

Preventie van acute hoogzeikete met acetazolamide

Samenvatting

Van Vessem ME, Kayser B, Stijnen T, Berendsen RR. Preventie van acute hoogzeikete met acetazolamide. *Huisarts Wet* 2013;56(12): 610-5.

ACHTERGROND Het doel van deze meta-analyse is het vaststellen van de minimale dosis acetazolamide die effectief is voor de preventie van acute hoogzeikete voor Nederlanders die naar grote hoogte gaan, rekening houdend met bijwerkingen.

METHODE In de databanken van PubMed, Embase en Cochrane Library hebben we systematisch gezocht naar onderzoeken die het effect van acetazolamide voor de preventie van acute hoogzeikete bepaalden ten opzichte van een placebo. De onderzoeken moesten de incidentie van acute hoogzeikete dichotoom rapporteren, gecontroleerd, gerandomiseerd en methodologisch goed (Jadad-score ≥ 3) en Engels-, Duits- of Nederlandstalig zijn.

RESULTATEN Achttien van de 803 gevonden onderzoeken voldeden aan de criteria. Acetazolamide (doseringbereik 250-750 mg/dag) is effectief voor de preventie van acute hoogzeikete. Subgroepanalyse toont relatieve risico's van 0,51 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,38-0,69), 0,51 (0,40-0,64) en 0,48 (0,30-0,76), voor het gebruik van respectievelijk 250 mg, 500 mg en 750 mg acetazolamide per dag. We vonden geen dosisresponseeffect. Het number needed to treat was 5,5 (250 mg), 5,5 (500 mg) en 5,2 (750 mg). In vergelijking met een placebo komen paresthesieën, dysgeusie en polyurie significant vaker voor bij personen die preventief acetazolamide gebruiken.

CONCLUSIE Voor de preventie van acute hoogzeikete is het gebruik van minimaal tweemaal daags 125 mg acetazolamide effectief. Een hogere dosering beschermt niet significant meer tegen acute hoogzeikete en leidt mogelijk tot meer bijwerkingen.

INLEIDING

U ziet vandaag in uw praktijk een jonge man van 26 jaar. Hij vertelt dat hij over twee maanden naar Tanzania vertrekt om de Kilimanjaro te beklimmen. Tijdens een eerdere bergwandeltocht heeft hij veel last gehad van hoofdpijn en misselijkheid, die verdwenen toen hij afdaalde. Hij vraagt zich nu af wat hij kan doen om te voorkomen dat hij deze klachten weer krijgt.

Elk jaar verlaten veel Nederlanders de lage landen om de bergen in te trekken. Hier worden ze blootgesteld aan de effecten van grote hoogten. Een verblijf van slechts enkele uren boven de 2500 m kan bij gebrek aan hoogteacclimatisatie tot acute hoogzeikete leiden.¹ De gevoeligheid voor dit ziektebeeld verschilt per individu, is niet afhankelijk van de lichamelijke, 'sportieve' conditie en neemt mogelijk af met

de leeftijd.² De oorzaak is de lage zuurstofspanning, maar de precieze mechanismen zijn nog onduidelijk.³ Men zal geen patiënten met acute hoogzeikete treffen in de spreekkamer van de Nederlandse huisarts, maar in de ook door Nederlanders drukbezochte Alpen is de incidentie van acute hoogzeikete op 2850 m al ongeveer 10%, oplopend tot > 50% op 4559 m.³ Patiënten met acute hoogzeikete hebben hoofdpijn en in meer of mindere mate last van vermoeidheid, slaapproblemen, duizeligheid, gebrek aan eetlust, misselijkheid en braken.¹ De diagnose stelt men met behulp van vragenlijsten (onder andere de Lake Louise Score), waarbij men scoort op hoofdpijn, gastro-intestinale symptomen, vermoeidheid, duizeligheid, slaapproblemen, mentale status en de aanwezigheid van ataxie en oedeem, zie www.henw.org [webtabel 1]. Als er sprake is van het ziektebeeld, dient men actie te ondernemen omdat het kan verergeren tot een fataal hoogtehersenoedeem.⁴

De Nederlandse huisarts heeft een belangrijke rol in de voorlichting over en de preventie van acute hoogzeikete. De belangrijkste preventieve maatregel is geleidelijk stijgen.⁵ De Wilderness Medical Society (WMS) adviseert boven 3000 m de hoogte waar men de nacht doorbrengt met maximaal 500 m per dag te verhogen en elke 3 tot 4 dagen een dag in te lassen waarop men niet stijgt.⁵ Verder raadt de WMS aan om preventief medicatie te gebruiken in matig- tot hoogrisicosituaties [tabel 1]. Hiervoor adviseert de WMS het gebruik van 250 mg acetazolamide per dag.⁵ De huidige nationale richtlijn van het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing adviseert aanpassing van de dosis aan het gewicht, startend bij dagelijks 250 mg (40-44 kg), oplopend tot 875 mg (> 116 kg) acetazolamide [tabel 2].⁶ De WMS raadt het gebruik van een hogere dosering af omdat > 500 mg/dag niet duidelijk effectiever is en vaker tot bijwerkingen leidt.

Met het oog op voorlichting voor Nederlanders die naar grote hoogte gaan, hebben we een meta-analyse uitgevoerd om te bepalen welke minimale dosis acetazolamide effectief is voor de preventie van acute hoogzeikete. Hierbij hebben we ook de bijwerkingen die acetazolamide veroorzaakt in de analyse meegenomen.

METHODE

Systematische zoekopdracht

We hebben systematisch gezocht in de databanken van PubMed, Embase en de Cochrane Library (laatste controle op 21 september 2012) aan de hand van de termen: 'acetazolamide' gecombineerd met 'altitude sickness', 'altitude illness', 'acute mountain sickness', 'AMS', 'high altitude cerebral edema' of 'high altitude hypoxia'. Na verwijdering van dubbele artikelen hebben twee auteurs (MEV en RRB) de artikelen onafhankelijk van elkaar gescreend op basis van titel en samenvatting, en vervolgens de volledige tekst van de geselecteerde artikelen beoordeeld. Onenigheid is opgelost door middel van discussie.

