

28. Bosch U, Schreiber T, Krettek C. Reduction and fixation of displaced intracapsular fractures of the proximal femur. *Clin Orthop Relat Res* 2002;399:59-71.
29. Levi N, Kofoed H. Fracture of the femoral neck: identification of the optimal screw position by migration ratio. *Injury* 1993;24:393-6.
30. Kyle RF, Cabanela ME, Russell TA et al. Fractures of the proximal part of the femur. *Instr Course Lect* 1995;44:227-53.
31. Lu-Yao GL, Keller RB, Littenberg B et al. Outcomes after displaced fractures of the femoral neck. A meta-analysis of one hundred and six published reports. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76-A:15-25.
32. Masson M, Parker MJ, Fleischer S. Internal fixation versus arthroplasty for intracapsular proximal femoral fractures in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No: CD001708. DOI: 10.1002/14651858.
33. Parker MJ, Khan RJ, Crawford J et al. Hemiarthroplasty versus internal fixation for displaced intracapsular hip fractures in the elderly. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84-B:1150-5.
34. Tidermark J, Ponzer S, Svensson O et al. Internal fixation compared with total hip replacement for displaced femoral neck fractures in the elderly. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85-B:380-8.
35. Baumgaertner MR, Solberg BD. Awareness of tip-apex distance reduces failure of fixation of trochanteric fractures of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79-B:969-71.
36. Moroni A, Faldini C, Pegreff F et al. HA-coated screws decrease the incidence of fixation failure in osteoporotic trochanteric fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2004;425:87-92.
37. Moroni A, Faldini C, Pegreff F et al. Dynamic hip screw compared with external fixation for treatment of osteoporotic pertrochanteric fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87-A:753-759.
38. Kosygan KP, Mohan R, Newman RJ. The Gotfried percutaneous compression plate compared with the conventional classic hip screw for the fixation of intertrochanteric fractures of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84-B:19-22.
39. Parker MJ, Handoll HHG. Intramedullary nails for extracapsular hip fractures in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD004961. DOI: 10.1002/14651858.
40. Parker MJ, Pryor GA, Myles JW. The value of a special surgical team in preventing complications in the treatment of hip fractures. *Int Orthop* 1994;18:184-8.

Behandling af alkoholabstinenssymptomer med benzodiazepiner

Overlæge Jakob Ulrichsen

Amtssygehuset i Gentofte, Psykiatrisk Center

Hos alkoholafhængige personer kan der ved pludseligt ophør eller reduktion i alkoholindtaget udvikles en abstinensreaktion med varierende grader af fysiske symptomer i form af tremor, svedtendens, puls- og blodtrykstigning, indre uro, motorisk uro, søvnforstyrrelser, kvalme, opkastning og temperaturstigning. I svære tilfælde kan der forekomme abstinenskrampe og delirium tremens. Sidstnævnte, som er karakteriseret ved hallucinationer, vrangforestillinger, desorientering og bevidsthedsplumring er en livsfarlig psykotisk tilstand, der ubehandlet har en mortalitet på 15% [1]. Der er således god grund til systematisk at undersøge evidensen for forskellige farmakas effekt og bivirkninger ved fysiske, konvulsive og delirøse abstinenssymptomer. I en tidligere meta-analyse blev benzodiazepiner fundet at være effektive til behandling af alkoholabstinenssymptomer, samtidig med at denne stofgruppe havde en større sikkerhedsmargen og lavere misbrugspotentiale end andre præparater taget under et [2]. I den aktuelle Cochrane-analyse tages der udgangspunkt i denne konklusion, og den er udført med henblik på at opdatere vores empiriske viden om at benytte benzodiazepiner i alkoholabstinensbehandlingen.

