10 Multicenter Study Group. Long term oral acetylcysteine in chronic bronchitis. A double blind controlled study. *Eur J Resp Dis* 1980;61(suppl 111):93-108.
 - 11 ASSENDELFT WJ, SCHOLTEN RJPM, HOVING JL, et al. De praktijk van systematische reviews. VIII. Zoeken en beoordelen van systematische reviews. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1625-31.
 - 12 SCHOLTEN RJ, KOSTENSE PJ, ASSENDELFT WJ, et al. De praktijk van systematische reviews. V. Heterogeniteit tussen onderzoeken en subgroepanalyses. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:786-91.
 - 13 OLSEN O, MIDDLETON P, EZZO J, et al. Quality of Cochrane reviews: assessment of sample from 1998. *BMJ* 2001;323:829-32.

Noot

Deze studie werd ook besproken in de Geneesmiddelenbrief van de Werkgroep Huisartsenformularium OCMW Gent: <http://www.farmaka.be>

Orale mucolytica en chronische luchtwegaandoeningen: een storm in een glas mucus? *Geneesmiddelenbrief* 2001;8:15-9.

De plaats van cannabis als pijnstillend middel

CAMPBELL FA, TRAMÈR MR, CARROLL D, et al. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001;323:13-16.

Duiding D. AVONTS

Samenvatting Een aantal klinische onderzoeken en case reports laten vermoeden dat cannabis beloftevolle eigenschappen heeft als pijnstillend middel. Deze indicatie wordt nog extra ondersteund door de ontdekking van twee cannabinoïdreceptoren in het centrale en perifere zenuwstelsel. Tijd dus voor een systematische review over de eigenschappen van cannabinoïden als pijnstillers.

De auteurs zochten in Medline, Embase, the Oxford Pain Database en de Cochrane Library naar gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken waarbij een cannabisderivaat (delta-9-tetrahydrocannabinol of THC, levonantradol en synthetische analogen van THC) werd vergeleken met een placebo of een bestaand analgeticum. De Britse onderzoekers zochten naar artikelen in alle talen met focus op acute pijn, kankerpijn en niet-maligne pijn.

Hun zoektocht leverde slechts twintig artikelen op. Onderzoeken met onvoldoende strenge randomisatie, afwezigheid van een subjectieve pijnscore en trials met experimenteel uitgelokte pijn werden uitgesloten. Uiteindelijk hielden de auteurs vijf artikelen over met betrekking tot kankerpijn, twee over chronische niet-maligne pijn en twee over postoperatieve pijn.

Alle onderzoeken over kankerpijn hadden een **cross-over** design en bestonden uit de toediening van een eenmalige orale dosis. Daaruit blijkt dat 10 mg THC een matig pijnstillend middel is, vergelijkbaar met 50 tot 60 mg codeïne. Een hogere dosis THC (20 mg) gaf een krachtigere pijnverlichting, maar ook meer neveneffecten, vooral sedatie. Chronische niet-maligne pijn is enkel bestudeerd aan de hand van twee uitgesponnen casuïstieken (**n of 1 trials**): één patiënt met neurologische pijn en een ander met abdominale pijn. Ook hier heeft THC een matig pijnstillend effect. Opvallend was de drastische en significante daling van de behoefte aan morfine tijdens de THC-weken, vergeleken met de placebotoediening. De twee onderzoeken over postoperatieve pijn gebeurden in een **parallelopzet** bij 36 patiënten. Intramusculaire toediening van levonantradol (1,5 tot 3,0 mg) gaf een matig pijnstillend effect. Duizeligheid was een frequente nevenwerking.

De auteurs besluiten dat het pijnstillend effect van cannabis wel degelijk bestaat en niet het gevolg is van het psychotroop effect. Als pijnstillers is cannabis daarentegen eerder een zwak broertje. Er is volgens de onderzoekers geen plaats voor cannabinoïden in de bestrijding van postoperatieve pijn. Bij kankerpijn en vooral de aanpak van chronische niet-maligne pijn zijn er waarschijnlijk betere perspectieven. Maar momenteel is het onduidelijk welke plaats cannabis bekleedt op de pijnladder. Voor een veralgemeend klinisch gebruik vinden de auteurs de bewijskracht te beperkt.