LUMC, afdeling Anesthesiologie, Einthovenweg 20, 2333 ZC Leiden: M.E. van Vessem, student geneeskunde; afdeling Medische statistiek: prof.dr. T. Stijnen, statisticus; R.R. Berendsen, anesthesioloog. Universiteit van Genève, Instituut voor Bewegingswetenschappen en Sportgeneeskunde, Zwitserland: prof.dr. B. Kayser, directeur • Correspondentie: r.r.berendsen@lumc.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Tabel 1 Risicocategorieën voor acute hoogzeziekte⁴

Laag
<ul style="list-style-type: none"> ■ Personen zonder voorgeschiedenis van hoogzeziekte en stijgen tot 2800 m ■ Personen die er 2 dagen over doen om op 2500-3000 m te arriveren, met daarnaast een maximale toename van de hoogte waar men de nacht doorbrengt van 500 m/dag
Matig
<ul style="list-style-type: none"> ■ Personen zonder voorgeschiedenis van hoogzeziekte en stijgen tot 2500-2800 m in één dag ■ Geen voorgeschiedenis van hoogzeziekte en stijgen tot 2800 m in één dag ■ Alle personen die de plaats waar zij de nacht doorbrengen met meer dan 500 m/dag verhogen, boven een hoogte van 3000 m
Hoog
<ul style="list-style-type: none"> ■ Personen met een voorgeschiedenis van hoogzeziekte en stijgen tot 2800 m in één dag ■ Alle personen met een voorgeschiedenis van hoogtelongoedeem of -hersenoedeem ■ Alle personen die tot 3500 m stijgen in één dag ■ Alle personen die de plaats waar zij de nacht doorbrengen met meer dan 500 m/dag verhogen, boven een hoogte van 3500 m ■ Erg snelle beklimmingen (bijvoorbeeld Kilimanjaro)

We hebben de literatuurlijsten van de geïncludeerde artikelen doorgenomen om eventueel gemiste relevante artikelen te achterhalen.

Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat was het optreden van acute hoogzeziekte of hoogtehersenoedeem. We hebben ervoor gekozen om hoogtehersenoedeem mee te nemen in de uitkomstmaat omdat acute hoogzeziekte kan verergeren tot hoogtehersenoedeem en omdat oudere onderzoeken hoogtehersenoedeem soms ernstige acute hoogzeziekte noemen. De secundaire uitkomstmaat was de incidentie van bijwerkingen veroorzaakt door acetazolamide.

Inclusiecriteria

Inclusiecriteria waren: gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek dat de preventie van acute hoogzeziekte of hoogtehersenoedeem door acetazolamide tijdens stijgen onderzocht; Engels-, Nederlands- of Duitstalig; onderzoekspopulatie representatief voor de Nederlandse populatie (niet op grote hoogte wonend); goede methodologische kwaliteit (zie hieronder); dichotome rapportage van de uitkomstmaten in interventie- en placebogroep.

Beoordeling van methodologische kwaliteit

De methodologische kwaliteit van de onderzoeken is door twee auteurs (MEV en RRB) onafhankelijk van elkaar bepaald aan de hand van de Jadad-score.⁷ De onderzoeken moesten een Jadad-score van ≥ 3 hebben. Onenigheid is opgelost door middel van discussie.

Statistische analyse

De incidentie van acute hoogzeziekte in de interventie- en controlegroep hebben we geanalyseerd door relatieve risico's met 95%-betrouwbaarheidsintervallen te berekenen door middel van het DerSimonian en Laird random effecten meta-

Tabel 2 Geadviseerde dosis acetazolamide ter preventie van acute hoogzeziekte (Nederlandse en internationale richtlijn)^{4,5}

Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing	Wilderness Medical Society
40-44 kg: 250 mg ACZ (125 mg + 125 mg)	250 mg ACZ (125 mg + 125 mg)
45-62 kg: 375 mg ACZ (250 mg + 125 mg)	
63-80 kg: 500 mg ACZ (250 mg + 250 mg)	
81-98 kg: 625 mg ACZ (375 mg + 250 mg)	
99-116 kg: 750 mg ACZ (500 mg + 250 mg)	
> 116 kg: 875 mg ACZ (500 mg + 375 mg)	

ACZ: acetazolamide.

analysemodel. Het effect is statistisch significant indien het 95%-BI de waarde 1 uitsluit.

De statistische heterogeniteit tussen de onderzoeken hebben we gekwantificeerd met de I^2 -score. Een I^2 groter dan 50% suggereert dat er sprake is van relevante statistische heterogeniteit.⁸ Bovendien hebben we getoetst op heterogeniteit tussen onderzoeken met behulp van Cochrane's Q-toets. We hebben gekeken naar tekenen van mogelijke bias met een funnelplot.

We hebben een subgroepanalyse uitgevoerd per gebruikte dosis acetazolamide (250 mg, 500 mg en 750 mg/dag) met behulp van een random effectmodel en we hebben het number needed to treat (NNT) berekend. Door middel van metaregressieanalyse hebben we bekeken of er sprake was van een dosis-responseeffect.

De incidentie van bijwerkingen in de interventie- en controlegroep hebben we geanalyseerd door relatieve risico's met 95%-BI te berekenen. Per gebruikte dosis acetazolamide (250

Abstract

Van Vessem ME, Kayser B, Stijnen T, Berendsen RR. Prevention of acute mountain sickness with acetazolamide. *Huisarts Wet* 2013;56(12): 610-5.

Objective To assess which dose of acetazolamide is effective in preventing acute mountain sickness (AMS) among individuals walking or climbing at high altitude, bearing in mind adverse drugs reactions.

Methods Various databases (Pubmed, Embase, Cochrane) were searched for trials comparing acetazolamide with placebo for the prevention of AMS. Included studies had to report dichotomous data on the incidence of AMS, have a randomized controlled design, be methodologically sound (minimum Jadad score ≥ 3), and be written in English, German, or Dutch. As non-uniform effects between studies were expected, data were analysed using a random effects model.

Results Of the 803 studies retrieved, 18 met the inclusion criteria. There was no statistical heterogeneity among the studies. Acetazolamide (dose range 250-750 mg/day) effectively prevented AMS. Subgroup analysis yielded risks ratios of 0.51 (95% confidence interval 0.38-0.69), 0.51 (95% CI 0.40-0.64), and 0.48 (95% CI 0.30-0.76) for doses of 250 mg, 500 mg, and 750 mg acetazolamide, respectively. There was no dose-response effect. The number-needed-to-treat was 5.5, 5.5, and 5.2 for the 250-mg, 500-mg, and 750-mg doses, respectively. Paraesthesia, dysgeusia, and polyuria were significantly more common in individuals who received prophylactic acetazolamide than in individuals who received placebo.

Conclusions A minimal dose of 125 mg acetazolamide twice daily is effective as AMS prophylaxis. Higher doses do not significantly improve prophylaxis and may lead to more side effects.

