

Benzodiazepines voor de behandeling van alcoholontwenningssverschijnselen

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van benzodiazepines voor de behandeling van alcoholontwenning?
- **Achtergrond** Alcoholmisbruik en -afhankelijkheid vormen wereldwijd een belangrijk gezondheidsprobleem met persoonlijke, sociale en juridische consequenties. Benzodiazepines worden op grote schaal aangewend voor de behandeling van ontwenningssverschijnselen bij het stopzetten van alcohol. In een eerdere meta-analyse van de Cochrane Collaboration konden de auteurs geen besluiten formuleren over de werkzaamheid en veiligheid van benzodiazepines voor deze indicatie¹. Na het verschijnen van nieuwe studies herwerkten ze hun review, waarbij ze de benzodiazepines vergeleken met elkaar en met andere geneesmiddelen.

Guiding
D. Lamy

Referentie

Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 3.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Drugs and Alcohol Group Register of Trials (december 2009), Pubmed (1966 - 2009), EMBASE (1988 - 2009), CINAHL (1982 - 2009), EconLIT (1969 - 2009)
- raadpleging van de referentielijsten van alle relevante studies, congresverslagen en contact met experts in het domein.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, gecontroleerde studies over de werkzaamheid, veiligheid en risicobatenverhouding van benzodiazepines voor de behandeling van alcoholontwenningssverschijnselen
- evaluatie van het effect van benzodiazepines in monotherapie of in associatie met een ander geneesmiddel
- evaluatie versus placebo (N=11), versus ander geneesmiddel (N=42), versus ander benzodiazepine (N=18) of vergelijking van benzodiazepine + ander geneesmiddel versus ander geneesmiddel (N=3)
- 64 van de 695 gevonden studies geïncludeerd; 26 uitgevoerd in Europa
- geen exclusiecriteria vermeld voor de studies.

Bestudeerde populatie

- 4309 patiënten met alcoholafhankelijkheid, diagnose op basis van geschikte criteria (bv. DSM-IV-R of ICD), met alcoholontwenningssverschijnselen onafgezien van de ernst ervan
- leeftijd, geslacht, nationaliteit en behandeling (al of niet ambulante) speelden geen rol bij de inclusie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid
 - ~ aantal patiënten met convulsies
 - ~ aantal patiënten met delirium
 - ~ aantal patiënten met ontwenningssymptomen (volgens de CIWA-Ar-score)
 - ~ globale verbetering van de ontwenningssverschijnselen in het algemeen (aantal patiënten met globale verbetering, evaluatie door de arts en door de patiënt)
 - ~ craving

- primaire uitkomstmaten voor veiligheid
 - ~ aantal patiënten met minstens één ongewenst effect
 - ~ aantal patiënten met ernstige, levensbedreigende ongewenste effecten
- primaire uitkomstmaten voor aanvaardbaarheid
 - ~ uitval
 - ~ uitval wegens ongewenste effecten.

Resultaten

- benzodiazepines versus placebo: 'convulsies' is de enige uitkomstmaat waarvoor een statistisch significant effect is vastgesteld (N=3, n=324): **RR** 0,16 (95% **BI** van 0,04 tot 0,69)
- benzodiazepines versus andere geneesmiddelen: geen enkel statistisch significant verschil
- onderlinge vergelijking van benzodiazepines: geen enkel statistisch significant verschil
- vaste dosis benzodiazepines versus variabele dosis in functie van de symptomen: geen enkel statistisch significant verschil.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat benzodiazepines in vergelijking met placebo effectief zijn voor de behandeling van alcoholontwenningssymptomen, in het bijzonder voor convulsies. In vergelijking met andere geneesmiddelen hebben ze mogelijk een beschermend effect voor verschillende uitkomstmaten. Het is volgens hen echter niet mogelijk definitieve besluiten te formuleren over de werkzaamheid en de veiligheid van benzodiazepines omwille van de heterogeniteit van de studies, zowel op het vlak van de interventies als op het vlak van de evaluatie van de resultaten.

Financiering: interne financiering door het Department of Epidemiology (Rome) en extern door AIFA (Italian Pharmaceutical Agency), Italië

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JP. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
2. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 3.
3. Le syndrome de sevrage alcoolique. Le prévoir, le prévenir, le repérer et le traiter. *Rev Prescr* 2006;26:592-601.

