



Antidepressiva vijf jaar later: nu ook de werkzaamheid in vraag?

Vijf jaar geleden stonden we midden in de doorbraakfase van de SSRI's. Voor de verbruikcijfers is dit nog altijd zo, maar doorstaat deze trend de toets van EBM?

Er heeft een merkwaardige evolutie plaatsgehad voor de indicatie van SSRI's bij kinderen en adolescenten. Nadat eerst werd beweerd dat antidepressiva bij majeure depressie werkzaam en aangewezen zijn, wordt nu zelfs gesteld dat ze enkel door een kinderpsychiater mogen worden voorgeschreven. De werkzaamheid is voor de meeste antidepressiva bij kinderen en adolescenten niet onderbouwd en de kans op suïcide blijkt verhoogd¹⁻³. Dit had men oorspronkelijk verzwegen⁴.

Voor de indicatie bij volwassenen zijn er na vijf jaar wel enige punten van consensus. Ook hier blijft het moeilijk om objectief te oordelen, omdat de meeste studies door de firma zelf zijn uitgevoerd, hetgeen aanleiding kan geven tot publicatiebias⁵. Men blijft het eens over het feit dat SSRI's en TCA's even werkzaam zouden zijn. Ongewenste effecten worden in de twee groepen even frequent gezien, maar zijn van een andere aard⁶⁻⁷. De meest verrassende evolutie betreft het suïcidegevaar. Daar waar men vroeger stelde dat SSRI's moesten worden voorgeschreven om het gevaar van suïcide te verminderen, zijn er nu goede redenen om aan te nemen dat SSRI's juist een verhoogd suïcidegevaar induceren⁸. Er zijn onvoldoende studies die dit onderzoeken bij TCA's, maar voorzichtigheidshalve wordt aangenomen dat ook bij TCA's het risico verhoogd is. Kortom, reden te meer om voorzichtig om te springen met deze farmaca, zeker indien er een gevaar van suïciditeit bestaat.

De meest fundamentele kritiek op de werkzaamheid van antidepressiva kwam van onderzoekers die bij het 'National Institute of Clinical Excellence' (NICE, Verenigd Koninkrijk) werkten, maar daar een minderheidsstandpunt innamen⁹. Zij publiceerden een goed onderbouwde ana-

lyse in de BMJ waarin zij stelden dat bijna alle studies over werkzaamheid steunen op uitkomsten gescoord op de Hamiltonschaal. Het gemiddelde verschil tussen antidepressiva en placebo is 1,7 op een maximum van 52 punten: dit is klinisch niet relevant. Daarbij gaan zes van de te scoren punten over slaapstoornissen, hetgeen bij sederende antidepressiva de doorslag kan geven. Slaapstoornissen wijzen echter niet noodzakelijk op een depressie. De auteurs wijzen erop dat de studies niet altijd succesvol geblindeerd zijn, want veel patiënten herkennen de ongewenste effecten van antidepressiva. De verschillende studies zijn ook nogal heterogeen: tot 50% van de placebogecontroleerde studies zouden negatief uitvallen¹⁰. Publicatiebias speelt eveneens een rol, want tot voor kort verdwenen negatieve studies nog in de schuif⁵. Ten slotte citeren zij enkele prospectieve studies, die tonen dat personen die met antidepressiva werden behandeld een slechtere prognose hadden dan personen die zonder medicatie werden geholpen. Antidepressiva hebben volgens hen geen klinisch relevant voordeel, maar zeker heel wat (soms ernstige) ongewenste neveneffecten. Om al deze redenen besluiten zij dat de plaats van antidepressiva bij depressie dient herbekeken te worden en pleiten zij ervoor om de guidelines te herzien.

Deze stelling is een uitdaging voor verder onderzoek in dit domein. Eens te meer blijkt dat we voor een zo frequente en ernstige aandoening een tekort hebben aan goede, onafhankelijke studies, ook op lange termijn, die tonen welke subpopulatie baat kan hebben bij antidepressiva. Dit knaagt misschien aan één van onze zekerheden, maar de eerbied voor EBM verplicht ons om hierover verder te rapporteren. Het is cruciaal voor artsen in het veld en voor auteurs van aanbevelingen en consensusstukken over de aanpak bij depressie. Minerva houdt u op de hoogte.

M. De Meyere,
in naam van de redactie

Literatuur

1. De Meyere M. Sertraline bij kinderen en jongeren met een majeure depressie? *Minerva* 2004;3(2):20-1.
2. National Institute of Clinical Excellence. NICE-guideline: Depression in children and young people. <http://www.nice.org.uk/pdf/CG028NICEguideline.pdf>
3. Gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten met depressie: stand van zaken. *Folia Pharmacotheapeutica* 2004;31:100-3. <http://www.bcfi.be/Folia/index.cfm?FoliaWelk=F31N12B&keyword=antidepressiva>
4. Depressing research. *Lancet* 2004;363:1335.
5. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.
6. Butler R, Carney S, Cipriani A, et al. Depressive disorders. *Clin Evid* 2005;13:1238-76.
7. Prodigy Guidance: Depression <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Depression>
8. Pieters G. SSRI's en suïcide. *Minerva* 2006;5(1):2-5.
9. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005;331:155-7.
10. Antidepressiva: Lebensgefährliche Placebos? *ArzneiTelegramm* 2005;36:45-7.

SSRI's en suicide

Duiding: G. Pieters

SSRI's worden beschouwd als effectief en veilig voor de behandeling van tal van aandoeningen. Sinds 1990 bestaat er echter ongerustheid over een mogelijke associatie van SSRI's met suicidaliteit. Intussen werd een dergelijk verband aangetoond in een systematische review van placebogecontroleerde RCT's bij kinderen¹. RCT's en systematische reviews bij volwassenen komen tot tegenstrijdige besluiten en kampen met een tekort aan statistische power of andere methodologische tekortkomingen. Twee recente meta-analyses over suiciderisico bij volwassenen worden hieronder geëvalueerd.



Fergusson D, Doucette S, Glass KC, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330:396-402.

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is er een verband tussen het gebruik van SSRI's en suicidepogingen?

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

Medline (tot 2003), Cochrane Collaboration Register of Controlled Trials (tot 2004) en referentielijsten van drie systematische reviews

Geselecteerde studies

Alle gerandomiseerde klinische studies die een SSRI vergeleken met placebo of een actief controleproduct (niet-SSRI) voor om het even welke aandoening, werden geselecteerd. Abstracts, **crossover studies** en studies met een follow-up van minder dan een week werden uitgesloten. In totaal werden 702 studies geïncludeerd, waarvan 411 SSRI's vergeleken met placebo, 220 met TCA's en 159 met andere behandelingen. Van de studies includeerde 62,3% minder dan honderd patiënten, slechts 7% had een follow-up langer dan zes maanden en van de 493 studies die studie-uitval rapporteren, had 46% een uitval van 25%.

Bestudeerde populatie

In 59% van de studies bestudeerde men patiënten met een andere diagnose dan majeure depressie, in 68% van de studies was meer dan de helft vrouw en in 91% was de gemiddelde leeftijd van de deelnemers jonger dan 60 jaar.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het optreden van fatale en niet-fatale suicidepogingen. Voor deze uitkomst vergeleek men SSRI's versus placebo, versus TCA's en versus andere actieve farmaca in drie afzonderlijke meta-analyses. Men berekende odds ratio's (OR) met het fixed-effectsmodel.

Resultaten

Van 36 445 patiënten had men uit 345 studies gegevens over het aantal zelfmoordpogingen. In totaal waren er 143 pogingen. Patiënten behandeld met SSRI's hadden een significant verhoogde kans op suicidepogingen vergeleken met patiënten die placebo namen: OR 2,28 (95% BI 1,14 tot 4,55) met een NNH van 648. Tussen beide groepen was er geen verschil in het aantal fatale suicidepogingen (OR 0,95; 95% BI 0,24 tot 3,78). In vergelijking met andere behandelingen (niet-TCA's) was er met SSRI's een verhoogd risico van zelfmoordpogingen (OR 1,94; 95% BI 1,06 tot 3,57; NNH 239). Voor fatale suicidepogingen was er geen verschil tussen beide groepen (OR 0,59; 95% BI 0,16 tot 2,24). Wanneer SSRI's werden vergeleken met TCA's werd geen verschil in aantal suicidepogingen vastgesteld (OR 0,88; 95% BI 0,54 tot 1,42). Er was wel een verschil voor het aantal fatale suicidepogingen (OR 7,27; 95% BI 1,26 tot 42,03) [*In BMJ van 19 maart 2005 verscheen een correctie van deze cijfers (verschil tussen SSRI en TCA voor suicide): OR 1,08; BI 95% 0,28 tot 4,09*].

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze systematische review een verband toont tussen het gebruik van SSRI's en zelfmoordpogingen. De gepubliceerde studies hebben echter belangrijke methodologische tekortkomingen. Een betere registratie van alle uitkomsten zou een correctere schatting van het zelfmoordrisico mogelijk maken.

Financiering

Canadian Institutes of Health Research

Belangenvermenging

Eén auteur (D. Healy) vermeldt dat hij als consultant banden heeft met een groot aantal firma's die SSRI's produceren en dat hij fungeerde als expert voor de aanklager in acht rechtszaken rond SSRI's.

Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ* 2005;330:385-90.

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is er een verband tussen het gebruik van SSRI's en een verhoogd risico op suïcide, suïcidale gedachten en zelfverwonding bij volwassenen?

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

Uitgangspunt was de review van de Britse farmaceutische inspectie (MHRA) over de veiligheid van SSRI's bij volwassenen. Dit document brengt de studieresultaten van SSRI's samen, die door de farmaceutische bedrijven werden vrijgegeven.

Geselecteerde studies

Alle gerandomiseerde klinische studies die een SSRI vergeleken met placebo voor om het even welke aandoening, werden geïncludeerd. In totaal waren er gegevens uit 477 RCT's.

Bestudeerde populatie

Meer dan veertigduizend patiënten zijn geïncludeerd; individuele patiëntgegevens zijn niet gerapporteerd.

Uitkomstmeting

De uitkomstmaten waren: zelfmoord, zelfmoordgedachten en zelfverwonding. Voor de analyse gebruikte men het random-effectsmodel.

Resultaten

In totaal werden zestien zelfmoorden, 172 episodes van zelfverwonding en 177 episodes met suïcidale

gedachten gerapporteerd. Met SSRI's stelde men geen significant verhoogd risico vast van suïcide (OR 0,85; 95% BI 0,20 tot 3,40), zelfverwonding (OR 1,57; 95% BI 0,99 tot 2,55) en suïcidale gedachten (OR 0,77; 95% BI 0,37 tot 1,55). In verhouding tot het aantal fatale suïcides werden er weinig episodes van zelfverwonding en zelfmoordgedachten gerapporteerd.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een verhoogd risico van suïcide en zelfverwonding met SSRI's versus placebo niet kan worden uitgesloten. Om de balans tussen risico en baten van SSRI's in de behandeling van depressie volledig te kunnen opmaken, zijn grotere trials met langere follow-up nodig. Voorschrijvers dienen hun patiënten op het risico van suïcidaal gedrag bij SSRI's te wijzen en ze nauwgezet op te volgen in de eerste fasen van de behandeling.

Financiering

Geen

Belangenvermenging

Twee auteurs maakten deel uit van de werkgroep van onafhankelijke experts van het MHRA over de veiligheid van SSRI's en ontvingen daarvoor onkostenvergoedingen en een ereloon. Eén auteur ontving een honorarium voor een lezing over ongewenste medicamenteuze reacties bij hiv op een gesponsorde wetenschappelijke vergadering. De derde auteur vermeldt geen belangenconflict.