Tabel 3 Geïnccludeerde onderzoeken

Onderzoek	Jaar	Onderzoeks-kwaliteit R/B/S	Vergelijking (aantal geanalyseerde proefpersonen)	Diagnose acute hoogteziekte	Hoogte begin onderzoek/ start profylaxe aantal uur voor beklimming	Onderzoeks-duur	Manier van stijgen	Max. hoogte
Basnyat	2003	2/2/1	1. ACZ 125 mg x 2 (74) 2. PC (81)	Hoofdpijn plus ≥ 1 ander symptoom	4.243 m/-	2-3 dagen	Klimmen	4.937 m
Basnyat	2006	2/2/1	1. ACZ 125 mg x 2 (58) 2. ACZ 375 mg x 2 (68) 3. PC (53)	LLQ ≥ 3 (incl. hoofdpijn plus ≥ 1 ander symptoom)	3.440 m/-	6 dagen	Klimmen	4.928 m
Basnyat	2008	2/2/1	1. ACZ 250 mg x 2 (174) 2. PC (165)	LLQ ≥ 3 (incl. hoofdpijn plus ≥ 1 ander symptoom)	4.250-4.350 m/-	36-96 uur	Klimmen	5.000 m
Basnyat	2011	2/2/1	1. ACZ 250 mg x 2 (95) 2. PC (64)	LLQ ≥ 3 (incl. hoofdpijn plus ≥ 1 ander symptoom)	4.300 m/-	30-96 uur	Klimmen	5.000 m
Burki	1992	1/1/1	1. ACZ 250 mg (6) 2. PC vitamine C 500 mg x 2 (5)	AMS-score geen afkapwaarde (er is gebruiktgemaakt van hoofdpijn plus ≥ 1 ander symptoom)	518 m/binnen 8 uur beklimming	56 uur	Transport	4.450 m
Chow	2005	2/2/0	1. ACZ 250 mg x 2 (20) 2. PC (20)	LLS ≥ 3 (incl. hoofdpijn plus ≥ 1 ander symptoom)	3.800 m/1 dag	1 dag	Transport	3.800 m
Ellsworth	1987	2/2/1	1. ACZ 250 mg x 3 (15) 2. PC lactose (14)	AMS ≥ 2 (0-5 puntschaal)	1.300-1.600 m/24 uur	Gemiddeld 29-32 uur	Transport + klimmen	4.392 m
Ellsworth	1991	2/2/0	1. ACZ 250 mg x 3 (8) 2. PC (18)	ESQ $\geq 0,7$ (AMS-C) ESQ $\geq 0,6$ (AMS-R)	0 m/24 uur	Gemiddeld 25-26 uur	Transport + klimmen	4.392 m
Gertsch	2004	2/1/1	1. ACZ 250 mg x 2 (118) 2. PC (119)	LLQ ≥ 3 (incl. hoofdpijn plus ≥ 1 ander symptoom)	4.280-4.358 m/minimaal 3-4 dosis	1-2 dagen	Klimmen	4.928 m
Gertsch	2010	2/2/1	1. ACZ 85 mg x 3 (97) 2. PC (65)	LLQ ≥ 3 (incl. hoofdpijn plus ≥ 1 ander symptoom)	4.280-4.358 m/minimaal 3 dosis	1-2 dagen	Klimmen	4.928 m
Greene	1981	1/2/1	1. ACZ 500 mg (24) 2. PC (24)	AMS-score geen afkapwaarde	2.000 m/5 dagen	-	Klimmen	5.895 m
Hackett (a)	1976	1/2/1	1. ACZ 250 mg x 2 (34) 2. PC lactose (26)	AMS ≥ 2 (0-5 puntschaal)	3.440 m/-	4 dagen	Klimmen	5.356 m
Hackett (b)	1976	1/2/1	1. ACZ 250 mg x 2 (37) 2. PC lactose (23)	AMS ≥ 2 (0-5 puntschaal)	3.440 m/-	4 dagen	Transport	5.356 m
Larson	1982	2/2/1	1. ACZ 250 mg x 3 (29) 2. PC (30)	Modified GHAQ. Hoofdpijn (\geq gemiddeld), misselijkheid (\geq een beetje), of beide	1.300-1.600 m/24 uur	-	Transport + klimmen	4.392 m
Parati	2012	1/1/1	1. ACZ 250 mg x 2 (20) 2. PC (22)	LLS > 3	122 m/0 uur	28 uur	Transport + klimmen	4.559 m
Reinhart	1994	1/1/1	1. ACZ 250 mg x 3 (8) 2. PC (9)	AMS-score > 3	580-590 m/12 uur	3-4 dagen	Transport + klimmen	4.559 m
Utz	1970	2/2/0	1. ACZ 250 mg x 3 (7) 2. PC (7)	AMS-score geen afkapwaarde	150-500 m/14-20 uur	4 dagen	Klimmen	4.165 m
Van Patot	2008	2/2/0	1. ACZ 125 mg x 2 (22) 2. PC lactose (22)	LLS ≥ 3 (incl. hoofdpijn)	1.400-1.600 m/3 dagen	24 uur	Transport	4.300 m
Zell	1988	1/2/0	1. ACZ 250 mg x 2 (7) 2. PC (8)	AMS-C en AMS-R Index ≥ 1 (er is gebruikgemaakt van AMS-C)	1.340 m/2 dagen	48 uur	Transport + klimmen	4.050 m

Afkortingen: ACZ = Acetazolamide, AMS = acute mountain sickness, AMS-C = cerebrale symptomen, AMS-R = respiratoire symptomen, ESQ = environmental symptoms questionnaire, GHAQ = general high altitude questionnaire, incl. = inclusief, LLQ = Lake Louise questionnaire, max. = maximum, gem. = gemiddeld, PC = placebo, R/B/S = randomisering/blinding/onderzoeksuitval.

mg, 500 mg en 750 mg/dag) hebben we een subgroepanalyse uitgevoerd. Hiervoor hebben we een fixed effect-model gebruikt, omdat er maar weinig onderzoeken per subgroep zijn geïnccludeerd. Door middel van metaregressieanalyse hebben we bekeken of een hogere dosering tot een hoger risico op bijwerkingen leidt.