Bespreking Deze systematische review verschijnt op het goede moment. De pijnstillende eigenschappen van cannabis hebben voldoende onderbouwing, maar de plaats van het middel blijft onduidelijk. Verder onderzoek hierover is vereist en liefst in trials die meer dan een weer-

spiegeling zijn van de zelfmedicatie met cannabis die duizenden patiënten op eigen initiatief toepassen. De doeltreffendheid van inhaleerbare vormen of het gebruik van sublinguale sprays zijn onvoldoende bestudeerd. Er is nood aan studies over een mogelijk potentialiserend effect van cannabis op morfine. En naast een éénmalige toediening is het belangrijk om het pijnstillend effect na te gaan van lage tot zeer lage dosissen cannabis tijdens een chronische behandeling.

Tevens is de nodige voorzichtigheid geboden met cross-over trials want ze kunnen het pijnstillend effect van cannabis afzwakken. Cannabis en vooral de metabolieten hebben een zeer lange halfwaardetijd (dagen tot weken). Deze farmacologische eigenschap nodigt eerder uit tot parallelonderzoeken om te vermijden dat patiënten die als eerste product cannabis toegediend krijgen nog de (positieve) gevolgen ervan zouden ondervinden wanneer ze in de tweede fase van het cross-overonderzoek het controleproduct of de placebo krijgen toegediend.

Besluit **Uit deze systematische review kan men concluderen dat er geen plaats is voor cannabis in de behandeling van postoperatieve pijn. Wellicht kan er een plaats worden toegekend bij de aanpak van chronische, al dan niet maligne pijn. Verder onderzoek is nodig om de positie van cannabis te bepalen in de bestaande pijnbestrijdingschema's.**

Belangenvermenging/financiering Geen belangenvermenging vermeld. Twee onderzoekers werden gesteund door de 'Swiss National Science Foundation' en de 'Royal College of Nursing Institute'.

Literatuur

- 1 Therapeutisch gebruik van cannabis. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;29:14.
- 2 BOGAERT M. Farmacotherapeutisch Bijblijven. 4. Cannabis als geneesmiddel: wat is de evidentie? *Tijdschr Geneesk* 2001;57:321-2.

Breken bejaarden die benzodiazepines gebruiken vaker hun heup?

PIEFITTE C, MACOILLARD MT, CHASLERIE A, et al. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study. *BMJ* 2001;322:704-8.

Duiding T. DECLERCQ

Samenvatting In deze **case-control** studie werden alle gevallen van heupfracturen bij 65-plussers die niet geassocieerd zijn met verkeersongevallen, maligniteit of agressie (cases) vergeleken met alle andere opnames van 65-plussers die met een acute aandoening zonder heupfractuur op de spoedopname van twee universitaire ziekenhuizen in het Franse Bordeaux werden binnengebracht. De reden van opname van deze tweede groep (controls) mocht bovendien niet in verband gebracht worden met het nemen van eventuele psychotrope medicatie. Beide groepen, cases en controls, werden zoveel mogelijk **gematcht** naar leeftijd (ongeveer vijf jaar), geslacht en naar periode van opname. Onderzoeksgegevens werden verkregen via vragenlijsten, aangeboden in interviews en voorhanden zijnde medische data. De blootstelling aan benzodiazepines werd eveneens nagegaan via vragenlijsten, aan de hand van medische gegevens en via bloedafnames.

spiegeling zijn van de zelfmedicatie met cannabis die duizenden patiënten op eigen initiatief toepassen. De doeltreffendheid van inhaleerbare vormen of het gebruik van sublinguale sprays zijn onvoldoende bestudeerd. Er is nood aan studies over een mogelijk potentialiserend effect van cannabis op morfine. En naast een éénmalige toediening is het belangrijk om het pijnstillend effect na te gaan van lage tot zeer lage dosissen cannabis tijdens een chronische behandeling.