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Vertrekkende vanuit verschillende bronnen (alleen gepubliceerde RCT's of gepubliceerde en ongepubliceerde RCT's aangeboden door farmaceutische firma's) komen deze twee studies eigenlijk tot gelijklopende conclusies. Daarbij dienen de beperkingen van beide studies te worden onderstreept. Ze vertrekken van RCT's die geselecteerde patiëntenpopulaties (soms met uitsluiting van acuut suïcidale patiënten) voor allerlei indicaties (niet enkel depressie) meestal voor een beperkte tijd opvolgen, en die niet werden opgezet om suïcidaliteit te onderzoeken. De rapportage van deze 'negatieve uitkomst' is vaak niet optimaal en door de zeldzaamheid ervan zouden één of enkele ongerapporteerde incidenten de resultaten van deze reviews ingrijpend veranderd kunnen hebben. De studies verschillen ook wat de invloed van de industrie betreft. Ongeveer 60% van de patiënten over wie Fergusson et al. rapporteren, komt uit studies die door de industrie zijn gesponsord. De

data van Gunnell et al. zijn allemaal door de industrie aangebracht. In de studie van Fergusson was de rapportage van negatieve uitkomsten echter niet verschillend tussen gesponsorde en niet-gesponsorde studies. Er was ook geen verschil in gerapporteerde suïcidepogingen (fataal en niet-fataal) tussen de twee studies. Waar alle auteurs hun eventuele banden met de industrie bekendmaakten, wordt bij de eerste studie niet vermeld dat Healy in een gerucht makend incident, omwille van kritische opmerkingen over de rol van de industrie bij het verzwijgen van een mogelijk effect van SSRI's op suïcidaliteit, door druk van die industrie een academische benoeming miste. Er volgde een rechtszaak die uiteindelijk, in de beste Angelsaksische traditie, buiten de rechtbank financieel werd geregeld².

Ondanks antidepressiva niet minder suïcide(pogingen)

Depressie is één van de belangrijkste oorzaken van disfunctioneren/handicap in de wereld, met een grote

impact op de levenskwaliteit van patiënten en hun omgeving, en hoge economische kosten van behandeling en verloren productiviteit. Vele depressieve patiënten hebben suïcidegedachten en doen al dan niet fatale suïcidepogingen. De meeste klinische richtlijnen voor de behandeling van matige tot ernstige depressie noemen antidepressiva als eerstekeuzebehandeling voor majeure depressieve stoornissen³. Tussen de verschillende groepen van antidepressiva worden geen verschillen in werkzaamheid gevonden. Toch worden SSRI's het meest voorgeschreven, mogelijk omdat ze wat beter worden verdragen en bij overdosering minder toxisch zijn. Tussen 1992 en 2002 is de verkoop van antidepressiva in België meer dan verdubbeld (factor 2,3). Het gebruik bij jongeren tussen twaalf en negentien jaar was in 2002 toegenomen tot 23 837 voorschriften. In Nederland steeg het gebruik van SSRI's exponentieel na de introductie ervan in 1989: een gemiddelde groei van 50% tot 1994 en de volgende vijf jaar gemiddeld met nog eens 25%, zonder een daling van de voorschriften van klassieke antidepressiva. In de Verenigde Staten verdubbelde het aantal gebruikers van antidepressiva tussen 1987 en 1997, en had in 2002 één op acht Amerikanen ooit antidepressiva genomen⁴. Ondanks dit grootschalige verbruik van antidepressiva is de globale suïcidefrequentie niet gedaald. Uit analyses van gerandomiseerd onderzoek uit de databank van de 'USA Food and Drug Administration' over bijna twintigduizend patiënten⁵ en vanuit de Nederlandse Geneesmiddelen Registratie Commissie over meer dan twaalfduizend patiënten⁶, bleek dat jaarcijfers van suïcides en suïcidepogingen niet lager waren in de groep die actieve medicatie kreeg dan in de groep die placebo kreeg⁷.

Suicidegevaar bij kinderen en adolescenten

In 2003 waarschuwde de Britse farmaceutische inspectie tegen het voorschrijven van paroxetine bij kinderen en jongeren, omdat uit onderzoek bleek dat in deze populatie suïcidaal gedrag 1,5 tot 3,2 maal vaker voorkwam bij behandeling met paroxetine versus placebo⁸. Deze waarschuwing werd later door verschillende landen overgenomen. Doch grotere beroering ontstond toen uit een uitgelekt intern document van de firma bleek dat de producent belangrijke informatie had achtergehouden bij de registratie van paroxetine. Zo werd aangehaald om informatie van twee onderzoeken uit 1998, die geen gunstig effect bij adolescenten hadden kunnen aantonen, voorzichtig te gebruiken omdat ze nadelig zou zijn voor het imago van het geneesmiddel. Het verhaal over het onderzoek naar SSRI's voor depressie bij

kinderen werd in een editoriaal er een van 'verwarring, manipulatie en institutioneel falen' genoemd⁹. Het is tegen deze achtergrond dat beide reviews over SSRI's bij volwassenen moeten worden gelezen: is het risico van (al dan niet fatale) suïcidepogingen bij gebruik van SSRI's ook bij volwassenen verhoogd?

Bevestiging in observationeel onderzoek

Ook in een gelijktijdig gepubliceerde **nested case-control** studie trachtte men de vraag naar het risico van suïcidepogingen bij antidepressieve behandeling te beantwoorden¹⁰. Hierin vergeleek men het risico van fatale en niet-fatale suïcidepogingen bij patiënten met een nieuwe diagnose van depressie die een SSRI of een TCA kregen. Bij volwassenen vond men geen verschil, maar bij patiënten jonger dan achttien jaar was er een zwakke indicatie voor een verhoogd risico van niet-fatale zelfverwonding bij gebruik van SSRI's. Deze studie heeft andere beperkingen dan de twee voorgaande, hoofdzakelijk door de afwezigheid van randomisatie. Wellicht schreven artsen bijvoorbeeld op grond van een grotere veiligheid bij overdosering preferentieel SSRI's voor bij patiënten met een hoog zelfmoordrisico. Hoewel daarvoor statistisch werd gecontroleerd, kan niet worden uitgesloten dat andere vertekende factoren hier een rol speelden. Het samenbrengen van bevindingen uit experimenteel en observationeel onderzoek, gebruikmakend van verschillende methodologieën, maakt de wetenschappelijke onderbouwing bij het beantwoorden van de onderzoeksvraag naar deze ongewenste effecten wel sterker.

In de praktijk

Een verklaring voor een mogelijke relatie tussen SSRI's en suïcidaliteit is misschien het (motorisch) activerende effect in een periode waarin nog geen duidelijke stemmingsverbetering is opgetreden, of de agitatie die vooral in het begin van de behandeling suïcidegedachten kan verergeren en suïcidepogingen kan uitlokken. Dit betekent dat zeker in de opbouw-fase van een behandeling met SSRI's voor om het even welke indicatie, een intensieve opvolging met frequente consultaties en inschakeling van omgeving of andere hulpverlening moet worden voorzien. Recente twijfels over de validiteit van studies die de werkzaamheid van antidepressiva (zowel SSRI's als TCA's) aantonen, onderschrijven tevens de nood aan zorgvuldige indicatiestelling^{11,12}. In eerste instantie dienen ook evidence-based psychosociale interventies, rekening houdende met de voorkeur van de patiënt, te worden overwogen.

BESLUIT



Deze twee systematische reviews wijzen op een mogelijk verhoogd risico van suïcidepogingen bij volwassenen die worden behandeld met een SSRI voor om het even welke indicatie. Daarom is het aan te bevelen om de indicatie voor het voorschrijven van SSRI's zorgvuldig te overwegen en patiënten die hiermee worden behandeld nauwgezet op te volgen.

Literatuur

- Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
- <http://www.pharmapolitics.com/>
- Van Marwijk HWJ, Grundmeijer HGLM, Bijl D, et al. NHG-Standaard Depressieve stoornis. *Huisarts Wet* 2003; 46:614-23. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M44/start.htm>
- Vandereycken W. Over bittere en vergulde pillen: psychiatrie in het licht (of de schaduw) van de farmaceutische industrie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*. In press.
- Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57: 311-7.
- Storosum JG, van Zwieten BJ, van den Brink W, et al. Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:1271-5.
- Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:165-72.
- http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&cssDocName=CON019494&cssTargetNodeId=221
- Depressing research. [Editorial] *Lancet* 2004;363:1335.
- Martinez C, Rietbrock S, Wise L, et al. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:389-96.
- Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005;331:155-7.
- Moncrieff J. Selective serotonin reuptake inhibitors: evidence base for older antidepressants is shaky too. *BMJ* 2005;330:420.

Sint-janskruid versus paroxetine bij matige tot ernstige majeure depressie

Szegedi A, Kohnen R, Dienel A, et al. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ* 2005;330:503-7.

Duiding: M. De Meyere



SAMENVATTING

Klinische vraag

Is sint-janskruid niet minder effectief dan paroxetine bij volwassen patiënten met een matige tot ernstige majeure depressie?

Achtergrond

Verscheidende studies hebben reeds aangetoond dat sint-janskruid (hypericum) werkzaam is bij volwassen patiënten met milde tot matige majeure depressie. In een studie bij patiënten met matige tot ernstige majeure depressie werd hypericum vergeleken met imipramine. De power van de studie was echter te klein om non-inferioriteit te kunnen aantonen.

Bestudeerde populatie

In 21 psychiatrische eerstelijnscentra in Duitsland werden patiënten tussen 18 en 70 jaar gerekruteerd die gedurende twee weken tot een jaar een eerste of recidiverende episode van matige tot ernstige unipolaire majeure depressie doormaakten. Ze hadden minstens een score van 22 punten op de 17-item **Hamilton-depressieschaal** (HAMD-17) waaronder minstens twee punten voor het item 'depressieve stemming'. Exclusiecriteria waren: schizofrenie, acute angststoornis, aanpassingsstoornis, bipolaire stoornis, organisch mentaal lijden, acuut posttraumatisch stressyndroom,

middelenmisbruik, verhoogd suïciderisico, therapieresistentie, daling van meer dan 25% op de HAMD-17 tijdens de inloophase van de studie. Uiteindelijk werden 251 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 45 tot 49 jaar (gemiddeld 68 tot 70% vrouwen) in de studie opgenomen. Ze hadden reeds 127 tot 160 dagen een depressie. De Hamiltonscore was vergelijkbaar tussen de twee groepen: 23,1 en 22,7 punten.

Onderzoeksopzet

In een gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde, 'double-dummy', non-inferioriteitstudie werden de patiënten verdeeld in een groep die dagelijks driemaal 300 mg hypericumextract WS (n=125) en een groep die dagelijks 20 mg paroxetine (n=126) kreeg. Men gebruikte een hydroalcoholisch hypericumextract met een gestandaardiseerde inhoud van 3-6% hyperforine en 0,12-0,28% hypericine. De dosis werd verdubbeld tot respectievelijk driemaal 600 mg hypericumextract of 40 mg paroxetine wanneer de depressiescore na twee weken niet met minstens 20% was gedaald. De patiënten werden opgevolgd na een, twee, vier en zes weken.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de absolute daling van de Hamiltonscore zes weken na randomisatie. Secundaire

Literatuur

- Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
- <http://www.pharmapolitics.com/>
- Van Marwijk HWJ, Grundmeijer HGLM, Bijl D, et al. NHG-Standaard Depressieve stoornis. *Huisarts Wet* 2003; 46:614-23. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M44/start.htm>
- Vandereycken W. Over bittere en vergulde pillen: psychiatrie in het licht (of de schaduw) van de farmaceutische industrie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*. In press.
- Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57: 311-7.
- Storosum JG, van Zwieten BJ, van den Brink W, et al. Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:1271-5.
- Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:165-72.
- http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&cssDocName=CON019494&cssTargetNodeId=221
- Depressing research. [Editorial] *Lancet* 2004;363:1335.
- Martinez C, Rietbrock S, Wise L, et al. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:389-96.
- Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005;331:155-7.
- Moncrieff J. Selective serotonin reuptake inhibitors: evidence base for older antidepressants is shaky too. *BMJ* 2005;330:420.