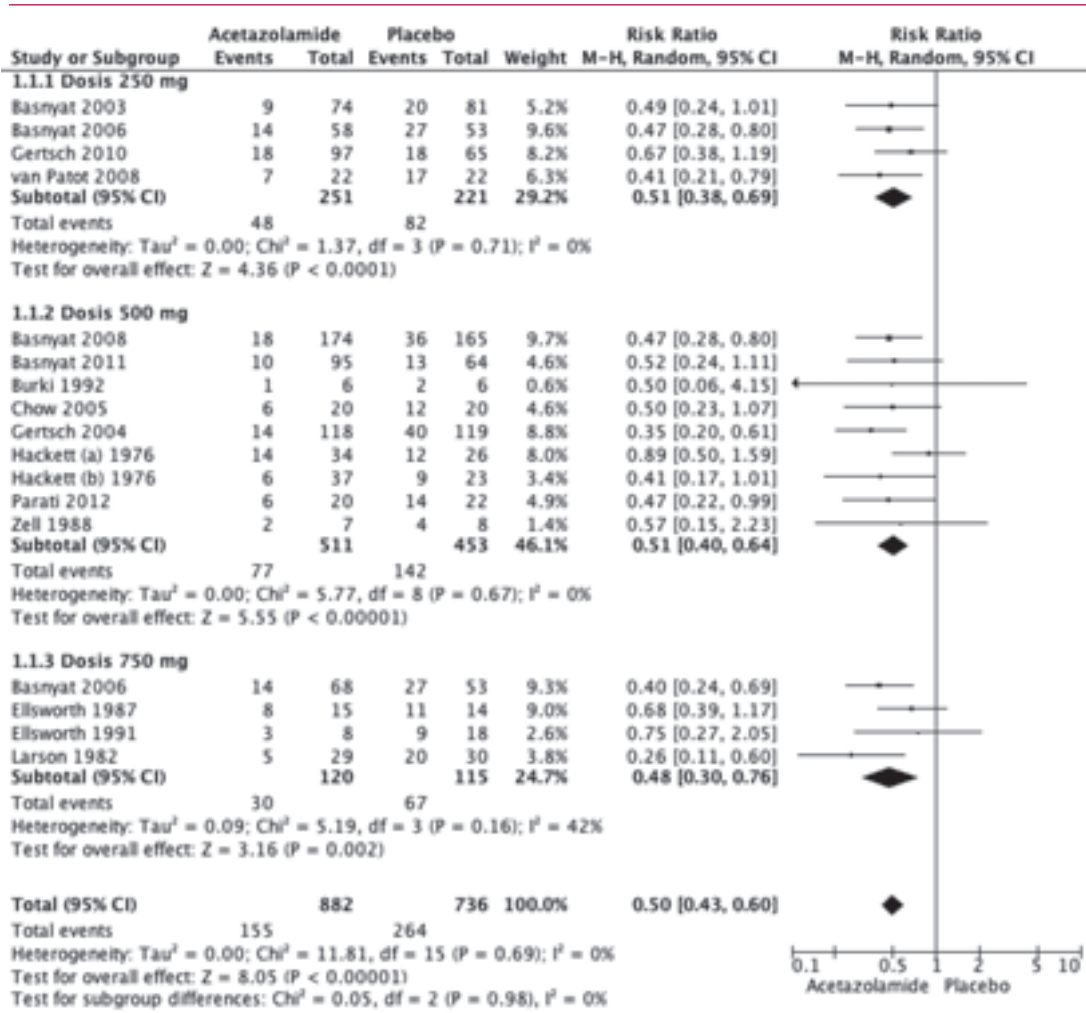
De gegevens hebben we verwerkt en geanalyseerd met behulp van Excel 2007 (Microsoft), Stata12 (StataCorp LP), SPSS20 Statistics (IBM) en Review manager 5.1 (The Nordic Cochrane Centre).

RESULTATEN

Onderzoeksselectie

De systematische zoekopdracht leverde 803 artikelen op, zie www.henw.org [webfiguur 1]. Na het doorzoeken van de literatuurlijsten van de geselecteerde onderzoeken hebben we een mogelijk relevant artikel gevonden, dat later is uitgesloten op basis van slechte methodologische kwaliteit. Achttien gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken voldeden aan de inclusiecriteria (gepubliceerd tussen 1970 en 2012).⁹⁻²⁶ De onderzoeksdetails hebben we samengevat in [tabel 3]. De meeste onderzoeken hebben 250 mg, 500 mg of 750 mg acetazolamide

Figuur 1 Forest-plot: risico op acute hoogzeikete op basis van dagelijkse acetazolamidedosering



Voor de berekening van de risicoratio van het totaal hebben we beide interventiegroepen uit het onderzoek van Basnyat, 2006 (250 mg en 750 mg) samengevoegd tot één groep omdat ze dezelfde controlegroep hebben. Bron: Basnyat, 2006.

per dag getest. Eén onderzoek gebruikte een dosis van 255 mg acetazolamide. Dit onderzoek hebben we ondergebracht in de 250 mg-subgroep.¹⁸ Vijftien onderzoeken gaven gegevens met betrekking tot de effectiviteit van acetazolamideprofy-laxe.^{9-18,20-22,25,26} Alle onderzoeken hebben acute hoogzeikete als uitkomstmaat gebruikt. Twaalf onderzoeken konden we gebruiken voor de analyse van de bijwerkingen van acetazo-lamide.^{9,10,12,14,15,17-19,21,23,24,26} Uit de funnelplot is gebleken dat het effect van de onderzoeken onafhankelijk was van de grootte en er dus geen aanwijzing was voor publicatiebias. De mediaan van de onderzoekskwaliteit was 4 (bereik 3-5). Details van het vaststellen van de methodologische kwaliteit staan beschreven op www.henw.org [webtabel 2]. Voor de algemene discussie hebben we verder nog 3 systematische reviews (gepubliceerd tussen 2007 en 2011),²⁷⁻²⁹ en 4 meta-analyses (gepubliceerd tussen 1994 en 2012)³⁰⁻³³ meegenomen.

Effectieve acetazolamidedosis

Personen die acetazolamide gebruiken halveren hun kans

op het krijgen van acute hoogzeikete (relatief risico van 0,50 (95%-BI 0,43-0,60)) in vergelijking met personen die geen acetazolamide gebruiken [figuur 1]. De subgroepanalyse toont relatieve risico's van 0,51 (95%-BI 0,38-0,69), 0,51 (0,40-0,64) en 0,48 (0,30-0,76), voor het gebruik van respectievelijk 250 mg, 500 mg en 750 mg acetazolamide per dag. De meta-regressie toont geen significant verband tussen de relatieve risico's per dosis en de dosis (p = 0,57). Er is dus geen dosisresponseffect gevonden, zie www.henw.org [webfiguur 2]. Het NNT is 5,5, 5,5 en 5,2 voor het gebruik van respectievelijk 250 mg, 500 mg en 750 mg acetazolamide. I² over de gehele analyse is 0% – er is dus geen sprake van relevante statistische heterogeniteit. I² voor de subgroep 750 mg is 42%, maar de chi-kwadraattoets op heterogeniteit is niet significant (p = 0,16).

Bijwerkingen van acetazolamide

Paresthesieën zijn de meest voorkomende bijwerking van acetazolamide. De prevalentie loopt op tot 90,5% in de groep die 750 mg gebruikt. Paresthesieën, dysgeusie en polyurie komen

significanter vaker voor bij personen die acetazolamide gebruiken in vergelijking met placebo. Voor deze bijwerkingen geldt dat het risico op het ontwikkelen van deze bijwerking niet significant toeneemt bij een hogere dosering (p-waarde is respectievelijk 0,97, 0,72 en 0,73).

Polydipsie, diarree, huiduitslag, irritatie, misselijkheid en palpitations komen niet significant vaker voor in de groep die acetazolamide gebruikt. Hoofdpijn, sufheid en duizeligheid komen significant minder vaak voor in de acetazolamidegroep.