Tevens is de nodige voorzichtigheid geboden met cross-over trials want ze kunnen het pijnstillend effect van cannabis afzwakken. Cannabis en vooral de metabolieten hebben een zeer lange halfwaardetijd (dagen tot weken). Deze farmacologische eigenschap nodigt eerder uit tot parallelonderzoeken om te vermijden dat patiënten die als eerste product cannabis toegediend krijgen nog de (positieve) gevolgen ervan zouden ondervinden wanneer ze in de tweede fase van het cross-overonderzoek het controleproduct of de placebo krijgen toegediend.

Besluit **Uit deze systematische review kan men concluderen dat er geen plaats is voor cannabis in de behandeling van postoperatieve pijn. Wellicht kan er een plaats worden toegekend bij de aanpak van chronische, al dan niet maligne pijn. Verder onderzoek is nodig om de positie van cannabis te bepalen in de bestaande pijnbestrijdingschema's.**

Belangenvermenging/financiering Geen belangenvermenging vermeld. Twee onderzoekers werden gesteund door de 'Swiss National Science Foundation' en de 'Royal College of Nursing Institute'.

Literatuur

- 1 Therapeutisch gebruik van cannabis. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;29:14.
- 2 BOGAERT M. Farmacotherapeutisch Bijblijven. 4. Cannabis als geneesmiddel: wat is de evidentie? *Tijdschr Geneesk* 2001;57:321-2.

Breken bejaarden die benzodiazepines gebruiken vaker hun heup?

PIEFITTE C, MACOILLARD MT, CHASLERIE A, et al. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study. *BMJ* 2001;322:704-8.

Duiding T. DECLERCQ

Samenvatting In deze **case-control** studie werden alle gevallen van heupfracturen bij 65-plussers die niet geassocieerd zijn met verkeersongevallen, maligniteit of agressie (cases) vergeleken met alle andere opnames van 65-plussers die met een acute aandoening zonder heupfractuur op de spoedopname van twee universitaire ziekenhuizen in het Franse Bordeaux werden binnengebracht. De reden van opname van deze tweede groep (controls) mocht bovendien niet in verband gebracht worden met het nemen van eventuele psychotrope medicatie. Beide groepen, cases en controls, werden zoveel mogelijk **gematcht** naar leeftijd (ongeveer vijf jaar), geslacht en naar periode van opname. Onderzoeksgegevens werden verkregen via vragenlijsten, aangeboden in interviews en voorhanden zijnde medische data. De blootstelling aan benzodiazepines werd eveneens nagegaan via vragenlijsten, aan de hand van medische gegevens en via bloedafnames.

Het gebruik van benzodiazepines ging volgens deze studie *niet* gepaard met een verhoogd risico op heupfractuur (**odds ratio** 0,9; 95% BI 0,5-1,5). Wanneer het gebruik van twee of meer benzodiazepines werd gecombineerd, wordt er wel een verhoogd risico vastgesteld (odds ratio 2,1; 95% BI 1,14-3,87). Wanneer een eventueel verband met de blootstelling aan elk benzodiazepine afzonderlijk wordt nagegaan, werd er alleen bij het gebruik van lorazepam een significant verhoogd risico op heupfractuur vastgesteld (odds ratio 1,8; 95% BI 1,1-3,1).

Bespreking Het verband tussen benzodiazepinegebruik en vallen is bij oudere gebruikers bekend¹. Dit verband is eerder dosisafhankelijk dan dat het bepaald wordt door het halfleven van het product².

Over het verband tussen benzodiazepinegebruik en de kans op heupfractuur zijn de meningen verdeeld.