Sint-janskruid versus paroxetine bij matige tot ernstige majeure depressie

Szegedi A, Kohnen R, Dienel A, et al. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ* 2005;330:503-7.

Duiding: M. De Meyere



SAMENVATTING

Klinische vraag

Is sint-janskruid niet minder effectief dan paroxetine bij volwassen patiënten met een matige tot ernstige majeure depressie?

Achtergrond

Verschillende studies hebben reeds aangetoond dat sint-janskruid (hypericum) werkzaam is bij volwassen patiënten met milde tot matige majeure depressie. In een studie bij patiënten met matige tot ernstige majeure depressie werd hypericum vergeleken met imipramine. De power van de studie was echter te klein om non-inferioriteit te kunnen aantonen.

Bestudeerde populatie

In 21 psychiatrische eerstelijnscentra in Duitsland werden patiënten tussen 18 en 70 jaar gerekruteerd die gedurende twee weken tot een jaar een eerste of recidiverende episode van matige tot ernstige unipolaire majeure depressie doormaakten. Ze hadden minstens een score van 22 punten op de 17-item **Hamilton-depressieschaal** (HAMD-17) waaronder minstens twee punten voor het item 'depressieve stemming'. Exclusiecriteria waren: schizofrenie, acute angststoornis, aanpassingsstoornis, bipolaire stoornis, organisch mentaal lijden, acuut posttraumatisch stressyndroom,

middelenmisbruik, verhoogd suïciderisico, therapiere-sistentie, daling van meer dan 25% op de HAMD-17 tijdens de inloophase van de studie. Uiteindelijk werden 251 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 45 tot 49 jaar (gemiddeld 68 tot 70% vrouwen) in de studie opgenomen. Ze hadden reeds 127 tot 160 dagen een depressie. De Hamiltonscore was vergelijkbaar tussen de twee groepen: 23,1 en 22,7 punten.

Onderzoeksopzet

In een gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde, 'double-dummy', non-inferioriteitstudie werden de patiënten verdeeld in een groep die dagelijks driemaal 300 mg hypericumextract WS (n=125) en een groep die dagelijks 20 mg paroxetine (n=126) kreeg. Men gebruikte een hydroalcoholisch hypericumextract met een gestandaardiseerde inhoud van 3-6% hyperforine en 0,12-0,28% hypericine. De dosis werd verdubbeld tot respectievelijk driemaal 600 mg hypericumextract of 40 mg paroxetine wanneer de depressiescore na twee weken niet met minstens 20% was gedaald. De patiënten werden opgevolgd na een, twee, vier en zes weken.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de absolute daling van de Hamiltonscore zes weken na randomisatie. Secundaire

eindpunten waren: de **Montgomery-Åsberg depressieschaal (MADRS)**, de **Clinical Global Impression Scale (CGIS)** en de **Beck Depression Inventory (BDI)**. Daarnaast werden veiligheid en tolerantie gemeten aan de hand van spontane meldingen, een semigestructureerd interview, klinisch onderzoek en labo-onderzoek. Indien de daling van de Hamiltonscore in de hypericumgroep niet meer dan 2,5 punten kleiner was dan in de paroxetinegroep, beschouwde men sint-janskruid als 'niet minder werkzaam' dan paroxetine. Zowel een per protocol als een intention-to-treatanalyse werden uitgevoerd.

Resultaten

Na twee weken kregen 57% van de deelnemers in de hypericumgroep en 48% in de paroxetinegroep een dubbele dosis toegediend. De compliance (aantal ingenomen tabletten) was 96% in de hypericumgroep en 98% in de paroxetinegroep. Na 42 dagen was in de hypericumgroep de gemiddelde Hamiltonscore gedaald met 14,4 punten (SD 8,8) of met 57% (SD 34) ten opzichte van de basiswaarde. In de paroxetinegroep zag men een daling van 11,4 punten (SD 8,6) of van 45% (SD 34) vergeleken met de basiswaarde. De 97,5% betrouwbaarheidsondergrens voor het verschil tussen hypericum en paroxetine kwam op 1,5 punten meer daling in de hypericumgroep. Daarmee werd niet alleen de inferioriteitsgrens van -2,5 bereikt, maar werd ook de superioriteitsgrens van 0 overschreden. Op de MADRS en BDI zag men eveneens een verbetering met hypericum versus paroxetine. Voor twee items van

de CGIS (verbetering en effectiviteit van de behandeling) was er geen significant verschil tussen hypericum en paroxetine. Subgroepanalyse toonde aan dat een dubbele dosis hypericum een grotere daling gaf van de Hamiltonscore, hetgeen niet het geval was bij paroxetine. In de hypericumgroep rapporteerde 55% van de deelnemers samen 172 ongewenste effecten, terwijl in de paroxetinegroep 76% in totaal 269 nevenwerkingen had (RR 1,72; 95% BI 1,42 tot 2,10). Men zag vooral gastro-intestinale en neurologische symptomen. In de hypericumgroep staakten vier en in de paroxetinegroep acht patiënten de studie wegens nevenwerkingen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat in de behandeling van matige tot ernstige majeure depressie hypericumextract WS 5570 minstens even effectief is en beter verdragen wordt dan paroxetine.

Financiering

Dr Willmar Schwabe Pharmaceuticals, fabrikant van WS 5570

Belangenvermenging

De eerste auteur ontving vergoedingen van Dr Willmar Schwabe Pharmaceuticals voor consultancy, de tweede auteur is hoofd van een researchorganisatie die reeds betrokken was bij studies over hypericum voor verschillende farmaceutische firma's. De twee andere auteurs zijn werknemers bij Dr Willmar Schwabe Pharmaceuticals.

BESPREKING

De gebruikte methode

Het is merkwaardig dat een non-inferioriteitsstudie¹ over sint-janskruid wordt gepubliceerd. In de laatste jaren zijn telkens placebogecontroleerde studies opgezet²: de studie met imipramine had onvoldoende bewijskracht³ en de studie met sertraline viel negatief uit⁴. De verwondering is des te groter, omdat men de laatste tijd duidelijk de vraag stelt of onder andere de SSRI's überhaupt wel een betere werking hebben dan placebo⁵. Deze studie claimt een non-inferioriteitsdesign te hebben en dient dus aan de twee voorwaarden te voldoen¹. Er moet eerst en vooral aangetoond worden dat beide moleculen voor deze indicatie effectief zijn. En dit is zeker niet het geval voor sint-janskruid, waarvan de werkzaamheid bij ernstige majeure depressie niet is bewezen. Aan de tweede voorwaarde is wel voldaan, want er wordt zowel een intention-to-treat als een per protocol analyse verricht. Ten slotte zijn de vier auteurs op de een of andere manier verbonden aan de firma die sint-janskruid aflevert: twee auteurs zijn zelfs werknemers bij de firma; alle correspondentie dient men te richten naar een van hen. Ook de auteurs zijn zich hiervan bewust en stellen dat 'de overtuigende resultaten van hypericumextract WS 5570 in deze studie verder onafhankelijk onderzoek vragen'⁶.

De context

Wat is nu de plaats van sint-janskruid in het arsenaal van de arts? Op basis van twee systematische reviews wordt de *werkzaamheid* erkend bij milde en matige vormen van majeure depressie². Maar juist bij deze vormen zijn niet-medicamenteuze alternatieven ook werkzaam². Voor ernstige majeure depressie is er één studie die onvoldoende bewijskracht had³ en deze studie van Szegedi et al. schiet methodologisch tekort. Ze toont aan dat er bij sint-janskruid heel wat ongewenste effecten optreden. Alhoewel dit minder is dan bij paroxetine is het toch indrukwekkend, namelijk bij 55% van de patiënten. Het gaat meestal om gastro-intestinale last, hoofdpijn, rusteloosheid, duizeligheid, vermoeidheid, droge mond, fotosensibilisatie, pollakisurie, anorgasmie, zweten en opzwellen. Daarnaast is bekend dat sint-janskruid het cytochroom P-450 beïnvloedt, hetgeen de werkzaamheid van andere farmaca kan verstoren. Tevens zijn er interacties beschreven met onder meer contraceptiva, anticoagulantia en anticonvulsiva. Het gebruik ervan is niet aangewezen bij zwangerschap of borstvoeding omdat we nog geen zekerheid hebben over de veiligheid. Voorts is niet bekend wat de beste dosis is, aangezien er naargelang het product en de extractie verschillen kunnen optre-

den. In de imipraminestudie werd gebruik gemaakt van 1 800 mg/dag (LI 160) en in de sertralinstudie van 900 tot 1 500 mg/dag van een gestandaardiseerd hypericumextract 0,12-0,28%. In deze studie gebruikte men 900 mg/dag van een WS 5570-extract. Er is dus geen eenduidigheid omtrent dosis en extract. Men pleit er daarom voor om eerst verder onderzoek te verrichten en te zoeken naar reproduceerbaarheid, zodat een gestandaardiseerd product kan worden aangeraden^{2,7}. Ten laatste is er weinig of niets bekend over het suïci-

degevaar bij mensen die sint-janskruid nemen. In het licht van de huidige discussies over de veiligheid van SSRI's dient ook dit aan bod te komen bij studies met sint-janskruid^{8,9}. Studies op lange termijn ontbreken totaal en de auteurs kondigen zelf een studie aan die over langere tijd zou lopen.

Om al deze redenen vragen verschillende auteurs zich af of het wel geoorloofd is om sint-janskruid zonder voorschrift beschikbaar te laten^{2,4,7}. Sint-janskruid is immers nog steeds als voedingssupplement beschikbaar!

BESLUIT



Op basis van deze vergelijkende studie bij patiënten met een matige tot ernstige majeure depressie besluiten de auteurs dat sint-janskruid niet minder werkzaam is dan paroxetine, en minder ongewenste effecten vertoont. Deze non-inferioriteitstudie beantwoordt echter niet aan alle methodologische vereisten, zodat we moeten besluiten dat er momenteel geen plaats is voor sint-janskruid bij matige tot ernstige vormen van majeure depressie.

Literatuur

1. van Driel M, Chevalier P. Evaluatie van nieuwe geneesmiddelen: 'superieur', 'equivalent' of 'niet-inferieur'? *Minerva* 2005;4(10):154.
2. Butler R, Carney S, Cipriani A, et al. Depressive disorders. *Clin Evid* 2005;13:1238-76.
3. Vorbach EU, Hübner WD, Arnoldt KH. Effectiveness and tolerance of the hypericum extract LI 160 in comparison with imipramine: randomized double-blind study with 135 outpatients. *J Geriatric Psychiatry Neurol* 1994; 7(suppl 1):S19-23.
4. De Meyere M. Werkt sint-janskruid bij majeure depressie? *Minerva* 2002;1(3):35-6.
5. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005;331:155-7.
6. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.
7. Prodigy Guidance: Depression. www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Depression
8. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330:396-9.
9. Gunnell D, Ashby D. Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm? *BMJ* 2004;329:34-8.

Medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie

Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacologic treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. A review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608.

Duiding: P. De Paepe, M. Petrovic



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van geneesmiddelen in de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie?