BESCHOUWING

Dosering van acetazolamide

Onze meta-analyse toont aan dat acetazolamide in een dosisbereik van 250 tot 750 mg/dag effectief is ter preventie van acute hoogtezijete. In 2000 concludeerde een eerste meta-analyse dat 750 mg acetazolamide per dag effectief was en dat er nog onvoldoende bewijs was voor effectiviteit van lagere doseringen.³⁰ Sinds de publicatie van dat artikel zijn er 4 onderzoeken [figuur 1] gedaan met lagere doseringen (250 mg), die voldoende bewijs leverden voor de aanbevelingen van de WMS.⁵ Onze bevindingen komen overeen met die aanbevelingen en met de resultaten van recente meta-analyses.^{31-33,34}

Negatieve effecten van acetazolamide

Uit onze analyse blijkt dat het risico op het krijgen van paresthesieën, dysgeusie en polyurie niet significant toeneemt bij een hogere dosering acetazolamide. Hierbij moeten we wel vermelden dat de focus van de geïncludeerde trials op het preventieve effect van acetazolamide lag. Hierdoor zijn de bijwerkingen niet voor elk onderzoek even uitgebreid gerapporteerd, waardoor we maar een beperkt aantal onderzoeken per dosis in de analyse konden meenemen. Dit gegeven en de kleine onderzoekspopulaties leiden ertoe dat de betrouwbaarheidsintervallen erg breed zijn. Dit kan mogelijk verklaren waarom we bij een toename in dosering geen significante toename in bijwerkingen vinden. Om een goede conclusie te kunnen trekken zullen we een uitgebreidere zoekopdracht moeten uitvoeren, gericht op bijwerkingen van acetazolamide en niet op de effectiviteit van de preventie van hoogtezijete. Eén onderzoek toonde aan dat een hogere dosering acetazolamide wel degelijk gepaard gaat met een hoger risico op bijwerkingen.⁹ Paresthesieën kwamen significant vaker voor in de groep die 750 mg/dag gebruikte, in vergelijking met de 250 mg-groep (prevalentie 91% versus 76%). Ditzelfde gold voor dysgeusie (prevalentie 14% versus 4%). Andere bijwerkingen kwamen niet significant vaker voor bij 750 mg/dag. Het is aannemelijk dat hogere doseringen acetazolamide leiden tot meer bijwerkingen. Dit pleit voor het kiezen van een zo laag mogelijke dosering van acetazolamide om bijwerkingen te beperken.

Hoofdpijn, sufheid en duizeligheid komen significant minder vaak voor indien acetazolamide gebruikt wordt. Deze symptomen zijn niet alleen symptomen van acute hoogtezijete, maar worden ook gerapporteerd als bijwerkingen van acetazolamide.^{1,31} Hetzelfde geldt voor zwakte, braken en verlies van eetlust. De overlap tussen de symptomen van acute hoogtezijete

en de bijwerkingen van acetazolamide maakt het dus lastig om beide van elkaar te onderscheiden. Het is mogelijk dat we hierdoor het werkelijke profylactische effect van acetazolamide onderschatten.

Acetazolamidedosis aangepast aan lichaamsgewicht

Het LCR raadt aan om de dosering acetazolamide aan te passen aan het lichaamsgewicht. Hierbij varieert de dosis van 5,7 tot 8,3 mg/kg [webfiguur 3].⁶ Een persoon van 72 kg zal volgens de doseringen van het LCR 6,9 mg/kg/dag moeten gebruiken. Dit ligt veel hoger dan de door de WMS aanbevolen dosis: 3,5 mg/kg/dag.⁵

Onderzoekers hebben de dosis acetazolamide per kilogram voor hun proefpersonen berekend.²⁵ De dosis varieerde tussen de 3 tot 5 mg/kg/dag. Ze vonden geen hogere incidentie of ernst van acute hoogtezijete bij de proefpersonen die een lagere dosis acetazolamide kregen. Dit zouden we kunnen verklaren aan de hand van een plafondeffect van acetazolamide, dat een eerdere meta-analyse al heeft genoemd.³¹ Hogere doseringen lijken dus niet effectiever te zijn, terwijl ze wel leiden tot meer bijwerkingen.

Niet alleen bijwerkingen beïnvloeden de therapietrouw, maar ook de complexiteit van het voorgeschreven doseringsschema.³⁵ In de LCR-aanbeveling verschillen de ochtend- en avonddoseringen [tabel 2]. Het is voorstelbaar dat de therapietrouw ook beter is als men met een standaardschema (tweemaal per dag dezelfde dosis voor alle gebruikers) werkt.

Indicaties voor gebruik van profylaxe voor acute hoogtezijete

De WMS raadt aan om preventief acetazolamide te gebruiken in gemiddeld- tot hoogrisicosituaties [tabel 1]. Het LCR adviseert echter acetazolamide alleen preventief te gebruiken voor personen met acute hoogtezijete in de voorgeschiedenis. Verder adviseert het LCR om reizigers die boven de 3000 m buiten een stad verblijven en reizigers die direct op een locatie boven de 3000 m vliegen acetazolamide mee te geven, zodat zij met de medicatie kunnen starten zodra zij symptomen van acute hoogtezijete ontwikkelen. Daarnaast raadt het LCR aan reizigers met ernstige respiratoire insufficiëntie of chronische cardiovasculaire ziekte eerder profylactische medicatie mee te geven.

Een onderzoek bevestigt dat de incidentie van acute hoogtezijete afhangt van de snelheid van de stijging.³¹ De onderzoekers toonden aan dat voor klimmers het NNT met acetazolamide 250 mg 6,5 was, terwijl het NNT bij personen die gebruikmaakten van een transportmiddel 3,7 was. Snelle stijging is dus gerelateerd aan een hoger risico op acute hoogtezijete en hogere effectiviteit van profylaxe met acetazolamide. Hier moet men dus rekening mee houden bij het nemen van de beslissing wie profylactische medicatie voorgeschreven moet krijgen. Daarnaast spelen individuele gevoeligheid en de bereikte hoogte een grote rol voor het risico op acute hoogtezijete.¹ Er bestaat geen situatieonafhankelijke, unieke preventiestrategie.

Beperkingen van het onderzoek

Onze analyse kent enkele beperkingen. Ten eerste hebben we gebruikgemaakt van acute hoogzeikete als dichotome uitkomst. Hierbij hebben we alleen gekeken naar het effect van acetazolamide op de incidentie van acute hoogzeikete, terwijl een verlichting van de symptomen al een klinisch relevant voordeel voor de patiënt kan betekenen.³¹ Verder hebben we in de onderzoeken gebruikgemaakt van verschillende scoresystemen om de diagnose acute hoogzeikete te stellen en zijn de gescoorde symptomen subjectief van aard. We hebben ervoor gekozen om acute hoogzeikete als een dichotome maat te gebruiken, zodat we de resultaten van verschillende onderzoeken konden combineren. Ten tweede moeten we rekening houden met het feit dat de blindering niet altijd effectief was, ook al waren de meeste onderzoeken dubbelblind van opzet. Bij één onderzoek hebben 20 van de 30 proefpersonen uit de acetazolamidegroep en 12 van de 33 proefpersonen uit de controlegroep geraden welk middel ze kregen.²¹ Dat kwam door zowel de bijwerkingen als het profylactische effect van acetazolamide. Ten derde hebben we alleen Nederlands-, Engels- en Duitstalige artikelen geïncludeerd. Als we echter naar andere recente meta-analyses kijken, dan hebben we hierdoor geen artikelen gemist.