In deze studie vinden PIERFITTE et al. geen verband tussen blootstelling aan benzodiazepines in het algemeen en heupfracturen. Eén van de commentaren hierbij is de hoge incidentie van benzodiazepinegebruik bij de cases (35%!). De auteur vraagt zich terecht af of er met een dergelijke hoge incidentie van blootstelling nog een mogelijkheid bestaat om een eventuele correlatie aan te tonen tussen blootstelling en incident (heupfractuur). Tegelijkertijd wordt deze kritiek weerlegd door te verwijzen naar gegevens in de streek van Bordeaux waarbij meer dan één op drie van de ambulante verblijvende ouderlingen benzodiazepines gebruikt (37% van de thuisverblijvende ouderlingen versus 43% van de in tehuizen verblijvende ouderlingen).

Het is van belang om stil te staan bij de methodologische beperkingen van een case-control opzet. Dergelijke opzet kan wel leiden tot hypothesevorming over een mogelijk verband, maar zeker geen bewijs leveren van een oorzakelijk verband.

Het verband tussen het gebruik van twee of meer benzodiazepines en het verhoogd risico op heupfractuur wordt enkel aangetoond als blootstelling aan benzodiazepines via vragenlijsten en niet via bloedafnames wordt nagegaan. Het gebruik van twee of meer benzodiazepines is overigens voornamelijk het geval bij de controlegroep en veel minder bij de cases. De auteur geeft toe dat wanneer beide groepen met elkaar worden vergeleken, het verschil aanleiding kan geven tot '**ascertainment bias**' of '**recall bias**'.

Wanneer de individuele benzodiazepines afzonderlijk werden bekeken, bleek lorazepam (en mogelijk ook temazepam, loprazolam, nitrazepam en clobazam) wel geassocieerd met heupfractuur (odds ratio voor lorazepam: 1,8; 95% BI 1,1 tot 3,1). Weliswaar dient hier met nadruk te worden gesteld dat lorazepam één van de meest gebruikte benzodiazepines in deze studie was zodat voor andere minder gebruikte producten mogelijk onvoldoende statistische **power** aanwezig was om een eventueel verband tussen blootstelling en incident te vinden. We stellen inderdaad vast dat alle andere risico- of 'at risk' benzodiazepines zoals diazepam juist omwille van hun beperkt gebruik een relatief risico hebben met zeer brede **betrouwbaarheidsintervallen** rond het cijfer 1. De veronderstelling dat de zogenaamde 'at risk' benzodiazepines, zoals lorazepam, een meer sederende werking zouden hebben dan de niet 'at risk' benzodiazepines gaat niet op. Halfleven, dosis, noch plasmaconcentratie kunnen deze vermoede verschillen tussen de benzodiazepines onderling in deze studie

verklaren. In tegenstelling tot RYNNANEN et al.³ werd in deze studie dus geen verband gevonden tussen heupfractuur, langer halfleven, hogere benzodiazepinedosis die in bloedstalen aanwezig waren.

De auteurs besluiten met de vreemde vaststelling dat althans in deze studie, sommige benzodiazepines aan de ene kant de kans op vallen wel verhogen, maar aan de andere kant het risico op breuk bij val verminderen of op zijn minst niet verhogen omwille van het spierrelaxerend effect.

Deze studie is vooral een illustratie van toenemende 'conflicting evidence'. Hoe moet men omgaan met de wetenschap dat ouderen weliswaar vallen door benzodiazepinegebruik maar dat ze daarbij blijkbaar niet altijd hun heup hoeven te breken? Bovendien is de boodschap, zoals in het abstract wordt weergegeven, bij nader inzicht ingewikkelder: lorazepam blijkt in deze studie een 'at risk' benzodiazepine maar de waarheid gebiedt te zeggen dat bij mogelijke andere onderzochte benzodiazepines een verhoogd risico alleen al door gebrek aan statistische power kon worden gedetecteerd.