Cochrane-analysen, som her er angivet i en forkortet udgave, bygger på randomiserede og kontrollerede studier, hvori effekten på alkoholabstinenssymptomer af et eller flere benzo-

diazepiner blev undersøgt. Der blev fundet 57 studier, der opfyldte disse kriterier, med i alt 4.051 forsøgspersoner. I forhold til placebo var benzodiazepiner signifikant bedre til forebyggelse af abstinenskrampe. Behandling med benzodiazepiner var også mere effektivt ved fysiske abstinenssymptomer, men forskellen blev ikke fundet statistisk signifikant. Sammenligning mellem effekten af benzodiazepiner og andre farmaka taget under et viste ingen signifikante forskelle på fysiske abstinenssymptomer, delirium tremens eller på evnen til at forebygge abstinenskrampe. Underinddeling af gruppen af andre stoffer i antikonvulsiva (barbiturater, carbamazepin og valproat) og nonantikonvulsiva viste, at både ved fysiske abstinenssymptomer, abstinenskrampe og delirium tremens var de antikonvulsive præparater bedre end benzodiazepiner, som igen var bedre end resten af gruppen af andre stoffer, men de nævnte forskelle blev ikke fundet statistisk signifikante.

I de førnævnte studier, hvor benzodiazepiner blev sammenlignet med placebo, kunne der blandt 480 forsøgspersoner hverken påvises dødsfald eller alvorlige livstruende bivirkninger. I studierne, hvor benzodiazepiner blev sammenlignet med andre stoffer, blev der ikke fundet signifikante forskelle, hvad angår livstruende bivirkninger (hyppighed ikke opgivet), mens der ud af 901 patienter, der blev behandlet med benzodiazepiner, og 1.275 patienter, der blev behandlet med andre stoffer, var henholdsvis to og fem, der døde. Der blev ikke foretaget statistisk analyse af disse mortalitetsdata.

Cochrane-analysen udmærker sig ved et stort antal af studier, og ved at man kun har inkluderet randomiserede

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

kontrollerede forsøg, men desværre er der en række faktorer, som svækker validiteten og den kliniske anvendelighed af resultaterne. Forfatterne påpeger, at det i de fleste studier var svært at gennemskue, hvordan forsøgsdeltagerne var blevet randomiseret, ligesom det snarere var reglen end undtagelsen, at de, der havde somatiske komplikationer, blev ekskluderet. I mange tilfælde var det uklart, om behandlingen foregik ambulantly eller under indlæggelse, og der var stor forskel i effektmål. Abstinensskalaer var af forskellig type og kvalitet og blev i flere studier slet ikke anvendt. Desuden blev behandlingseffekten vurderet til forskellige tider i behandlingsforløbet – hvilket er uheldigt, da abstinensreaktionen ubehandlet typisk klinger af efter en uge. Endelig fandt forfatterne uens medicindosering og behandlingsvarighed studierne imellem. Alle disse forhold bevirkede, at det stort set var umuligt at foretage en kvantitativ analyse af forsøgsresultaterne, og at den kvalitative vurdering blev vag.

Alt i alt konkluderer forfatterne, at benzodiazepiner i forhold til placebo er effektive ved abstinenssymptomer – specielt ved abstinenskrampe, mens det ikke er muligt at drage klare konklusioner, hvad angår effekt og sikkerhed over for andre præparater. De efterlyser nye forsøg med mange forsøgspersoner, hvor der fokuseres på få klinisk vigtige variable såsom sværhedsgraden af abstinensreaktionen – målt på den samme skala – hyppighed af krampe og delirium tremens, bivirkningsprofil og mortalitet.

I Danmark har der i over 100 år været tradition for at bruge barbiturater til at behandle delirium tremens. I modsætning til i dag, hvor delirium tremens ikke forekommer så hyppigt, bl.a. fordi vi hurtigere sætter ind med abstinensbehandling, fyldte patienter med delirium tremens meget på de psykiatriske afdelinger for ca. 100 år siden, og indførelse af barbiturater blev betragtet som et væsentligt fremskridt i behandlingen [3]. Inden for psykiatrien har man på de fleste afdelinger holdt fast ved barbituraterne ved alkoholabstinensbehandling, hvor phenobarbital i dag er det foretrukne præparat, da det kan gives intravenøst, og da det synes at være lige så effektivt som barbital [4]. På de fleste alkoholambulatorier og somatiske afdelinger har benzodiazepiner gradvist afløst behandling med barbiturater, formentlig pga. et mere fordelagtigt terapeutisk indeks og mulighed for at benytte en benzodiazepinantagonist – flumazenil – ved forgiftning. Den aktuelle Cochrane-analyse giver ikke nogen direkte anledning til, at vi i Danmark bør ensrette abstinensbehandlingen til fordel for enten benzodiazepiner eller barbiturater. Cochrane-analysen viste generelt lav mortalitet, ligesom der ikke var forskel mellem benzodiazepiner og de andre præparater mht. udvikling af svære og livstruende bivirkninger. Dette kunne umiddelbart pege på, at argumentet om, at benzodiazepiner er sikrere end andre præparater, er blevet svækket, men her skal man tænke på, at man i de fleste studier ekskluderede de patienter, som havde svære somatiske problemer, hvorfor der kan være tale om en selektionsbias. Hvad