CONCLUSIE

Onze meta-analyse toont aan dat acetazolamide (dosisbereik 250 mg tot 750 mg/dag) effectief is voor de preventie van acute hoogzeikete. Personen die nog niet eerder hoogteproblemen hebben gehad, kunnen ter preventie van acute hoogzeikete geleidelijk hoogte winnen, zonder daarbij gebruik te maken van acetazolamideprofylaxe. Personen met een hoger risico op acute hoogzeikete raadden wij aan om 250 mg acetazolamide per dag (tweemaal daags 125 mg) te gebruiken, maar het is aan te bevelen de precieze dosering aan de individuele gevoeligheid en de tolerantie voor bijwerkingen aan te passen. ■

LITERATUUR

- Imray C, Wright A, Subudhi A, Roach R. Acute mountain sickness: Pathophysiology, prevention, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52:467-84.
- Richalet JP, Larmignat P, Poitrine E, Letournel M, Canoui-Poitrine F. Physiological risk factors for severe high-altitude illness: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:192-8.
- Maggiorini M, Buhler B, Walter M, Oelz O. Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss alps. *BMJ* 1990;301:853-5.
- Pollard AJ, Murdoch, RD. The high altitude medicine handbook. Abingdon: Radcliffe Medical Press Ltd, 2003.
- Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, Auerbach PS, Rodway GW, Schoene RB, et al. Wilderness Medical Society consensus guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness. *Wilderness Environ Med* 2010;21:146-55.
- Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadvisering. Richtlijn Hoogteziekte. www.lcr.nl; 2011.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Versie 5.1.0 [laatste update maart 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. Beschikbaar op www.cochrane-handbook.org.
- Basnyat B, Gertsch JH, Holck PS, Johnson EW, Luks AM, Donham BP, et al. Acetazolamide 125 mg BD is not significantly different from 375 mg BD in the prevention of acute mountain sickness: the prophylactic acetazolamide dosage comparison for efficacy (PACE) trial. *High Alt Med Biol* 2006;7:17-27.
- Basnyat B, Gertsch JH, Johnson EW, Castro-Marin F, Inoue Y, Yeh C. Efficacy of low-dose acetazolamide (125 mg bid) for the prophylaxis of acute mountain sickness: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *High Alt Med Biol* 2003;4:45-52.
- Basnyat B, Hargrove J, Holck PS, Srivastav S, Alekh K, Ghimire LV, et al. Acetazolamide fails to decrease pulmonary artery pressure at high altitude in partially acclimatized humans. *High Alt Med Biol* 2008;9:209-16.
- Basnyat B, Holck PS, Pun M, Halverson S, Szawarski P, Gertsch J, et al. Spironolactone does not prevent acute mountain sickness: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial by SPACE Trial Group (spironolactone and acetazolamide trial in the prevention of acute mountain sickness group). *Wilderness Environ Med* 2011;22:15-22.
- Burki NK, Khan SA, Hameed MA. The effects of acetazolamide on the ventilatory response to high altitude hypoxia. *Chest* 1992;101:736-41.
- Chow T, Browne V, Heilesen HL, Wallace D, Anholm J, Green SM. Ginkgo biloba and acetazolamide prophylaxis for acute mountain sickness: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;165:296-301.
- Ellsworth AJ, Larson EB, Strickland D. A randomized trial of dexamethasone and acetazolamide for acute mountain sickness prophylaxis. *Am J Med* 1987;83:1024-30.
- Ellsworth AJ, Meyer EF, Larson EB. Acetazolamide or dexamethasone use versus placebo to prevent acute mountain sickness on Mount Rainier. *West J Med* 1991;154:289-93.
- Gertsch JH, Basnyat B, Johnson EW, Onopa J, Holck PS. Randomised, double blind, placebo controlled comparison of ginkgo biloba and acetazolamide for prevention of acute mountain sickness among Himalayan trekkers: the prevention of high altitude illness trial (PHAIT). *BMJ* 2004;328:797-801.
- Gertsch JH, Lipman GS, Holck PS, Merritt A, Mulcahy A, Fisher RS, et al. Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of acetazolamide versus ibuprofen for prophylaxis against high altitude headache: the headache evaluation at altitude trial (HEAT). *Wilderness Environ Med* 2010;21:236-43.
- Greene MK, Kerr AM, McIntosh IB, Prescott RJ. Acetazolamide in prevention of acute mountain sickness: a double-blind controlled cross-over study. *BMJ* 1981;283:811-3.
- Hackett PH, Rennie D, Levine HD. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet* 1976;2:1149-55.
- Larson EB, Roach RC, Schoene RB, Hornbein TF. Acute mountain sickness and acetazolamide. Clinical efficacy and effect on ventilation. *J Am Med Assoc* 1982;248:328-32.
- Parati G, Revera M, Giuliano A, Faini A, Bilo G, Gregorini F, et al. Effects of acetazolamide on central blood pressure, peripheral blood pressure, and arterial distensibility at acute high altitude exposure. *Eur Heart J* 2012;34:759-66.
- Reinhart WH, Goerre S, Bartsch P. Acetazolamide reduces the erythropoietin response to hypoxia at high altitude in humans. *J Wilderness Med* 1994;5:312-7.
- Utz G, Schlierf G, Barth P, Linhart P, Wollenweber J. Prevention of acute mountain sickness using acetazolamide. *Munch Med Wochenschr* 1970;112:1122-4.
- Van Patot MC, Leadbetter G, Keyes LE, Maakestad KM, Olson S, Hackett PH. Prophylactic low-dose acetazolamide reduces the incidence and severity of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 2008;9:289-93.
- Zell SC, Goodman PH. Acetazolamide and dexamethasone in the prevention of acute mountain sickness. *West J Med* 1988;148:541-5.
- Murdoch D. Altitude sickness. *Clin Evid* 2007;6:1209-18.
- Murdoch D. Altitude sickness. *Clin Evid* 2010;3:1209-20.
- Seupaul RA, Welch JL, Malka ST. Pharmacologic prophylaxis for acute mountain sickness: a systematic review. *Ann Emerg Med* 2011;58:S311.
- Dumont L, Mardirosoff C, Tramer MR. Efficacy and harm of pharmacological prevention of acute mountain sickness: quantitative systematic review. *BMJ* 2000;321:267-72.
- Kayser B, Dumont L, Lysakowski C, Combescure C, Haller G, Tramer MR. Reappraisal of acetazolamide for the prevention of acute mountain sickness: a systematic review and meta-analysis. *High Alt Med Biol* 2012;13:82-92.
- Ried LD, Carter KA, Ellsworth A. Acetazolamide or dexamethasone for prevention of acute mountain sickness: a meta-analysis. *J Wilderness Med* 1994;5:34-48.
- Ritchie ND, Baggott AV, Andrew Todd WT. Acetazolamide for the Prevention of acute mountain sickness. A systematic review and meta-analysis. *J Travel Med* 2012;19:298-307.
- Low EV, Avery AJ, Gupta V, Schedlbauer A, Grocott MP. Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e6779.
- Miller NH, Hill M, Kottke T, Ockene IS. The multilevel compliance challenge: recommendations for a call to action. A statement for healthcare professionals. *Circulation* 1997;95:1085-90.