Achtergrond

Neuropsychiatrische symptomen zoals agitatie, agressie, wanen, hallucinaties, repetitief roepen en rondlopen komen frequent voor bij demente personen. Ze vormen een zware belasting voor de verzorgers en leiden dikwijls tot vroegtijdige institutionalisering van

de patiënt. Hoewel niet-farmacologische interventies eerste keus zijn, wordt een waaier van geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie.

Methode

Synthese van de beschikbare literatuur

Geraadpleegde bronnen

Medline (1966 tot juli 2004), Cochrane Database of Systematic Reviews en referentielijsten van relevante publicaties

den. In de imipraminestudie werd gebruik gemaakt van 1 800 mg/dag (LI 160) en in de sertralinstudie van 900 tot 1 500 mg/dag van een gestandaardiseerd hypericumextract 0,12-0,28%. In deze studie gebruikte men 900 mg/dag van een WS 5570-extract. Er is dus geen eenduidigheid omtrent dosis en extract. Men pleit er daarom voor om eerst verder onderzoek te verrichten en te zoeken naar reproduceerbaarheid, zodat een gestandaardiseerd product kan worden aangeraden^{2,7}. Ten laatste is er weinig of niets bekend over het suïci-

degevaar bij mensen die sint-janskruid nemen. In het licht van de huidige discussies over de veiligheid van SSRI's dient ook dit aan bod te komen bij studies met sint-janskruid^{8,9}. Studies op lange termijn ontbreken totaal en de auteurs kondigen zelf een studie aan die over langere tijd zou lopen.

Om al deze redenen vragen verschillende auteurs zich af of het wel geoorloofd is om sint-janskruid zonder voorschrift beschikbaar te laten^{2,4,7}. Sint-janskruid is immers nog steeds als voedingssupplement beschikbaar!

BESLUIT



Op basis van deze vergelijkende studie bij patiënten met een matige tot ernstige majeure depressie besluiten de auteurs dat sint-janskruid niet minder werkzaam is dan paroxetine, en minder ongewenste effecten vertoont. Deze non-inferioriteitstudie beantwoordt echter niet aan alle methodologische vereisten, zodat we moeten besluiten dat er momenteel geen plaats is voor sint-janskruid bij matige tot ernstige vormen van majeure depressie.

Literatuur

1. van Driel M, Chevalier P. Evaluatie van nieuwe geneesmiddelen: 'superieur', 'equivalent' of 'niet-inferieur'? *Minerva* 2005;4(10):154.
2. Butler R, Carney S, Cipriani A, et al. Depressive disorders. *Clin Evid* 2005;13:1238-76.
3. Vorbach EU, Hübner WD, Arnoldt KH. Effectiveness and tolerance of the hypericum extract LI 160 in comparison with imipramine: randomized double-blind study with 135 outpatients. *J Geriatric Psychiatry Neurol* 1994; 7(suppl 1):S19-23.
4. De Meyere M. Werkt sint-janskruid bij majeure depressie? *Minerva* 2002;1(3):35-6.
5. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005;331:155-7.
6. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.
7. Prodigy Guidance: Depression. www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Depression
8. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330:396-9.
9. Gunnell D, Ashby D. Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm? *BMJ* 2004;329:34-8.

Medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie

Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacologic treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. A review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608.

Duiding: P. De Paepe, M. Petrovic



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van geneesmiddelen in de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie?

Achtergrond

Neuropsychiatrische symptomen zoals agitatie, agressie, wanen, hallucinaties, repetitief roepen en rondlopen komen frequent voor bij demente personen. Ze vormen een zware belasting voor de verzorgers en leiden dikwijls tot vroegtijdige institutionalisering van

de patiënt. Hoewel niet-farmacologische interventies eerste keus zijn, wordt een waaier van geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie.

Methode

Synthese van de beschikbare literatuur

Geraadpleegde bronnen

Medline (1966 tot juli 2004), Cochrane Database of Systematic Reviews en referentielijsten van relevante publicaties

Geselecteerde studies

Men includeerde dubbelblinde placebogecontroleerde RCT's of meta-analyses van RCT's die het effect onderzochten van geneesmiddelen op neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met dementie. Studies met geneesmiddelen die niet beschikbaar zijn in de Verenigde Staten, werden geëxcludeerd. In totaal werden 25 RCT's en vier meta-analyses behouden (zie tabel op blz. 9).

Bestudeerde populatie

De patiënten hadden volgens de DSM-IV-criteria matige tot ernstige dementie. Het type dementie varieerde: alzheimer, vasculaire, gemengd type of 'Lewy bodies'-dementie. In de meeste gevallen ging het om geïnstitutionaliseerde patiënten.

Uitkomstmeting

De studies gebruikten verschillende uitkomstmaten van het effect van geneesmiddelen op neuropsychiatrische symptomen.

Resultaten

Typische neuroleptica

Volgens de beschikbare studies bestaat er geen duidelijke evidentie dat typische neuroleptica nuttig zijn voor de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie. Tussen de verschillende producten is er geen verschil in effectiviteit en optreden van ongewenste effecten (extrapyramidale symptomen, sedatie). De relevantie van het statistisch significante effect van haloperidol op agressie in een Cochrane review wordt door de auteurs in vraag gesteld.

Atypische neuroleptica

Olanzapine (5-10 mg/dag) en risperidon (1 mg/dag) zijn matig effectief in de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met alzheimer- of vasculaire dementie. De incidentie van extrapyramidale symptomen is laag, maar sedatie blijft een probleem.

BESPREKING

Interpretatie van de studieresultaten

De interpretatie en vergelijkbaarheid van de verschillende studies wordt bemoeilijkt door heterogeniteit in de onderzochte patiëntenpopulaties enerzijds en het meten van klinische eindpunten anderzijds. De studies werden uitgevoerd bij patiënten met verschillende graden van ernst van neuropsychiatrische symptomen. Ze laten dus niet toe om uitspraken te doen over de werkzaamheid van farmacologische maatregelen bij patiënten met *ernstige* symptomen. Verschillende meetschalen werden gehanteerd om de effectiviteit van de ingestelde behandeling te evalueren en het is niet duidelijk welke verandering op de gebruikte meetschalen overeenkomt met een klinisch significante respons. De gunstige effecten bijvoorbeeld van de cholinesteraseremmers mogen dan wel statistisch significant zijn, toch rijst de

Een verhoogd risico op ischemisch CVA wordt in een studie aangetoond.

Antidepressiva

Met uitzondering van een studie met citalopram wordt er geen gunstig effect op neuropsychiatrische symptomen bij dementie waargenomen.

Anti-epileptica

Valproaat is niet effectief in de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie, en voor carbamazepine is de werkzaamheid onvoldoende aangetoond.

Cholinesterase-inhibitoren

Enkele studies tonen een statistisch significante verbetering van neuropsychiatrische symptomen, maar de klinische relevantie van de resultaten is gering.

Andere middelen

Twee studies geven tegenstrijdige resultaten voor de effectiviteit van memantine op neuropsychiatrische symptomen. In een RCT vindt men 24 uur na een intramusculaire injectie met lorazepam geen gunstig effect op neuropsychiatrische symptomen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het behandelen van neuropsychiatrische symptomen bij dementie met medicatie weinig effectief is. Voor risperidon en olanzapine is de werkzaamheid het best aangetoond, maar de effecten zijn gering en bovendien zou er een toegenomen risico zijn van ischemisch CVA.

Financiering

'National Institute on Aging' en 'Paul Beerson Faculty Scholars in Aging Research' (V.S.)

Belangenvermenging

Twee auteurs vermelden geen belangenvermenging. Een auteur ontving beurzen van Pfizer en Eli Lilly en was consulent voor Novartis.

vraag naar de klinische relevantie ervan. De verschillen in neuropsychiatrische scores zijn immers klein. Daarbij werden multipale vergelijkingen uitgevoerd op meerdere subschalen, hetgeen aanleiding kan geven tot een foutieve conclusie (met name onterecht aannemen dat er een verschil bestaat). Relevante klinische eindpunten, zoals de noodzaak tot opname in een rusthuis, levenskwaliteit, en stress en depressie bij de verzorgers zijn belangrijk in de discussie over de kosten en baten van de farmacologische aanpak van neuropsychiatrische symptomen, maar deze ontbreken vooralsnog. Bij het rapporteren van de studieresultaten valt op dat men in vele studies de negatieve primaire uitkomsten weinig benadrukt en daarentegen de positieve secundaire uitkomsten beklemtoont. De meeste zijn door farmaceutische firma's gesponsord en geïnitieerd.

Tabel: Overzicht van beschikbare studies met typische neuroleptica, atypische neuroleptica, antidepressiva, anti-epileptica en cholinesterase-inhibitoren in de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie.

	Aantal studies	Bestudeerde producten	Studieduur*
Typische neuroleptica	2 meta-analyses (van 12 RCT's) + 2 RCT's	haloperidol, thioridazine, thiothixene, chlorpromazine, trifluoperazine, acetophenazine	17 dagen tot 16 weken
Atypische neuroleptica	6 RCT's	risperidon, olanzapine	24 uur tot 12 weken
Antidepressiva	5 RCT's	sertraline, fluoxetine, citalopram, trazodon	17 dagen tot 16 weken
Anti-epileptica	3 RCT's	valproaat, carbamazepine	3 tot 6 weken
Cholinesterase-inhibitoren	2 meta-analyses + 6 RCT's	rivastigmine, donepezil, galantamine, metrifonaat, tacrine, velnacrine, physostigmine	6 weken tot 4 jaar

Opvallend in de placebogecontroleerde studies is de verbetering van de neuropsychiatrische symptomen in de placebogroep. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn niet-farmacologische invloeden zoals bijvoorbeeld extra aandacht voor patiënten in de studie of zogenaamde 'regressie naar het gemiddelde', aangezien geneesmiddelen meestal worden opgestart wanneer de gedragsstoornissen het meest uitgesproken zijn. Een algemene opmerking van de auteurs is dat slechts enkele studies ook patiënten met 'Lewy bodies'-dementie includeerden, waardoor de resultaten van de studies niet naar deze patiënten mogen worden geëxtrapolerd.

Atypische versus typisch neuroleptica

In hun besluit stellen de auteurs dat de huidige evidentie suggereert dat, indien niet-farmacologische maatregelen falen, de atypische neuroleptica risperidon en olanzapine de eerste keuze zijn voor de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie. De typische neuroleptica zijn dan ook volgens hen geen eerste keuze omwille van de geringere werkzaamheid en de frequentere bijwerkingen. Dit is in tegenspraak met wat we in een vorige bespreking in Minerva stelden, namelijk dat er voor deze indicatie geen harde wetenschappelijke argumenten zijn om de atypische neuroleptica te verkiezen boven de typische neuroleptica^{1,2}. Olanzapine werd nooit vergeleken met een typisch neurolepticum voor deze indicatie en risperidon in slechts twee studies. Uit placebogecontroleerde studies blijkt bovendien dat de incidentie van cerebrovasculaire accidenten met een factor drie toeneemt bij patiënten behandeld met risperidon of olanzapine. Een recente retrospectieve cohortstudie bij dementerende bejaarden toont dat ook de typische neuroleptica het risico van ischemisch CVA doen toenemen in dezelfde orde van grootte³.