angår behandlingen af og forebyggelsen af de svære abstinenssymptomer – abstinenskrampe og delirium tremens – viser Cochrane-analysen en tendens til, at antikonvulsiva er bedre end benzodiazepiner ved disse tilstande, men også her kan der være tale om selektionsbias, da patienter med disse svære abstinenssymptomer ofte blev ekskluderet. Desuden er det værd at bemærke, at der blandt de 57 inkluderede studier kun var et, hvori der blev brugt barbiturater. Dette studie er dansk og udmærker sig ved, at man ikke ekskluderede patienter med somatisk sygdom, og at alle havde svære abstinenssymptomer. Halvdelen havde kraftig tremor og stor svedtendens, mens resten var prædelirøse med hallucinationer eller havde fået fuldt delirium. Undersøgelsen viste, at barbital havde en signifikant bedre effekt ved delirium tremens end diazepam, mens der ikke var nogen forskel mellem disse præparaters effekt ved de rene fysiske abstinenssymptomer. Ingen patienter fra de to grupper fik væsentlige forgiftningssymptomer [5]. Om end resultaterne af undersøgelsen støtter brugen af barbiturater ved delirium tremens og derved, at man inden for psykiatrien benytter denne stofgruppe, kan man ikke direkte overføre resultaterne til den patientpopulation, som ses inden for somatikken og i de danske alkoholambulatorier. Desuden kan man kritisere studiet for, at metoden, hvorved patienterne blev randomiseret, og kriterierne for, hvornår behandlingen af delirium tremens blev betragtet som tilfredsstillende, er dårligt beskrevet, ligesom det naturligvis er tilfredsstillende, at der kun er et studie, hvori man sammenligner barbiturater med benzodiazepiner.

Alkoholabstinenssymptomer udvikles først efter længere tids misbrug. Efter nogle år ses milde fysiske symptomer, som med årene tiltager i sværhedsgrad, mens abstinenskrampe og delirium tremens først optræder efter 10-15 års alkoholmisbrug, og kun hos ca. 15% af populationen [6]. Forfatterne postulerede, at der var tale om et *kindling*-fænomen [6]. Ved elektrisk *kindling* får forsøgsdyr af alle arter epileptisk adfærd af stigende sværhedsgrad, når de udsættes for gentagne svage lokale cerebrale stimuli, som i sig selv er subliminale og ikke initialt fremkalder adfærdsændringer [7]. Ifølge *kindling*-hypotesen ved alkoholabstinens fører gentagne perioder med milde abstinenssymptomer (tømmermænd) til, at sværhedsgraden af de efterfølgende abstinensfaser gradvist øges med først fysiske og senere konvulsive og delirøse abstinenssymptomer til følge – en form for sensibilisering af hjernen. Denne

Faktaboks

Benzodiazepiner er bedre end placebo

Der er ingen sikker forskel mellem benzodiazepiner og andre stoffer

Store metodeproblemer begrænser analysens validitet

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

kindling-teori er blevet bekræftet ved kliniske og ikke mindst dyreeksperimentielle undersøgelser [8]. Da både diazepam og phenobarbital kan forebygge abstinens-*kindling* hos rotter, synes vi, hvad det angår, at være på sikker grund i Danmark, men til gengæld er der grund til at sætte spørgsmålstegn ved den holdning, man ofte møder, at man først skal påbegynde behandling, når der er udviklet tydelige abstinenssymptomer, da abstinens-*kindling* forekommer helt tidligt i abstinensfasen, hvor alkohol endnu ikke er metaboliseret [9]. Fra et *kindling*-synspunkt bør vi derfor tilstræbe, at alkoholikere kan komme i abstinensbehandling så hurtigt som muligt, og ideelt bør de indlægges, mens de forsat er beruset, ligesom behandlingen skal være aggressiv og tilstræbe, at symptomerne hurtigt re-

duceres. På samme vis bør vi i vores fremtidige forskning tage højde for *kindling*-teorien ved alkoholabstinens. Jeg er helt enig med Cochrane-analysens forfattere i, at effektvariable bør være sværhedsgraden af abstinensreaktionen, hyppighed af kramper og delirium tremens, bivirkningsprofil og mortalitet, men vi bør også kigge på de fysiske abstinenssymptomer som funktion af tiden og tilstræbe, at arealet under den fremkomne kurve minimeres.