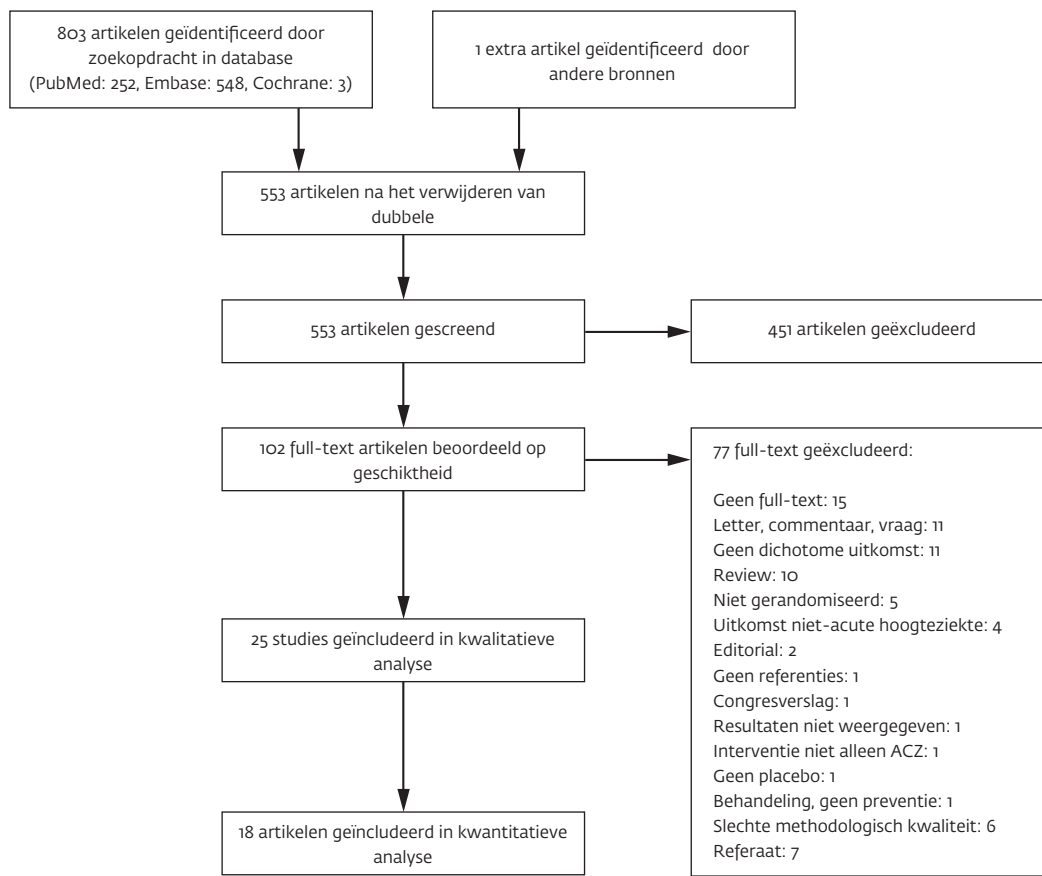
Webtabel 1 Lake Louise Score.³¹

Vragenlijst					
	0 punten	1 punt	2 punten	3 punten	
1. Hoofdpijn	Geen	Licht	Matig	Ernstig	
2. Gastro-intestinale symptomen	Geen symptomen	Verminderde eetlust, lichte misselijkheid	Matig misselijk, braken	Ernstig misselijk, hevig braken	
3. Vermoeidheid en/of zwakte	Geen	Licht	Matig	Ernstig	
4. Duizeligheid/licht in het hoofd	Geen	Licht	Matig	Ernstig	
5. Slaapproblemen	Net als normaal	Minder goed dan normaal	Slecht, vaak wakker geworden	Helemaal niet geslapen	
Klinische verschijnselen					
	0 punten	1 punt	2 punten	3 punten	4 punten
6. Mentale toestand	Geen verandering	Sloom/afwezig	Desoriëntatie/verwardheid	Verminderd bewustzijn	Coma
7. Ataxie (enkel-teenlopen)	Geen ataxie	Moet corrigeren	Stapt van de lijn	Valt	Kan niet staan
8. Perifeer oedeem	Geen	Op 1 locatie	Op \geq 2 locaties		

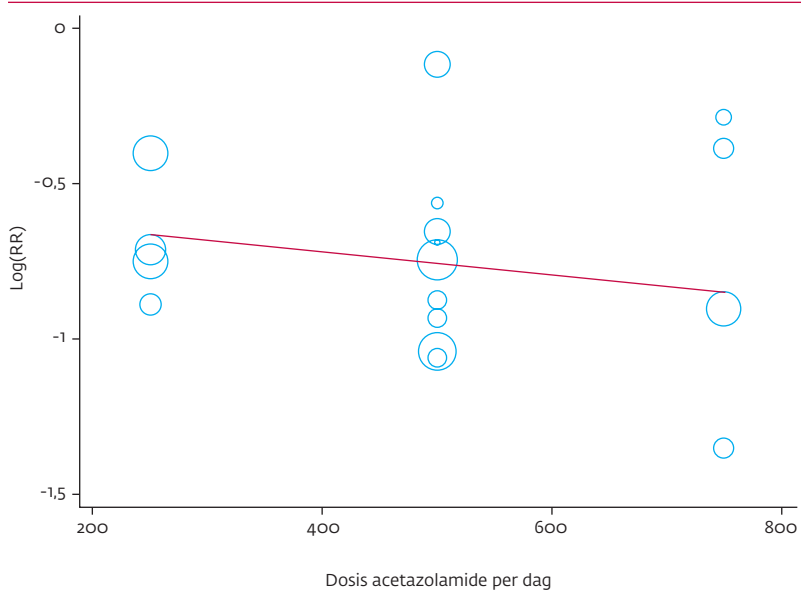
Diagnose van acute hoogteziekte: (1) een toename in hoogte in de afgelopen 4 dagen en (2) aanwezigheid van hoofdpijn. Plus (3) aanwezigheid van ten minste een ander symptoom en (4) een totaalscore van 3 punten of meer. Totaalscore: 3 tot 5 punten is milde acute hoogteziekte, 6 of meer punten is ernstige hoogteziekte. De totaalscore is exclusief de klinische verschijnselen.

Diagnose van hoogtehersenoedeem: (1) aanwezigheid van een verandering in mentale toestand of ataxie in een persoon met acute hoogteziekte of (2) de aanwezigheid van verandering in mentale toestand en ataxie in een persoon zonder acute hoogteziekte.