Versus andere medicamenteuze opties

Recent werd een RCT gepubliceerd waarin het atypische neurolepticum quetiapine werd vergeleken met rivastigmine of placebo voor de behandeling van agitatie bij dementie. Quetiapine noch rivastigmine waren effectief, en in vergelijking met placebo ging quetiapine bovendien gepaard met een grotere cognitieve achteruitgang⁴. Het effect van de cholinesterase-inhibitoren op de neuropsychiatrische symptomen is dus gering en de vraag naar de klinische relevantie van deze geringe verbeteringen dringt zich op. De goede tolerantie en het gunstige effect op het cognitieve functioneren zijn voor de auteurs argumenten om ze vooralsnog voor deze indicatie te gebruiken. De meeste patiënten die in de studies werden geïncludeerd, hadden echter geringe neuropsychiatrische symptomen, zodat extrapolatie naar patiënten met ernstige symptomen niet mogelijk is. Voor de benzodiazepines is in de enige beschikbare RCT een gunstig effect op neuropsychiatrische symptomen aangetoond, zonder significante toename van bijwerkingen. Ze worden echter niet aanbevolen voor deze indicatie omwille van het risico op versnelde cognitieve disfunctie, paradoxale agitatie en vallen⁵.

Niet-medicamenteuze aanpak

De auteurs wijzen op het belang van niet-farmacologische interventies, zoals realiteitsoriëntatie en muziektherapie, bij de behandeling van neuropsychiatrische symptomen. Ook het stopzetten van neuroleptica en benzodiazepines dient steeds in overweging genomen te worden. Uit studies is immers gebleken dat dit geen toename van gedragsproblemen veroorzaakt en zelfs gepaard gaat met een verbetering van de cognitieve functie en het affect⁶.

BESLUIT



Eerder werd in Minerva besloten dat er onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing is om bij demente patiënten met gedragstoornissen atypische neuroleptica te verkiezen boven typische^{1,2}. Deze review stelt daarnaast het effect van elke medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij demente patiënten in vraag.

Literatuur

1. Warner J, Butler R, Arya P. Dementia. *Clin Evid* 2005;13: 1230-7.
2. De Paepe P. Is er een plaats voor atypische neuroleptica bij dementie? *Minerva* 2005;4(2):26-8.
3. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005;330:445-50.
4. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005;330:874-8.
5. Ancill RJ, Carlyle WW, Liang RA, Holliday SG. Agitation in the demented elderly: a role for benzodiazepines? *Int Clin Psychopharmacol* 1991;6:141-6.
6. Roland M. Niet-medicamenteuze benadering. *Minerva* 2002;1(1):9-11.

Productnamen

Acetophenazine= Niet verkrijgbaar in België
 Carbamazepine=Tegretol®
 Chlorpromazine= Niet verkrijgbaar in België
 Citalopram=Cipramil®
 Donepezil=Aricept®
 Fluoxetine=Prozac®, Fontex®
 Galantamine=Reminyl®
 Haloperidol=Haldol®
 Mefritonaat= Niet verkrijgbaar in België
 Olanzapine=Zyprexa®
 Physostigmine= Niet verkrijgbaar in België

Quetiapine=Seroquel®
 Risperidon=Risperdal®
 Rivastigmine=Exelon®
 Sertraline=Serlain®
 Tacrine= Niet verkrijgbaar in België
 Thioridazine=Melleril®
 Thiothixene= Niet verkrijgbaar in België
 Trazodon=Trazolan®
 Trifluoperazine= Niet verkrijgbaar in België
 Valproaat=Depakin®
 Velnacrine= Niet verkrijgbaar in België

Ximelagatran in de behandeling van DVT en VKF

Duiding: P. Chevalier

Deze bespreking behandelt enkele aspecten van trombo-embolische aandoeningen.

De behandeling en preventie van een recidief *diepe veneuze trombose* (DVT), al dan niet met een longembolie, staat vast: namelijk subcutane inspuitingen met een laagmoleculairgewichtheparine gevolgd door een orale behandeling met anticoagulantia gedurende meerdere maanden.

Niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (VKF) is verantwoordelijk voor 15% van de CVA's¹. Warfarine vermindert het risico op CVA bij VKF met 62%². Een eerste open studie met ximelagatran versus warfarine voor deze indicatie (SPORTIF III) concludeerde dat beide behandelingen even effectief waren³.

De huidige anticoagulerende behandeling vereist strikte monitoring en is niet zonder risico's. Behandeling met de directe trombine-inhibitor ximelagatran is per os en behoeft geen monitoring. Indien dit product even of minstens even effectief en minder toxisch is, zou het voor deze indicaties een belangrijke therapeutische bijdrage zijn.



Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis. A randomized trial. *JAMA* 2005;293:681-9.

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat zijn de effectiviteit en veiligheid van oraal ximelagatran versus behandeling met een laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) gevolgd door orale anticoagulantia in de preventie van recidieven van DVT met of zonder longembolie?

Bestudeerde populatie

Patiënten van achttien jaar of ouder, met een acute (<2 weken) DVT, al dan niet verward met longembolieën, werden geïncludeerd. De diagnose van DVT werd gesteld met behulp van compressie-

echografie of contrastvenografie. Een longembolie werd gediagnosticeerd bij patiënten met klinische symptomen en een positieve longperfusiescan. De exclusiecriteria waren onder andere: contra-indicaties voor anticoagulantia, overgewicht (>140 kg), bloedingsstoornissen, trombopenie, hemodynamisch instabiel longembolie, recent CVA, lever- en nierfunctiestoornissen, recente of geplande zware heilkundige ingreep, levensverwachting van minder dan zes maanden, recent gebruik van trombolytica en potentiële zwangerschap. Er werden uiteindelijk 2 489 patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer

Literatuur

1. Warner J, Butler R, Arya P. Dementia. *Clin Evid* 2005;13: 1230-7.
2. De Paepe P. Is er een plaats voor atypische neuroleptica bij dementie? *Minerva* 2005;4(2):26-8.
3. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, et al. Atypical anti-psychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005;330:445-50.
4. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005;330:874-8.
5. Ancill RJ, Carlyle WW, Liang RA, Holliday SG. Agitation in the demented elderly: a role for benzodiazepines? *Int Clin Psychopharmacol* 1991;6:141-6.
6. Roland M. Niet-medicamenteuze benadering. *Minerva* 2002;1(1):9-11.

Productnamen

Acetophenazine= Niet verkrijgbaar in België
 Carbamazepine=Tegretol®
 Chlorpromazine= Niet verkrijgbaar in België
 Citalopram=Cipramil®
 Donepezil=Aricept®
 Fluoxetine=Prozac®, Fontex®
 Galantamine=Reminyl®
 Haloperidol=Haldol®
 Mefenorex= Niet verkrijgbaar in België
 Olanzapine=Zyprexa®
 Physostigmine= Niet verkrijgbaar in België

Quetiapine=Seroquel®
 Risperidon=Risperdal®
 Rivastigmine=Exelon®
 Sertraline=Serlain®
 Tacrine= Niet verkrijgbaar in België
 Thioridazine=Melleril®
 Thiothixene= Niet verkrijgbaar in België
 Trazodon=Trazolan®
 Trifluoperazine= Niet verkrijgbaar in België
 Valproaat=Depakin®
 Velnacrine= Niet verkrijgbaar in België

Ximelagatran in de behandeling van DVT en VKF

Duiding: P. Chevalier

Deze bespreking behandelt enkele aspecten van trombo-embolische aandoeningen.

De behandeling en preventie van een recidief *diepe veneuze trombose* (DVT), al dan niet met een longembolie, staat vast: namelijk subcutane inspuitingen met een laagmoleculairgewichtheparine gevolgd door een orale behandeling met anticoagulantia gedurende meerdere maanden.

Niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (VKF) is verantwoordelijk voor 15% van de CVA's¹. Warfarine vermindert het risico op CVA bij VKF met 62%². Een eerste open studie met ximelagatran versus warfarine voor deze indicatie (SPORTIF III) concludeerde dat beide behandelingen even effectief waren³.

De huidige anticoagulerende behandeling vereist strikte monitoring en is niet zonder risico's. Behandeling met de directe trombine-inhibitor ximelagatran is per os en behoeft geen monitoring. Indien dit product even of minstens even effectief en minder toxisch is, zou het voor deze indicaties een belangrijke therapeutische bijdrage zijn.



Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis. A randomized trial. *JAMA* 2005;293:681-9.

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat zijn de effectiviteit en veiligheid van oraal ximelagatran versus behandeling met een laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) gevolgd door orale anticoagulantia in de preventie van recidieven van DVT met of zonder longembolie?

Bestudeerde populatie

Patiënten van achttien jaar of ouder, met een acute (<2 weken) DVT, al dan niet verward met longembolieën, werden geïncludeerd. De diagnose van DVT werd gesteld met behulp van compressie-

echografie of contrastvenografie. Een longembolie werd gediagnosticeerd bij patiënten met klinische symptomen en een positieve longperfusiescan. De exclusiecriteria waren onder andere: contra-indicaties voor anticoagulantia, overgewicht (>140 kg), bloedingsstoornissen, trombopenie, hemodynamisch instabiel longembolie, recent CVA, lever- en nierfunctiestoornissen, recente of geplande zware heilkundige ingreep, levensverwachting van minder dan zes maanden, recent gebruik van trombolytica en potentiële zwangerschap. Er werden uiteindelijk 2 489 patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer

57 (range 18 tot 95) jaar in de studie opgenomen. Bij 916 van deze patiënten werd bijkomend een longembolie gediagnosticeerd.

Onderzoeksopzet

Een multicenter (279 centra verspreid over 28 landen) dubbelblinde, gerandomiseerde non-inferioriteitstudie verdeelde de patiënten in twee groepen. Eén groep (n=1 240) nam tweemaal daags 36 mg ximelagatran met placebo-warfarine na een initiële behandeling (5 tot 20 dagen) met subcutaan placebo. De andere groep (n=1 249) nam warfarine aan een dosis die resulteerde in een INR tussen 2 en 3 samen met placebo-ximelagatran na een initiële behandeling met tweemaal daags 1 mg/kg subcutaan enoxaparine. De patiënten werden gedurende zes maanden gevolgd en kwamen op controle na 2, 4, 8, 12, 16, 21 en 26 weken. Een reële (warfarinegroep) of fictieve (ximelagatragroep) INR werd gebruikt om de behandeling reëel of fictief aan te passen.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de effectiviteit van beide behandelingen uitgedrukt in het aantal recidieven van veneuze trombo-embolie, gediagnosticeerd met behulp van compressie-echografie of contrastvenografie. Secundaire uitkomstmaten waren: veiligheid van beide behandelingen uitgedrukt in het aantal majeure bloedingen (fatale bloeding, bloeding op een vitale plaats, reductie in hemoglobine van 2 g/dl, transfusienood van minstens twee eenheden bloed of packed cells), mineure bloedingen en mortaliteit. De non-inferioriteitsgrens lag op 4%. Analyse gebeurde volgens intention-to-treat en de patiënten werden gedurende zes maanden opgevolgd.

Resultaten

Bij 2,1% (26/1 240) in de ximelagatragroep was er een recidief veneuze trombo-embolie vergeleken met 2,0% (24/1 249) in de controlegroep. Het absolute risicoverschil tussen beide groepen bedroeg 0,2% (95% BI -1,0 tot 1,3). Het cumulatieve risico van majeure bloedingen was 1,3% in de ximelagatragroep versus 2,2% in de controlegroep (absoluut risicoverschil -1,0%; 95% BI -2,1 tot 0,1) en van mortaliteit was dit 2,3% versus 3,4% (absoluut risicoverschil -1,1%; 95% BI -2,4 tot 0,2). De alanine-aminotransferasen stegen tot driemaal boven de normale waarde bij 119 patiënten (9,6%) met ximelagatran versus 25 patiënten (2,0%) met warfarine. Coronaire incidenten kwamen meer voor in de ximelagatragroep (10/1 240) dan in de controlegroep (1/1 249) (p=0,006).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een vaste dosis ximelagatran even effectief is als enoxaparine/warfarine in de behandeling van DVT en gepaard gaat met een vergelijkbaar bloedingrisico. De waargenomen stijging in leverenzymen en coronaire incidenten bij behandeling met ximelagatran moet verder worden onderzocht.