Besluit Hoewel in deze case-control studie alleen voor lorazepamgebruik een verband wordt gevonden met het optreden van heupfracturen bij bejaarden, kan echter niet worden geconcludeerd dat de andere benzodiazepines derhalve 'veilig' zijn. Alleen experimenteel onderzoek (RCT) kan hierover uitsluitsel geven. Daarom is het aanbevolen om bij ouderen zo weinig mogelijk en slechts voor een korte periode benzodiazepines voor te schrijven.

Belangenvermenging/financiering Dit onderzoek werd gefinancierd door de 'Agence du médicament', Parijs en de afdeling farmacologie van de 'Victor Segalen University', Bordeaux, Frankrijk.

- Literatuur**
- 1 LEIPZIG RM, CUMMING RG, TINETTI ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Ger Soc* 1999;47:30-9.
 - 2 HERINGS RM, STRICKER BH, DE BOER A, et al. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med* 1995;155:1801-7.
 - 3 RYNNANEN OP, KIVELA SL, HONKANEN R, et al. Medications and chronic diseases as risk factors for falling injuries in the elderly. *Scand J Soc Med* 1993;21:264-71.

Ballondilatatie bij renovasculaire hypertensie

VAN JAARSVELD BC, KRIJNEN P, PIETERMAN H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2000;342:1007-14.

Duiding R. FAGARD

Samenvatting Hoewel relatief zeldzaam is renovasculaire hypertensie de meest voorkomende vorm van secundaire hypertensie. De twee meest frequente oorzaken hiervan zijn fibromusculaire dysplasie van de nierarterie(s), vooral voorkomend bij jonge vrouwen, en atheromatose, vooral bij de oudere man. Men moet eveneens in de richting van renovasculaire hypertensie denken als men wordt geconfronteerd met vrij snel ontstane hypertensie, ernstige hyper-

verklaren. In tegenstelling tot RYNNANEN et al.³ werd in deze studie dus geen verband gevonden tussen heupfractuur, langer halfleven, hogere benzodiazepinedosis die in bloedstalen aanwezig waren.

De auteurs besluiten met de vreemde vaststelling dat althans in deze studie, sommige benzodiazepines aan de ene kant de kans op vallen wel verhogen, maar aan de andere kant het risico op breuk bij val verminderen of op zijn minst niet verhogen omwille van het spierrelaxerend effect.

Deze studie is vooral een illustratie van toenemende 'conflicting evidence'. Hoe moet men omgaan met de wetenschap dat ouderen weliswaar vallen door benzodiazepinegebruik maar dat ze daarbij blijkbaar niet altijd hun heup hoeven te breken? Bovendien is de boodschap, zoals in het abstract wordt weergegeven, bij nader inzicht ingewikkelder: lorazepam blijkt in deze studie een 'at risk' benzodiazepine maar de waarheid gebiedt te zeggen dat bij mogelijke andere onderzochte benzodiazepines een verhoogd risico alleen al door gebrek aan statistische power kon worden gedetecteerd.

Besluit Hoewel in deze case-control studie alleen voor lorazepamgebruik een verband wordt gevonden met het optreden van heupfracturen bij bejaarden, kan echter niet worden geconcludeerd dat de andere benzodiazepines derhalve 'veilig' zijn. Alleen experimenteel onderzoek (RCT) kan hierover uitsluitsel geven. Daarom is het aanbevolen om bij ouderen zo weinig mogelijk en slechts voor een korte periode benzodiazepines voor te schrijven.

Belangenvermenging/financiering Dit onderzoek werd gefinancierd door de 'Agence du médicament', Parijs en de afdeling farmacologie van de 'Victor Segalen University', Bordeaux, Frankrijk.

- Literatuur**
- 1 LEIPZIG RM, CUMMING RG, TINETTI ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Ger Soc* 1999;47:30-9.
 - 2 HERINGS RM, STRICKER BH, DE BOER A, et al. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med* 1995;155:1801-7.
 - 3 RYNNANEN OP, KIVELA SL, HONKANEN R, et al. Medications and chronic diseases as risk factors for falling injuries in the elderly. *Scand J Soc Med* 1993;21:264-71.