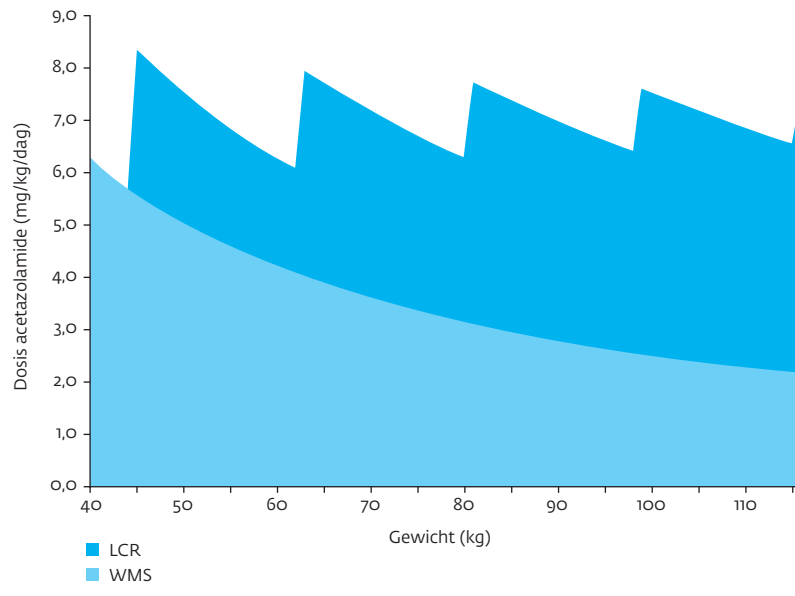
Webfiguur 1 Flowchart van de zoekopdracht



Webfiguur 2 Metaregressie: risico op acute hoogzeikete op basis van dagelijkse acetazolamidedosering



Webfiguur 3 Geadviseerde dosis acetazolamide ter preventie van acute hoogzeikete in mg/kg/dag (internationale en Nederlandse richtlijn).^{4,5}



Webtabel 2 Onderzoekskwaliteit bepaald aan de hand van het Jadad-scoresysteem

Onderzoek	Randomisering	Blinding	Onderzoeksuitval	Kwaliteit R/B/U
Basnyat 2003	Random allocation, with each container taken out and assigned to the next person before that person was identified. Randomization code was drawn up by a neutral party.	Double-blind, placebo-controlled. Study capsules were visually indistinguishable, and neither study administrators nor participants knew the identity of any of the study capsules.	42 lost to follow-up; they were spread almost evenly between the treatment and placebo groups.	2/2/1
Basnyat 2006	Random treatment group assignment codes were prepared by Deurali-Janata Pharmaceuticals and placed in sealed opaque envelopes unavailable to the study administrators.	Double-blind, placebo-controlled. The placebo substance was visually identical to the ACZ, and both placebo and drug were packed in identical capsules.	Eighteen (12%) were lost to follow-up. Those lost to follow-up had similar demographic characteristics.	2/2/1
Basnyat 2008	Computer generated randomization of commercial pharmaceutical grade acetazolamide and placebo were carried out by Deurali Janata Pharmaceuticals.	Double-blind, placebo-controlled trial. Participants received either ACZ 250 mg BID or visually identical appearing placebo tablets BID.	25 participants dropped out or disqualified for stopping study drugs or taking non-study ACZ.	2/2/1
Basnyat 2011	Randomization of spironolone, ACZ and placebo was conducted by Deurali-Janata Pharmaceuticals.	Double-blind, placebo-controlled trial. Visually identical spironolone 50 mg BID, ACZ 250 mg BID, or placebo BID.	35 lost to follow-up and 25 broke protocol.	2/2/1
Burki 1992	The subjects were randomly divided into two groups.	Double-blind, placebo-controlled trial.	Subject 2 had to be excluded due to severe AMS.	1/1/1
Chow 2005	We developed a randomization sequence by drawing cards out of a hat, using 25 labeled cards for each group. Randomization for this sequence was achieved by passing out study drug packages in numerical order.	Double-blind fashion. Study medications were prepared as identical-appearing capsules by our hospital pharmacy, placed in identical-appearing packages with enclosed administration instructions, and affixed with serial study numbers.	10 subjects withdrew before ascent and 1 descended after ascent, accompanying a subject who developed HACE.	2/2/0
Ellsworth 1987	Randomized using a random number table.	Double blind, placebo controlled. Identical appearing capsules.	Subjects failed to reach the summit: 3 taking placebo (AMS), 1 taking ACZ (fatigue, did not have AMS), 1 taking dexamethasone (AMS).	2/2/1
Ellsworth 1991	Using a random numbers table. The order of active drug or placebo administration was assigned randomly as well.	Double blind, placebo-controlled. The drugs were packaged in identical appearing pink capsules by Pharmaceutical Services, University of Washington.	No withdrawals, but not mentioned.	2/2/0
Gertsch 2004	Randomisation code was computer generated by Deurali-Janata Pharmaceuticals.	Double blinded, placebo controlled.	127 lost to follow-up.	2/1/1
Gertsch 2010	Study medications were randomized via computer generated code. Participants were sequentially enrolled.	Double blinded, placebo controlled. Visually identical capsules by Deurali-Janata Pharmaceuticals.	78 lost to follow-up.	2/2/1
Greene 1981	Participants were paired for age, sex, and likely activities, and each member of each pair was allocated at random. An error in allocation of capsules led to the re-arrangement of two pairs.	Double-blind. Identically presented placebo.	No one left the expedition.	1/2/1
Hackett 1976	Tablets were packaged into small plastic bags and selected at random.	Double blind, placebo. Plastic bags were coded for later identification. Neither the subject nor the investigator knew which being given.	126 turned back (headache, dizziness, and shortness of breath). 278 completed the questionnaire.	1/2/1
Larson 1982	Using a random number table.	Double-blind, placebo. Packets containing tablets and data collection forms were prepared by persons not directly involved with the study.	5 subjects (2 ACZ and 3 placebo) did not leave base camp (excessive fatigue or inadequate clothing).	2/2/1
Parati 2012	Randomized	Double-blind, placebo controlled	Three subjects were not included in the analysis because of their need to be treated with dexamethasone for acute mountain sickness symptoms (two subjects on PL and one subject on AC). One subject in the AC group did not ascend to the high altitude shelter for personal reasons and another subject from the same group was not compliant with the prescribed treatment. Thus, data analysis was performed from 19 subjects on AC and 20 subjects on PL.	1/1/1
Reinhart 1994	Randomized	Double-blind, placebo controlled	A female receiving ACZ dropped out; because of dyspnea, tachypnea, and tachyarrhythmia.	1/1/1
Utz 1970	Randomisierung mit Hilfe von Zufallszahlen, Geigy-Tabellen	Doppelblind. Die Zuteilung von ACZ und placebo war für die Dauer des Hohenaufenthaltes weder den Probanden noch dem Untersucher bekannt.	No withdrawals, but not mentioned.	2/2/0
Van Patot 2008	Subjects were matched by age, gender, height, and weight and randomized using a random-number assignment program.	Double-blind, placebo controlled. The placebo capsules did not differ in appearance from the ACZ capsules.	No withdrawals, but not mentioned.	2/2/0
Zell 1988	Participants were randomly assigned.	Double-blind. Each subject received two vials of unmarked medications.	No withdrawals, but not mentioned.	1/2/0

Afkortingen: ACZ = acetazolamide, AMS = acute mountain sickness (acute hoogteziekte), R/B/U = randomisering/blinding/onderzoeksuitval.