Financiering

AstraZeneca

Belangenvermenging

Versillende auteurs verklaren consulent of onderzoeker te zijn geweest bij of te zijn gesponsord door AstraZeneca en andere firma's. Vier leden van het uitvoerend comité waren werknemer bij de sponsorende firma. De resultaten werden geanalyseerd door de firma.

Albers GW, Diener HC, Frison L, et al; SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690-8.

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat zijn de effectiviteit en veiligheid van ximelagatran versus warfarine in de preventie van CVA en systemische embolieën bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie?

Bestudeerde populatie

Deze studie includeerde 3 922 patiënten met persistente of paroxysmale voorkamerfibrillatie en minstens één bijkomende risicofactor voor CVA: voorafgaand CVA, TIA, systemische embolie, hypertensie, linker-ventrikeldisfunctie (ejectiefraction <40% of symptomatische systolische of diastolische insufficiëntie), 75 jaar of ouder, 65 jaar of ouder met bekende coronaire ziekte of diabetes en nood aan anticoagulerende behandeling. Exclusiecriteria zijn in de publicatie niet vermeld. De

gemiddelde leeftijd van de patiënten was 71,6 jaar (SD 9) en 70% was man.

Onderzoeksopzet

In deze multicenter (409 centra van zowel specialisten als huisartsen), gecontroleerde, dubbelblinde, **double dummy**, gerandomiseerde, non-inferioriteitstudie, werden de deelnemers verdeeld in een groep (n=1 960) die een vaste dosis ximelagatran (36 mg tweemaal per dag) kreeg en een groep (n=1 953) die een dosis warfarine kreeg, getitreerd in functie van een INR-streefwaarde tussen 2,0 en 3,0. De INR werd ten minste om de 31 dagen gecontroleerd en een fictieve INR werd genoteerd bij ximelagatran. Een dosis aspirine van minder dan 100 mg per dag was toegelaten, alsook een NSAID gedurende maximaal zeven dagen per maand.

Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat was de som van alle CVA's (ischemisch of hemorragisch) en embolische accidenten. De secundaire uitkomstmaten zijn niet beschreven, maar een tabel vermeldt: ischemisch CVA, hemorragisch CVA, embolisch accident, overlijden, fataal CVA, fataal hemorragisch CVA, CVA met restinvaliditeit en combinaties van verschillende uitkomstmaten. Deze uitkomstmaten werden elke zes maanden geëvalueerd aan de hand van een systematische vragenlijst en precieze definities, die waren gevalideerd door een neuroloog die blind was voor de behandeling. Het protocol werd opgezet met een inferioriteitgrens van 2,0%. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat voor enkele uitkomsten (waaronder de samengestelde), maar niet voor alle eindpunten.

Resultaten

De gemiddelde duur van follow-up was twintig maanden. De incidentie van de primaire uitkomst was 1,6% per jaar in de ximelagatran groep en 1,2% in de warfarine groep (een absoluut risicoverschil van 0,55%; 95% BI -0,13 tot 1,03%, dus niet significant verschillend). Tussen beide groepen was er evenmin een verschil in de incidentie van majeure bloedingen (3,1% bij warfarine en 2,4% bij ximelagatran), maar er waren

minder bloedingen (majeure en mineure) in de ximelagatran groep (37% per jaar) dan in de warfarine groep (47%): ARR 10%. Dit risico bestond bij gelijktijdige inname van aspirine (41 versus 37% bij ximelagatran, 69 versus 44% bij warfarine). Een verhoging (driemaal meer dan normaal) van transaminasen werd vastgesteld bij 6% van de patiënten behandeld met ximelagatran, tegenover 0,8% met warfarine. Bij patiënten die ximelagatran innamen, werden twee sterfgevallen aan leverfalen toegeschreven.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie die een anticoagulerende behandeling nodig hebben, een vaste dosis oraal ximelagatran effectief is ter preventie van trombo-embolie. In vergelijking met een behandeling met warfarine is opvolging van de coagulatie niet noodzakelijk. Het risico van hepatotoxiciteit vraagt verder onderzoek.

Financiering

AstraZeneca

Belangenvermenging

Verschiede auteurs zijn consulent voor onder andere de sponsorende firma. De sponsor is tussengekomen in alle fasen van de studie.

BESPREKING

Behandeling van DVT

Methodologische bedenkingen

Deze studie bij patiënten met DVT hanteert een correct, gerandomiseerd, dubbelblind non-inferioriteit-protocol met een acceptabele non-inferioriteitgrens van 4%⁴. De geïncludeerde populatie is vergelijkbaar met deze van andere studies bij deze indicatie, maar met een kleinere subpopulatie van kankerpatiënten (die een verhoogd risico hebben van recidief en bloeding). Een vijfde van de deelnemers had reeds andere veneuze trombo-embolieën doorgemaakt en een derde had scintigrafische tekenen of symptomen suggestief (dus waarschijnlijk, maar niet bewezen) voor longembolie. De prospectieve registratie van ernstige coronaire incidenten is niet vermeld in het protocol en maakt deel uit van een retrospectieve studie. De studieduur van zes maanden is correct in verhouding tot het gebruikelijke beleid bij deze indicatie.

Andere studies bij DVT

Het aantal ernstige recidieven van trombo-embolie ligt lager dan het aantal dat werd vastgesteld (4 à 5%) in andere studies met andere moleculen dan ximelagatran⁵⁻⁷, zowel in de warfarine/enoxaparine groep (2%) als in de ximelagatran groep (2,1%). Hierdoor zou een eventueel verschil, dat bij een hoge incidentie wel vastgesteld kan worden, afgezwakt kunnen zijn. Tevens moet men rekening houden met het feit dat in de enoxaparine/warfarine groep de INR's gemiddeld

61% van de tijd binnen de range van 2-3 liggen, terwijl in de ximelagatran groep de theoretische effectiviteit gedurende 100% van de tijd bereikt wordt. Een meer effectieve anticoagulerende 'dekking' zou andere (betere) cijfers kunnen geven voor de warfarine groep. Het betrouwbaarheidsinterval van het verschil (-1,0 tot 1,3) voor trombo-embolische recidieven, wijst erop dat we niet kunnen besluiten dat de ene behandeling slechter is dan de andere. Het aantal majeure bloedingen is statistisch niet verschillend tussen de twee groepen (1,3% in de ximelagatran groep en 2,2% in de warfarine/enoxaparine groep) en gelijk aan deze vastgesteld in eerdere studies met ximelagatran⁵⁻⁷, namelijk 2 à 3%. Het risico op bloedingen is echter niet nul met ximelagatran. Dit is verontrustend, vooral omdat hiervoor momenteel geen antidotum bestaat.

Behandeling van VKF

Een paroxysmale of chronische voorkamerfibrillatie verhoogt de kans op trombo-embolie. Het risico op CVA wordt geschat op minder dan 1% per jaar bij afwezigheid van andere risicofactoren en bij patiënten jonger dan 65 jaar, en op 9% bij personen ouder dan 75 jaar met één of meerdere risicofactoren⁸. Een anticoagulerende behandeling zal worden overwogen bij een patiënt die een TIA of een CVA heeft doorgemaakt, of een andere risicofactor heeft: arteri-

ele hypertensie, diabetes, hartinsufficiëntie, coronaire ischemie of reumatische klepaandoening⁸.

Methodologie

Het protocol van deze non-inferioriteitstudie lijkt op het eerste gezicht correct. Men includeerde een populatie met een verhoogd risico. Slechts 42 tot 43% van de geïncludeerde deelnemers was ouder dan 75 jaar, hetgeen betekent dat minstens 57% van de geïncludeerde personen één of andere risicofactor had om geïncludeerd te mogen worden (en bij wie een anticoagulerende behandeling nodig was). De opvolging van deze anticoagulatie is echter onvoldoende met dikwijls slechts één controle per maand. De gemiddelde INR-streefwaarde van 2,4 voor warfarine wordt slechts in 68% van de behandelperiode bereikt. Bij de 23 patiënten die een ischemisch CVA hadden en van wie INR-gegevens in de 30 dagen na het CVA beschikbaar waren, was deze INR in 39% van de gevallen lager dan 2,0. Deze studie vergelijkt dus niet het effect van ximelagatran versus een *effectieve* dosis warfarine (die de streefwaarde bereikt). De daling van het aantal ernstige bloedingen resulteert niet in een afname van het aantal niet-fatale (twee in elke groep) of fatale (twee in de ximelagatran- en geen in de warfarinegroep) hemorragische CVA's. Volgens onze berekeningen heeft 37% van de patiënten in de ximelagatran groep en 33% in de warfarinegroep de behandeling gestopt, hetgeen de gegevens over effectiviteit en veiligheid onbetrouwbaar maakt. Daarnaast zijn enkele uitkomsten niet volgens intention-to-treat geanalyseerd en is de sponsor in elke fase van de studie tussengekomen (dus ook bij verzameling en analyse van de gegevens). De belangrijkste methodologische kritiek op deze studie is dat de analysemethode en de inferioriteitsgrens (2%), die gebruikt zijn om non-inferioriteit aan te tonen, niet adequaat

zijn⁹. Hierdoor zijn de resultaten niet valide.

Gelijke effectiviteit bij VKF?

In deze studie bij VKF kon men dus niet aantonen dat ximelagatran niet inferieur is aan warfarine (non-inferioriteitprotocol), met name voor de samengestelde primaire uitkomst. Voor andere secundaire uitkomsten (samengesteld of niet) zien we verschillen, maar deze zijn niet statistisch getoetst: in de ximelagatran groep zijn er meer fatale CVA's (0,3% versus 0,1%), meer systemische embolieën (0,2% versus 0,03%) en meer fatale hemorragische CVA's (0,1% versus 0%).

Ongewenste effecten van ximelagatran

De studie bij DVT brengt twee verontrustende problemen aan het licht. Het eerste is een bevestiging van een mogelijke hepatische toxiciteit van ximelagatran: bij 9,6% van de deelnemers in de ximelagatran groep vergeleken met 2% in de warfarine/enoxaparine groep. De SPORTIF-studie bij VKF rapporteert een incidentie van 6 tot 9%. Deze leverfunctiestoornissen worden beschreven als grotendeels asymptomatisch, maar andere auteurs schatten dat dit resulteert in één sterfgeval door leverinsufficiëntie op 2 300 patiënten met chronische voorkamerfibrillatie behandeld met ximelagatran¹⁰. Ernstige nierinsufficiëntie is eveneens een contra-indicatie voor gebruik. Retrospectieve analyse van ongewenste effecten tijdens het verloop van de studie toont een belangrijk verschil in de incidentie van ernstige coronaire incidenten: 0,8% in de ximelagatran groep versus 0,08% in de warfarine/enoxaparine groep. Dit sluit aan bij een review van studies met ximelagatran uitgevoerd door de FDA¹¹, waarbij men een significant verschil in incidentie van myocardi-farct vaststelde (1,7% versus 0,7%; $p=0,004$). Al deze vaststellingen nopen tot voorzichtigheid¹².