Få lande er – om nogle – så hårdt ramt af alkoholmisbrug som Danmark, idet vores store alkoholindtag skønnes at koste samfundet 10 mia. kr. om året [10]. Der er derfor al mulig grund til, at vi i Danmark styrker alkoholforskningen. I den aktuelle Cochrane-analyse peges der på vigtigheden af store

Abstract

Benzodiazepines for alcohol withdrawal

C Ntais, E Pakos, P Kyzas, JPA Ioannidis

This record should be cited as: Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JPA. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD005063. DOI: 10.1002/14651858.CD005063.pub2.

A substantive amendment to this systematic review was last made on 19 May 2005. Cochrane reviews are regularly checked and updated if necessary.

Background

Alcohol withdrawal syndrome is a cluster of symptoms that occurs in alcohol-dependent people after cessation or reduction in alcohol use. This systematic review focuses on the evidence of benzodiazepines' use in the treatment of alcohol withdrawal symptoms.

Objectives

To evaluate the effectiveness and safety of benzodiazepines in the treatment of alcohol withdrawal.

Search strategy

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (*The Cochrane Library* Issue 4, 2004), MEDLINE (1966 to October 2004) and EU-PSI PSI-Tri database with no language and publication restrictions. We also screened references of retrieved articles.

Selection criteria

All randomized controlled trials examining the effectiveness and safety of a benzodiazepine in comparison with a placebo or other pharmacological intervention or other benzodiazepine were considered.

Data collection and analysis

Two reviewers independently assessed trial quality and extracted data.

Main results

Fifty-seven trials, with a total of 4051 people were included. Despite the considerable number of randomized controlled trials, there was a very large variety of outcomes and of different rating scales and relatively limited quantitative synthesis of data was feasible. Benzodiazepines offered a large benefit against alcohol withdrawal seizures compared to placebo (relative risk (RR) 0.16; 95% confidence interval (CI) 0.04 to 0.69; $p = 0.01$). Benzodiazepines had similar success rates as other drugs (RR 1.00; 95% CI 0.83 to 1.21) or anticonvulsants in particular (RR 0.88; 95% CI 0.60 to 1.30) and offered a significant benefit for seizure control against non-anticonvulsants (RR 0.23; 95% CI 0.07 to 0.75; $p = 0.02$), but not against anticonvulsants (RR 1.99; 95% CI 0.46 to 8.65). Changes in Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-Ar) scores at the end of treatment were similar with benzodiazepines versus other drugs, although some small studies showed isolated significant differences for other, less commonly, used scales. Data on other comparisons were very limited, thus making quantitative synthesis for various outcomes not very informative.

Authors' conclusions

Benzodiazepines are effective against alcohol withdrawal symptoms, in particular seizures, when compared to placebo. It is not possible to draw definite conclusions about the relative effectiveness and safety of benzodiazepines against other drugs in alcohol withdrawal, because of the large heterogeneity of the trials both in interventions and assessment of outcomes but the available data do not show prominent differences between benzodiazepines and other drugs in success rates.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

undersøgelser med standardiserede målemetoder. Skal vi imødekomme dette, må vi dels centralisere alkoholabstinenbehandlingen på sygehuse, dels arbejde for et tæt forskningssamarbejde mellem de somatiske og de psykiatriske afdelinger og mellem de enkelte sygehuse. Da alkoholabstinnenssymptomer ofte er første anledning til, at alkoholikeren søger hjælp hos professionelle, bør vi ligeledes tilstræbe en væsentlig bedre integrering mellem behandling af alkoholabstinnensyndromet og den egentlige alkoholistbehandling, hvor målet i tilfældet af alkoholabstinnenssymptomer altid må være total og livslang afholdenhed.