Ballondilatatie bij renovasculaire hypertensie

VAN JAARSVELD BC, KRIJNEN P, PIETERMAN H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2000;342:1007-14.

Duiding R. FAGARD

Samenvatting Hoewel relatief zeldzaam is renovasculaire hypertensie de meest voorkomende vorm van secundaire hypertensie. De twee meest frequente oorzaken hiervan zijn fibromusculaire dysplasie van de nierarterie(s), vooral voorkomend bij jonge vrouwen, en atheromatose, vooral bij de oudere man. Men moet eveneens in de richting van renovasculaire hypertensie denken als men wordt geconfronteerd met vrij snel ontstane hypertensie, ernstige hyper-

tensie, hypertensie die onvoldoende beantwoordt aan meervoudige antihypertensieve behandeling (refractaire hypertensie), bij aanwezigheid van peri-umbilicale vaatgeruis bij klinisch onderzoek, bij vermindering van de nierfunctie en bij patiënten met eventueel andere lokalisaties van atheromatose. Invasieve behandeling bestond aanvankelijk uit reconstructieve vaatchirurgie, eventueel nefrectomie. Naderhand kon transluminale angioplastiek of ballondilatatie van de nierarterie(s) worden uitgevoerd, eventueel in een latere fase aangevuld met stentplaatsing. Toen angioplastiek reeds meerdere jaren werd toegepast, wezen enkele kleinere gerandomiseerde studies echter op het mogelijk beperkte succes van ballondilatatie bij renovasculaire hypertensie op basis van atheromatose^{1,2}.

VAN JAARVELD et al. hebben de verdienste een relatief grote studie te hebben uitgevoerd waarbij 106 patiënten met renovasculaire hypertensie op basis van atheromatose met diameterreductie van 50% of meer, werden gerandomiseerd op basis van behandeling met angioplastiek of geneesmiddelen. De diastolische bloeddruk diende, ondanks behandeling met twee antihypertensiva, ≥ 95 mm Hg te bedragen terwijl het serumcreatinine $< 2,3$ mg/dL diende te zijn. Na een follow-up van drie maanden was de bloeddruk in de gedilateerde groep gedaald van 179/104 mm Hg naar 169/99 mm Hg en in de medicamenteus behandelde groep van 180/103 mm Hg naar 176/101 mm Hg. De verschillen tussen de twee groepen waren evenwel niet significant ($p \geq 0,25$). De eerste groep nam wel minder geneesmiddelen (gemiddeld 1,9 vergeleken met 2,5; $p=0,002$). Nadien wordt de interpretatie van de studie moeilijker, aangezien bij 22 van de 50 patiënten in de medicamenteuze groep een angioplastiek werd uitgevoerd omwille van slechte bloeddrukcontrole met drie of meer geneesmiddelen of omwille van een achteruitgang van de nierfunctie. Bij drie van de 56 angioplastiekpatiënten werd chirurgische revascularisatie uitgevoerd. Op het einde van de volledige follow-up van twaalf maanden bedroeg de 'intention-to-treat' bloeddruk in de angioplastiekgroep 160/93 mm Hg en in de medicamenteus te behandelen groep 163/96 mm Hg (geen significant verschil). De eerste groep nam gemiddeld 1,9 geneesmiddelen, de tweede 2,4 ($p=0,002$). Serumcreatinine en creatinineklaring waren niet significant verschillend na twaalf maanden follow-up. Na drie maanden was de creatinineklaring iets beter in de angioplastiekgroep (70 mL/min versus 59 mL/min; $p=0,03$) terwijl het serumcreatinine niet verschilde.