BESLUIT



De studie bij patiënten met een *diepe veneuze trombose* toont aan dat een behandeling met ximelagatran niet inferieur is aan een behandeling met warfarine/enoxaparine in de preventie van diepe veneuze trombosen. De studie bij patiënten met *voorkamerfibrillatie* en andere risicofactoren kan wegens methodologische beperkingen niet aantonen dat een behandeling met ximelagatran niet inferieur is aan een behandeling met warfarine in de preventie van trombo-embolische verwikkelingen.

Aangezien er geen therapeutische meerwaarde kon worden aangetoond en er aanwijzingen zijn voor een belangrijke hepatische en mogelijk ook cardiale toxiciteit, besluiten we dat er momenteel geen plaats is voor ximelagatran in de behandeling van diepe veneuze trombose (DVT), en zeker niet bij voorkamerfibrillatie (VKF).

Literatuur

1. Cardiogenic brain embolism: the second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989;46:727-43.
2. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
3. Olsson SB; Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691-8.
4. van Driel M, Chevalier P. Evaluatie van nieuwe geneesmiddelen: 'Superieur', 'equivalent' of 'niet-inferieur'? *Minerva* 2005;4(10):154.
5. The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous throm-

- boembolism. *N Engl J Med* 1997;337:657-62.
6. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:867-73.
 7. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134:191-202.
 8. Boode BSP, Frijling BD, Heeringa I, et al. NHG Standaard Atriumfibrilleren. *Huisarts Wet* 2003;46:819-30. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M79/start.htm>
 9. Kaul S, Diamond GA, Weintraub WS. Trials and tribulations of non-inferiority. The ximelagatran experience. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1986-95.
 10. O'Brien CL, Gage BF. Costs and effectiveness of ximelagatran for stroke prophylaxis in chronic atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:699-706.
 11. Gurewich V. Ximelagatran – Promises and concerns. *JAMA* 2005;293:736-9.
 12. Mélagatran (Melagatran), Ximélagatran ((Exanta) ne simplifient pas vraiment le traitement anticoagulant. *Rev Prescrire* 2004;256:811-7.

Vestibulaire rehabilitatie bij duizeligheid

Yardley L, Donovan-Hall M, Smith HE, et al. Effectiveness of primary care based vestibular rehabilitation for chronic dizziness. *Ann Intern Med* 2004;141:598-605.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de doeltreffendheid van vestibulaire rehabilitatie in de huisartspraktijk bij patiënten die lijden aan chronische duizeligheid?

Achtergrond

Duizeligheid is een vaak voorkomend symptoom en wordt doorgaans behandeld door de huisarts. Verschillende studies hebben aangetoond dat vestibulaire rehabilitatie effectief kan zijn. Deze studies hadden echter belangrijke methodologische tekortkomingen en slechts één niet-geblindeerde RCT werd uitgevoerd in de eerste lijn.

Bestudeerde populatie

In twintig huisartspraktijken in het Verenigd Koninkrijk werden uit het elektronische dossier of tijdens de raadpleging alle patiënten geïdentificeerd die gedurende minstens twee jaar klachten hadden van duizeligheid. Exclusiecriteria waren: niet-labyrinthaire oorzaak van duizeligheid, de voorbije twee jaar minder dan twee maanden duizelig geweest, ernstige comorbiditeit en medische contra-indicaties voor hoofdbewegingen (zoals ernstige cervicale artrose). Indien patiënten net vóór randomisatie klachtenvrij waren of geen duizeligheid vertoonden bij de eerste oefeningen, werden ze alsnog geëxcludeerd. Uiteindelijk werden 170 patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 62 jaar (SD 15), van wie 71% vrouwen, in de studie opgenomen. Zij hadden gemiddeld gedurende ongeveer acht jaar last van duizeligheid. De diagnoses die werden gesteld waren: vertigo zonder oorzaak (23%), duizeligheid zonder oorzaak (18%), ziekte van Ménière (9%), labyrinthitis (9%) en benigne positieduizeligheid (5%). Bij 27% was er geen diagnose

gesteld. Bijna de helft van de patiënten nam medicatie tegen duizeligheid.

Onderzoeksopzet

In een enkelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek werden de deelnemers gedurende drie maanden verdeeld in een controlegroep (n=87) die 'gewone zorgen' (zoals medicatie, verwijzing naar specialist) kreeg en een groep die een 'vestibulair rehabilitatieprogramma' kreeg (n=83). In een individuele sessie van 30-40 minuten begeleid door een speciaal hiertoe opgeleide praktijkverpleegkundige, werd de patiënten aangeleerd om thuis aangepaste vestibulaire oefeningen te doen. De sessie werd gevolgd door een telefonisch contact na één en drie weken. Na drie maanden kreeg ook de controlegroep het rehabilitatieprogramma aangeboden.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaten waren: zelfgerapporteerde spontane of uitgelokte symptomen van duizeligheid, duizeligheidgerelateerde levenskwaliteit en posturale stabiliteit met ogen open en ogen gesloten. Hiertoe werden verschillende gevalideerde instrumenten gebruikt. Secundaire uitkomstmaten waren de scores op de **Hospital Anxiety and Depression Scale** en 'lichamelijk functioneren' op de Medical Outcomes Study (**Short Form-36**). Bij de start, na drie en na zes maanden, werden uitgelokte symptomen en posturale stabiliteit gemeten en vragenlijsten gecontroleerd door een geblindeerde onderzoeker. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

Resultaten

Na drie maanden follow-up was er significant meer verbetering in de rehabilitatiegroep versus de con-



- boembolism. *N Engl J Med* 1997;337:657-62.
6. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:867-73.
 7. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134:191-202.
 8. Boode BSP, Frijling BD, Heeringa I, et al. NHG Standaard Atriumfibrilleren. *Huisarts Wet* 2003;46:819-30. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M79/start.htm>
 9. Kaul S, Diamond GA, Weintraub WS. Trials and tribulations of non-inferiority. The ximelagatran experience. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1986-95.
 10. O'Brien CL, Gage BF. Costs and effectiveness of ximelagatran for stroke prophylaxis in chronic atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:699-706.
 11. Gurewich V. Ximelagatran – Promises and concerns. *JAMA* 2005;293:736-9.
 12. Mélagatran (Melagatran), Ximélagatran ((Exanta) ne simplifient pas vraiment le traitement anticoagulant. *Rev Prescrire* 2004;256:811-7.

Vestibulaire rehabilitatie bij duizeligheid

Yardley L, Donovan-Hall M, Smith HE, et al. Effectiveness of primary care based vestibular rehabilitation for chronic dizziness. *Ann Intern Med* 2004;141:598-605.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de doeltreffendheid van vestibulaire rehabilitatie in de huisartspraktijk bij patiënten die lijden aan chronische duizeligheid?

Achtergrond

Duizeligheid is een vaak voorkomend symptoom en wordt doorgaans behandeld door de huisarts. Verschillende studies hebben aangetoond dat vestibulaire rehabilitatie effectief kan zijn. Deze studies hadden echter belangrijke methodologische tekortkomingen en slechts één niet-geblindeerde RCT werd uitgevoerd in de eerste lijn.

Bestudeerde populatie

In twintig huisartspraktijken in het Verenigd Koninkrijk werden uit het elektronische dossier of tijdens de raadpleging alle patiënten geïdentificeerd die gedurende minstens twee jaar klachten hadden van duizeligheid. Exclusiecriteria waren: niet-labyrinthaire oorzaak van duizeligheid, de voorbije twee jaar minder dan twee maanden duizelig geweest, ernstige comorbiditeit en medische contra-indicaties voor hoofdbewegingen (zoals ernstige cervicale artrose). Indien patiënten net vóór randomisatie klachtenvrij waren of geen duizeligheid vertoonden bij de eerste oefeningen, werden ze alsnog geëxcludeerd. Uiteindelijk werden 170 patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 62 jaar (SD 15), van wie 71% vrouwen, in de studie opgenomen. Zij hadden gemiddeld gedurende ongeveer acht jaar last van duizeligheid. De diagnoses die werden gesteld waren: vertigo zonder oorzaak (23%), duizeligheid zonder oorzaak (18%), ziekte van Ménière (9%), labyrinthitis (9%) en benigne positieduizeligheid (5%). Bij 27% was er geen diagnose

gesteld. Bijna de helft van de patiënten nam medicatie tegen duizeligheid.

Onderzoeksopzet

In een enkelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek werden de deelnemers gedurende drie maanden verdeeld in een controlegroep (n=87) die 'gewone zorgen' (zoals medicatie, verwijzing naar specialist) kreeg en een groep die een 'vestibulair rehabilitatieprogramma' kreeg (n=83). In een individuele sessie van 30-40 minuten begeleid door een speciaal hiertoe opgeleide praktijkverpleegkundige, werd de patiënten aangeleerd om thuis aangepaste vestibulaire oefeningen te doen. De sessie werd gevolgd door een telefonisch contact na één en drie weken. Na drie maanden kreeg ook de controlegroep het rehabilitatieprogramma aangeboden.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaten waren: zelfgerapporteerde spontane of uitgelokte symptomen van duizeligheid, duizeligheidgerelateerde levenskwaliteit en posturale stabiliteit met ogen open en ogen gesloten. Hiertoe werden verschillende gevalideerde instrumenten gebruikt. Secundaire uitkomstmaten waren de scores op de **Hospital Anxiety and Depression Scale** en 'lichamelijk functioneren' op de Medical Outcomes Study (**Short Form-36**). Bij de start, na drie en na zes maanden, werden uitgelokte symptomen en posturale stabiliteit gemeten en vragenlijsten gecontroleerd door een geblindeerde onderzoeker. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

Resultaten

Na drie maanden follow-up was er significant meer verbetering in de rehabilitatiegroep versus de con-



trolegroep voor alle primaire eindpunten. Er was geen significant verschil in secundaire eindpunten. Zevenenzestig procent van de patiënten in de revalidatiegroep versus 38% in de 'gewone zorgen'-groep had een klinisch significante verbetering op de **Vertigo Symptom Scale** (RR 1,78; 95% BI 1,31 tot 2,42). Na zes maanden behield de revalidatiegroep de verbetering (behalve voor de **Short Form-36**) en zag men geen significant ($p > 0,15$) verschil meer met de controlegroep, die intussen ook het programma had gekregen. Slechts zeven patiënten vermeldten mineure nevenwerkingen (vier hadden cervicale symptomen).

BESPREKING

Belang van de studie

Het belang van deze studie voor de huisarts hoeft niet te worden onderstreept: *chronische* duizeligheid is een typische en veelvoorkomende eerstelijnsproblematiek, waarvan de behandeling nu wetenschappelijk wordt geëvalueerd in een multicenter onderzoek bij Britse collega's. In het Nederlandse Transitieproject is de incidentie van *acute* duizeligheid bij vrouwen 34/1 000/jaar en bijna tweemaal zo hoog als bij mannen (18/1 000/jaar) en deze neemt sterk toe met de leeftijd tot 71/1 000/jaar bij 75-plussers¹. Aangezien 80% van deze patiënten met duizeligheidsklachten hiervoor na één maand niet meer terugkomt, is deze studie des te interessanter. Ze handelt immers net over die 20% chronische, hardnekkige, zeg maar 'moeilijke' patiënten.

