

Benzodiazepines en dementie

Het verband tussen benzodiazepinegebruik en dementie wordt regelmatig gesuggereerd, maar overtuigend onderzoek dat dit verband bevestigt of juist ontkracht, ontbreekt. Hiervoor is langlopend onderzoek noodzakelijk en dat is nu net het probleem.

Franse onderzoekers trachtten op basis van een groot lopend onderzoek (PAQUID) hierin duidelijkheid te verschaffen. Zij voerden met dit PAQUID-bestand een cohortonderzoek en een patiënt-controleonderzoek uit. In het cohortonderzoek (gestart in 1987-1989) werden tussen 1063 personen van 65 jaar en ouder ingesloten. Deze personen hadden in de 3 voorafgaande jaren geen benzodiazepines geslikt en er waren geen dementieverschijnselen in de voorafgaande 5 jaar. Vervolgens leg-

den de onderzoekers om de 2-3 jaar het eventuele gebruik van benzodiazepines en mogelijke dementieverschijnselen vast met huisbezoeken. De observatieperiode was gemiddeld 15 jaar. Bij 253 personen kon de diagnose dementie worden gesteld. Van de 95 personen die bij de start van het onderzoek begonnen met het slikken van benzodiazepines, kregen er 30 dementie. Van de groep die geen benzo's gebruikten (n = 968) kregen er 223 dementie. Het risico (gecorrigeerd voor mogelijke confounders) op dementie was bij benzo-gebruikers dus groter dan bij de niet-gebruikers (HR 1,60; 95%-BI 1,08-2,38). Ook na correctie voor depressieve verschijnselen bleef dit risico vrijwel gelijk (HR 1,62; 95%-BI 1,08-2,43).

In het patiënt-controleonderzoek sloten de onderzoekers uit het totale PAQUID-cohort 467 patiënten met dementie in en 1810 controlepatiënten. De odds ratio was bij gebruikers die ooit

benzo's geslikt hadden (n = 52) 1,55 (95%-BI 1,24-1,95). Bij recente gebruikers (n = 17) was de OR 1,48 (95%-BI 0,83-2,63, niet significant), bij vroegere gebruikers (n = 216) was de OR 1,56 (95%-BI: 1,23-1,98).

Uit deze observationele onderzoeken kunnen natuurlijk geen causale conclusies worden getrokken. Wel kan uit dit langlopende onderzoek worden geconcludeerd dat het risico op dementie bij gebruikers van benzodiazepines 1,5 keer hoger is. Dit lijkt niet indrukwekkend, maar gezien het grote gebruik van benzodiazepines is het getalsmatig wel degelijk een relevante constatering. Vermindering van het benzodiazepinegebruik zou immers op de lange termijn een daling van de prevalentie van dementie kunnen betekenen. ■

Arie Knuistringh Neven

Billioti de Gage S, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. BMJ 2012;345:e6231.

Waarom écht liever metformine dan sulfonylureumderivaten?

Cardiovasculaire incidenten als myocardinfarct en CVA zijn de voornaamste doodsoorzaak bij patiënten met diabetes mellitus. Hoe orale anti-diabetica bijdragen aan het verkleinen van het risico op deze incidenten of overlijden was nog niet geheel duidelijk. De NHG-Standaard kiest bij diabetes mellitus type 2 als initiële orale therapie voor metformine. Voor sulfonylureumderivaten wordt alleen gekozen bij bewezen intolerantie voor metformine of als combinatietherapie met metformine. Is dit terecht?

Een groot Amerikaans retrospectief cohortonderzoek vergeleek in de periode 2001-2008 het effect van respectievelijk sulfonylureumderivaten en metformine als initiële orale monotherapie op het optreden van cardiovasculaire incidenten en overlijden. De groepen sulfonylureumgebruikers (n = 98.665) en metforminegebruikers (n

= 155.025) waren door statistische correctie voor de verschillende klinische variabelen goed met elkaar vergelijkbaar. Nadeel was dat het voornamelijk blanke mannen betrof. Exclusiecriteria waren slechte nierfunctie, ernstig medisch lijden en cocaïnegebruik. In de sulfonylureumgroep bleken significant meer patiënten getroffen door cardiovasculaire incidenten of overlijden dan in de metforminegroep (18,2 versus 10,4 patiënten per 1000 patiëntjaren). Er werd geen verschil gevonden tussen de verschillende onderzochte sulfonylureumderivaten.

Al langer is uit onderzoek (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) bekend dat sulfonylureumderivaten in vergelijking met placebopreparaten of diët een verhoogd risico geven op cardiovasculaire incidenten, terwijl metformine in vergelijking met placebopreparaten een duidelijke reductie geeft. De reden voor dit verschil is niet duidelijk. Mogelijk dat de negatieve invloed van sulfonylureumderivaten op het lipidespectrum, gewicht en bloeddruk een oorzakelijk rol speelt.

Bovenstaande bevindingen onderstrepen nogmaals de juistheid van de keuze die de NHG-Standaard maakt met betrekking tot het gebruik van sulfonylureumderivaten (alleen in combinatie met metformine). Het zou wel te verkiezen zijn wat meer te benadrukken om bij intolerantie voor metformine de keus voor een sulfonylureumderivaat als alternatieve monotherapie te ontmoedigen. ■

Johan Schinkelshoek

Roumie CL, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. A cohort study. Ann Intern Med 2012;157:601-10.

In Memoriam

De redactie van H&W is geschokt door het bericht dat Carel Bakx op 1 januari jongstleden is overleden. We zijn hem veel dank verschuldigd voor de vele bijdragen aan H&W en aan de huisartsgeneeskunde in het algemeen.
Redactie *Huisarts en Wetenschap*

De berichten, commentaren en reacties in het Journaal richten zich op de wetenschappelijke en inhoudelijke kanten van het vak. Bijdragen van lezers zijn van harte welkom (redactie@nhg.org).