Korrespondance: Jakob Ulrichsen, Psykiatrisk Center Gentofte, DK-2900 Hellerup. E-mail: jakob.ulrichsen@mail.dk eller jaul@gentoftehosp.kbhamt.dk

Antaget: 16. marts 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Victor M, Adams RD. The effect of alcohol on the nervous system. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1953;32:526-73.
2. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. JAMA 1997;278:144-51.
3. Møller F. Veronalbehandling af Delirium tremens. Ugeskr Læger 1909;71: 1253-9.
4. Hasselbalch E, Timm S, Nordentoft M et al. Delirium tremens and physical alcohol withdrawal: a double-blind comparison of phenobarbital and barbitur treatment. Nord J Psychiatry 1994;48:121-30.
5. Kramp P, Rafaelsen OJ. Delirium tremens: a double-blind comparison of diazepam and barbitur treatment. Acta Psychiatr Scand 1978;58:174-90.
6. Ballenger JC, Post RM. Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. Br J Psychiatry 1978;133:1-14.
7. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. Exp Neurol 1969;25:295-330.
8. Ulrichsen J. Alkoholabstinen og kindling [disp]. København: Københavns Universitet, 2000.
9. Ulrichsen J, Bech B, Allerup P et al. Diazepam prevents progression of kindled alcohol withdrawal behaviour. Psychopharmacology (Berl) 1995;121: 451-60.
10. Sundhedsstyrelsen. De samfundsmæssige konsekvenser af alkoholforbrug. København: Sundhedsstyrelsen, 1999.

Behandling af reumatoid arthritis med adalimumab

Resultater fra et Cochrane-review

Læge Susanne Juhl Pedersen, overlæge Merete Lund Hetland & professor Mikkel Østergaard

Amtssygehuset i Herlev,
Medicinsk Reumatologisk Geriatrisk Afdeling, og
H:S Hvidovre Hospital, Reumatologisk Afdeling

Reumatoid arthritis (RA) er en kronisk inflammatorisk ledsygdom af ukendt ætiologi. Sygdommen er karakteriseret ved symmetrisk affektion af de perifere led og involverer oftest hændernes og føddernes små led. De fleste patienter har et kronisk fluktuerende forløb, der trods behandling ofte kompliceres af brusk- og knogledstruktion med irreversible sekundære deformiteter og nedsat funktionsniveau til følge.

Formålet med behandlingen af RA er at kontrollere inflammationen og minimere ledstruktionen. Grundstenen i behandlingen er de langsomtvirkende antireumatiske stoffer (*disease modifying antirheumatic drugs* (DMARD)) herunder f.eks. methotrexat i mono- eller kombinationsterapi, der hos flertallet af patienterne reducerer eller hindrer såvel klinisk som radiologisk progression af sygdommen. Behandlingen kan evt. suppleres med svagere virkende analgetika, nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) og/eller glukokortikoid. Ved utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger

ved DMARD-terapi iværksættes der ofte biologisk behandling [1]. De biologiske præparater omfatter i dag tre inhibitorer (infliximab, etanercept og adalimumab) af tumornekrosefaktor alfa (TNF- α) samt en interleukin-1-receptorantagonist (anakinra).

Adalimumab er et rekombinant, monoklonalt humant, immunglobulin G (IgG) antistof, der specifikt er rettet imod det humane cytokin TNF- α . Antistoffet har høj affinitet over for såvel det frie som det membranbundne TNF- α , der bl.a. spiller en central rolle i det inflammatoriske respons. Adalimumab markedsføres til subkutan injektion i doseringer 40 mg hver anden uge.

Cochrane-analysen

Formålet med Cochrane-analysen var at undersøge effekten ved behandling med adalimumab i kombination med methotrexat (eller andre DMARD) sammenlignet med methotrexat (eller andre DMARD) som monoterapi og effekten ved behandling med adalimumab i monoterapi sammenlignet med placebo ved RA. Desuden skulle sikkerheden ved brug af adalimumab med og uden samtidig DMARD vurderes. Analysen omfattede randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser og kontrollerede, kliniske undersøgelser.

Ved litteratursøgningen blev der fundet 16 potentielle referencer. Heraf blev de ti ekskluderet pga. manglende