4. The National Clinical Guideline Centre for acute and chronic conditions. Alcohol use disorders: diagnosis and clinical management of alcohol-related physical complications. *Clinical Guideline 100. National Clinical Guidelines Centre, 2010.*

Methodologische beschouwingen

Deze review van de Cochrane Collaboration is een update van een vorige meta-analyse¹. De auteurs gebruikten voor hun review de strikte Cochrane methodologie: uitgebreid literatuuronderzoek (in verschillende databanken), selectie en exclusie van studies op basis van duidelijke vooraf vastgelegde criteria, controle van de methodologische kwaliteit van de studies (evaluatie van het risico van bias: **sequentiële toewijzing, concealment of allocation**, blinding en onvolledige gegevensvermelding), data-extractie door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar, opsporen van heterogeniteit (**I²** en **Chi²-testen**) en sensitiviteitsanalyses. De auteurs gebruikten geen **funnel plot** om publicatiebias na te gaan, omdat volgens hen de steekproefgrootte van de geïncludeerde studies te klein was en omdat de resultaten statistisch niet significant waren. Door het kleine aantal originele studies konden de auteurs geen betrouwbare conclusies trekken uit de meta-analyse, waarschijnlijk door een tekort aan power.

Interpretatie van de resultaten

Ondanks de vele uitkomstmaten kan deze update weinig nieuwe elementen aanbrengen in vergelijking met de vorige publicatie. Convulsies zijn slechts één aspect van ontwenningssymptomen (tremor, slapeloosheid, nachtmerries, auditieve, visuele en gevoelshallucinaties, agitatie, onrust en delirium).

De auteurs stellen dat benzodiazepines bij alcoholontwenning het risico van convulsies statistisch significant verminderen in vergelijking met placebo, maar het betrouwbaarheidsinterval is zeer breed. Bovendien blijkt geen enkel benzodiazepine (lang- of kortwerkend) superieur te zijn aan andere geneesmiddelen (anti-epileptica).

Voor de andere onderzoeksvragen (onderlinge vergelijking van benzodiazepines, combinatie van benzodiazepine + een andere geneesmiddel versus een ander geneesmiddel, type van interventie) waren er onvoldoende kwantitatieve resultaten om statistisch significante besluiten te kunnen trekken.

Resultaten in perspectief

In een andere meta-analyse van de Cochrane Collaboration onderzochten dezelfde auteurs volgens eenzelfde protocol de werkzaamheid van anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, gabapentine, oxcarbazepine, topiramaat, valproaat) voor de behandeling van alcoholontwenning². In de zeventien studies die een anti-epilepticum vergeleken met placebo, was er voor geen enkele uitkomstmaat (dezelfde als in de hier besproken meta-analyse) een statistisch significant verschil. Bij vergelijking van anti-epileptica met andere geneesmiddelen was er alleen een voordeel van carbamazepine versus benzodiazepines (lorazepam of oxazepam) voor slechts één uitkomstmaat (symptomen op basis van de CIWA-Ar-score).

Voor de praktijk

Bij alcoholontwenning kunnen angst, agitatie, tremor, overmatig zweten, bewustzijnsvermindering, hallucinaties en in het bijzonder convulsies leiden tot een zelfs levensbedreigende toestand³. Klassiek beveelt men benzodiazepines aan voor de behandeling van ontwenningssymptomen, zonder voorkeur voor één bepaald middel⁴. Op basis van de eerste meta-analyse was het niet mogelijk die aanbeveling wetenschappelijk te onderbouwen¹. De hier besproken meta-analyse is gebaseerd op talrijke kleine studies en onderbouwt slechts in beperkte mate de winst van benzodiazepines ten opzichte van placebo, en dat alleen voor het optreden van convulsies door alcoholontwenning. Deze meta-analyse stelt de huidige aanbevelingen niet in vraag. Voor de werkzaamheid van anti-epileptica bij de behandeling van alcoholontwenning is er geen wetenschappelijke onderbouwing.

● Besluit Minerva

De resultaten van deze meta-analyse tonen aan dat benzodiazepines bij de ontwenning van alcohol effectief zijn om het risico van convulsies te verminderen. In deze meta-analyse kunnen we geen bewijs vinden dat het ene geneesmiddel (of een combinatie van geneesmiddelen) beter is dan het andere.