Bespreking Het gaat om een prospectieve gerandomiseerde studie die werd uitgevoerd in 26 centra in Nederland in de periode van 1993 tot 1998 bij patiënten met renovasculaire hypertensie op basis van atheromatose. Dit laatste is belangrijk aangezien men doorgaans het nut van ballondilatatie niet betwist bij patiënten met fibromusculaire dysplasie³. Uit het onderzoek blijkt dat, wat de controle van de bloeddruk betreft, angioplastiek bij patiënten met atheromatose van de nierarteries weinig of geen voordeel biedt tegenover medicamenteuze behandeling. Uit het onderzoek blijkt ook dat volledige controle van de bloeddruk moeilijk is bij deze patiënten, gezien 'genezing' maar werd bereikt bij 7% van de angioplastiekpatiënten en bij geen enkele van de patiënten in de medicamenteus behandelde groep. Een aantal factoren kunnen hierin een rol spelen. Het gaat dikwijls om oudere patiënten met meer diffuse atheromatose en rigide bloedvaten bij wie goede bloeddrukcontrole, vooral van de systolische bloeddruk, in het algemeen moeilijk kan worden bereikt. Verder moet rekening gehouden worden met het feit dat bij deze patiënten er niet alleen aantasting kan

zijn van de grote nierarteries maar ook van kleinere intrarenale vaten, wat mogelijk bijdraagt tot de hypertensie. Ook restenose na dilatatie is een mogelijkheid waarmee men moet rekening houden.

Een onderzoek is dikwijls al ten dele verouderd tegen de tijd dat het is afgewerkt en kan worden gepubliceerd. Bij slechts twee van de gedilateerde patiënten werden stents geplaatst. Stents voor nierarteries zijn intussen verder ontwikkeld⁴ en het is mogelijk dat de angioplastiek in het onderzoek van VAN JAARVELD et al. betere resultaten zou hebben opgeleverd als men over meer mogelijkheden voor stenting had kunnen beschikken. Stenting is nuttig wanneer het bloedvat tijdens de procedure de neiging heeft tot dichtgaan, wanneer de stenose resistent is aan dilatatie, in geval van ostiale stenose of dissectie of bij latere restenose.

Renovasculaire hypertensie is een zeldzame oorzaak van hypertensie en het is dan ook niet nodig bij alle hypertensiepatiënten nierarteriestenose(s) op te sporen. Bij snel opgetreden hypertensie, ernstige hypertensie, refractaire hypertensie, nierfunctiebeperking en/ of een peri-umbilicaal abdominaal vaatgeruis is een screeningsonderzoek aangewezen. Aan de hand van een echografisch duplexonderzoek van de nieren kunnen de arteries in het licht worden gesteld en een eventuele drukgradiënt bij stenose worden geëvalueerd bij middel van Dopplermeting van de flow. Ook CT-onderzoek en NMR-onderzoek bieden niet-invasieve mogelijkheden voor detectie van stenosen.

Wanneer een stenose in het licht wordt gesteld en de bloeddruk moeilijk behandelbaar is met twee à drie geneesmiddelen of wanneer er aanwijzingen zijn voor verminderde nierfunctie, verdient het aanbeveling over te gaan tot invasief intra-arterieel onderzoek met eventueel dilatatie en stentplaatsing.

Besluit In geval van resistente vormen van hypertensie, dit wil zeggen hypertensieve patiënten bij wie behandeling met meerdere antihypertensiva geen bevredigende resultaten oplevert, is doorverwijzen naar de tweede lijn voor nader onderzoek aangewezen.

Belangenvermenging/financiering Dit onderzoek werd gefinancierd door het college voor zorgverzekeringen CVZ (Nederland).

- Literatuur**
- 1 PLOUIN P-F, CHATELLIER G, DARNÉ B, RAYNAUD A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Hypertension* 1998;31:823-9.
 - 2 WEBSTER J, MARSHALLEL F, ABDALLA M, et al. Randomized comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *J Hum Hypertens* 1998;12:329-35.
 - 3 SAFIAN RD, TEXTOR SC. Medical progress: Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431-42.
 - 4 BLUM U, KRUMME B, FLÜGEL P, et al. Treatment of ostial renal artery stenoses with vascular endoprotheses after unsuccessful balloon angioplasty. *N Engl J Med* 1997;336:459-65.