Methodologische bedenkingen

Toch vallen aan dit onderzoek onmiddellijk enkele beperkingen op. Zo bestaat er een niet te onderschatten selectiebias. De proefpersonen worden niet 'at random' geselecteerd, maar nemen op volledig vrijwillige basis deel aan het onderzoek. Men riskeert dus dat men enkel gemotiveerde patiënten includeert, hetgeen des te belangrijker is als het gaat over een studie die heel wat inzet van de deelnemers vereist. Zal de slaagkans even groot zijn als men willekeurige patiënten vraagt om deze uitgebreide behandelingsprocedure te ondergaan? Waarschijnlijk niet. Een follow-upperiode van zes maanden is bovendien te kort om de behandeling van een chronische aandoening die minstens acht jaar duurde, te evalueren. Tevens valt op dat de uitkomsten allemaal intermediair zijn en dat de auteurs vooral gebruik maken van 'subjectieve' vragenlijsten. Natuurlijk is het de vraag wat harde eindpunten en gouden standaarden zijn bij een klacht als duizeligheid. In de huisartspraktijk is de anamnese en het klinisch onderzoek van het grootste belang bij de diagnostiek en zijn technische onderzoeken van zeer beperkte betekenis², maar voor wetenschappelijk onderzoek kan men toch maximale objectiviteit van de uitkomstmetingen verwachten (elektronystagmografie)³. Het is te begrijpen dat men met een dergelijk programma niet dubbelblind

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat vestibulaire revalidatie, die aangeleerd wordt door verpleegkundigen in de eerste lijn, de symptomatologie, de posturale stabiliteit en de levenskwaliteit verbetert bij patiënten met chronische duizeligheid.

Financiering

Directorate of Health and Social Care South, London, United Kingdom

Belangenvermenging

Geen aangegeven

kan onderzoeken, maar wat hier vooral stoort is de vaagheid van de 'usual care'-behandeling van de controlegroep. Waarschijnlijk werden meerdere patiënten naar een specialist verwezen en hoeveel van hen kregen ook oefentherapie voorgeschreven? Anderzijds is het verdienen, zeker gezien de aanzienlijke uitval van 28% in beide groepen, dat de intention-to-treat-analyse is toegepast.

Diagnose?

Er is een grote vaagheid of zelfs afwezigheid van een diagnose. De proefpersonen werden vooral opgespoord aan de hand van zoektermen in de elektronische medische dossiers zoals vertigo, duizeligheid, NKO-verwijzing, evenwichtsprobleem, cinnarizine, bètahistine en diuretica. Men doet dan geen enkele poging om de diagnose verder te preciseren. Integendeel, de deskundige verpleegkundige verricht een aantal 'rehabilitatieoefeningen' bij de intake en als deze nooit duizeligheid uitlokken, wordt de patiënt uitgesloten! Aan de hand van de computerdossiers besluit de 'primary care staff' van de studie tot een tentatieve diagnose. Van de 170 patiënten zijn er zestien (9%) met het syndroom van Ménière, vijftien met labyrinthitis (8,5%), negen met benigne paroxysmale positieduizeligheid (BPPD), vier met vestibulair syndroom, drie met vestibulitis en vijf met een ooraandoening, maar er zijn 118 patiënten (70%) zonder specifieke diagnose! Is dit niet verwonderlijk voor een onderzoekspopulatie die gemiddeld acht jaar duizelig is? Misschien niet, want patiënten die een duidelijke niet-labyrinthaire oorzaak hadden, werden niet geïncludeerd. Dit is dan ook een grote troef van dit onderzoek: het gaat vooral over een belangrijke groep van patiënten met vage klachten, met 'duizeligheid' als aanmeldingsklacht en bij wie de huisarts uiteindelijk diagnosticeert dat het om een vorm van somatisatiestoornis gaat⁴.

'Vestibulaire revalidatie'

De verpleegkundigen hebben geen klassieke oefeningen voor de behandeling van BPPD toegepast⁵, zoals beschreven door Epley of Semont, waarvan recent is bewezen dat de eerste manoeuvres effectiever (bij 95% succesvol) zijn dan de tweede⁶. Evenmin hebben

ze zich beperkt tot de klassieke oefeningen volgens Brandt-Daroff⁷, die vooral de basis vormen voor de revalidatietrainingen die kinesisten toepassen bij positie-duizeligheid. In deze studie gaat men verder door gebruik te maken van reattribuïetechnieken uit de cognitieve gedragstherapie: identificeren van het probleem in de context, herdefiniëren ervan, herkennen en beheersen van vermijdingsgedrag, stimuleren van positievere gedragsveranderingen en motiveren door herhaald persoonlijk contact. Bovendien zijn de verpleegkundigen opgeleid om te anticiperen op de klassieke weerstanden van patiënten voor zulk een

ingrijpende behandeling. Het hoeft geen betoog dat toepassen van een dergelijke therapie in onze huisartspraktijk niet mogelijk is en de resultaten dus niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar de Belgische situatie. Alhoewel er ook bij ons voldoende deskundigheid aanwezig is (gedragstherapeuten, kinesisten) of deze met weinig moeite gevormd kan worden (praktijk-assistent of verpleegkundige), is voor dergelijke behandelingen geen budget voorzien. Reeds meerdere malen is aangetoond dat niet-medicamenteuze behandelingen effectiever en duurzamer zijn dan medicamenteuze, maar uiteraard niet gratis⁸.

BESLUIT



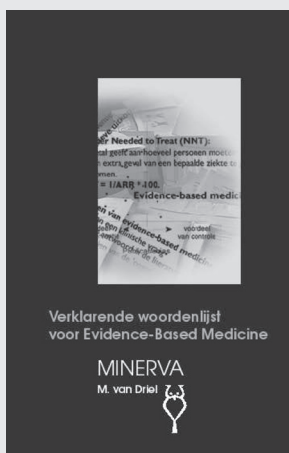
Deze studie toont aan dat patiënten die lijden aan chronische duizeligheid baat kunnen hebben bij een vestibulaire revalidatie, die de klassieke vestibulaire revalidatieoefeningen combineert met cognitieve gedragstherapeutische elementen.

Literatuur

1. Lamberts H. In het huis van de huisarts. Verslag van het Transitieproject. Lelystad: Meditekst, 1994.
2. De Vries H, de Jongh TOH, Grundmeijer HGLM. Diagnostiek van alledaagse klachten II. Duizeligheid. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2003.
3. Assessment: electronystagmography. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee. *Neurology* 1996;46:1763-6.
4. van der Horst H. Diagnostiek van somatisatie in de huisartspraktijk. In: Handboek Somatisatie: lichamenlijk onverklaarde klachten in de eerste en de tweede lijn. Utrecht: De Tijdstroom, 2003.
5. Verheij AAA, Weert HCPM van, Lubbers WJ, et al. NHG-Standaard Duizeligheid. *Huisarts Wet* 2002;45:601-9. <http://nhg.artsenet.nl/upload/104/standaarden/M75/start.htm>
6. Radtke A, von Brevern M, Tiel-Wilck K, et al. Self-treatment of benign paroxysmal positional vertigo. Semont maneuver vs Epley procedure. *Neurology* 2004;63:150-2.
7. Brandt T, Daroff RB. Physical therapy for benign paroxysmal positional vertigo. *Arch Otolaryngol* 1980;106:484-5.
8. De Cort P. Fitnessstraining voor fibromyalgie. *Minerva* 2003;2(5):81-2.

De Minerva Verklarende Woordenlijst voor Evidence-Based Medicine

uw 'steun en toeverlaat' bij het lezen van Minerva



Dit kleine handzame boekje is ontstaan door de verklarende woordenlijsten die in elk nummer van Minerva te bundelen en uit te bouwen. De woordenlijst heeft tot doel de lezers van Minerva te ondersteunen bij het lezen en interpreteren van de wetenschappelijke studies die ons handelen onderbouwen. We hopen dat deze publicatie van Minerva een steun en een stimulans kan zijn voor studenten, HIBO's en alle collega's die zich op het boeiende en uitdagende pad van de 'evidence-based medicine' willen begeven.

De prijs voor een Minerva verklarende woordenlijst bedraagt 5 euro (exclusief verzendkosten)

Te bestellen bij: Minerva-secretariaat
UZ 1K3, De Pintelaan 185
9000 Gent
Via e-mail: nico.devos@ugent.be
<http://www.minerva-ebm.be>

Redactieraad:

Marc De Meyere (hoofdredacteur), Mieke van Driel (eindredacteur Vlaamse editie), Pierre Chevalier (eindredacteur Franstalige editie), Paul De Cort, Michel De Jonghe, Anne Vanwelde (bureauredactie Franstalige editie), Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Tom Poelman (bureauredactie Vlaamse editie), Michel Roland, Etienne Vermeire

Vaste medewerkers:

Kris Soenen en Christine Vandevelde

Redactiesecretariaat:

Nico De Vos, UZ-1K3, De Pintelaan 185, 9000 Gent • tel. 09 240 24 55 • fax 09 240 49 67
e-mail: nico.devos@ugent.be

Verantwoordelijke uitgever:

Marc De Meyere, Bergbos 233, B-9820 Merelbeke

Minerva is elektronisch te raadplegen op de volgende website: <http://www.minerva-ebm.be>

Minerva komt tot stand met de steun van het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), de Domus Medica vzw, de SSMG, het Intermutualistisch Agentschap en het RIZIV, die de redactionele onafhankelijkheid respecteren.

Minerva *lezersbrieven*



Om een snelle reactie te verzekeren zijn brieven aan de redactie in de taal van de auteurs te raadplegen op de website van Minerva. Ook het antwoord van de redactie is daar te vinden. De brieven staan op de website gerangschikt volgens de duidingen waarnaar ze verwijzen.

Aan dit nummer werkten mee:

P. Chevalier, Centre Universitaire de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
M. De Meyere, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
P. De Paepe, Dienst Spoedgevallen, Universitair Ziekenhuis Gent
M. Petrovic, Vakgroep Farmacologie, Universiteit Gent
G. Pieters, Dienst Psychiatrie-Gedragstherapie, Universitair Centrum Sint-Jozef, Kortenberg



Antidepressiva vijf jaar later: nu ook de werkzaamheid in vraag?

Vijf jaar geleden stonden we midden in de doorbraakfase van de SSRI's. Voor de verbruikcijfers is dit nog altijd zo, maar doorstaat deze trend de toets van EBM?

Er heeft een merkwaardige evolutie plaatsgehad voor de indicatie van SSRI's bij kinderen en adolescenten. Nadat eerst werd beweerd dat antidepressiva bij majeure depressie werkzaam en aangewezen zijn, wordt nu zelfs gesteld dat ze enkel door een kinderpsychiater mogen worden voorgeschreven. De werkzaamheid is voor de meeste antidepressiva bij kinderen en adolescenten niet onderbouwd en de kans op suïcide blijkt verhoogd¹⁻³. Dit had men oorspronkelijk verzwegen⁴.

Voor de indicatie bij volwassenen zijn er na vijf jaar wel enige punten van consensus. Ook hier blijft het moeilijk om objectief te oordelen, omdat de meeste studies door de firma zelf zijn uitgevoerd, hetgeen aanleiding kan geven tot publicatiebias⁵. Men blijft het eens over het feit dat SSRI's en TCA's even werkzaam zouden zijn. Ongewenste effecten worden in de twee groepen even frequent gezien, maar zijn van een andere aard⁶⁻⁷. De meest verrassende evolutie betreft het suïcidegevaar. Daar waar men vroeger stelde dat SSRI's moesten worden voorgeschreven om het gevaar van suïcide te verminderen, zijn er nu goede redenen om aan te nemen dat SSRI's juist een verhoogd suïcidegevaar induceren⁸. Er zijn onvoldoende studies die dit onderzoeken bij TCA's, maar voorzichtigheidshalve wordt aangenomen dat ook bij TCA's het risico verhoogd is. Kortom, reden te meer om voorzichtig om te springen met deze farmaca, zeker indien er een gevaar van suïciditeit bestaat.

De meest fundamentele kritiek op de werkzaamheid van antidepressiva kwam van onderzoekers die bij het 'National Institute of Clinical Excellence' (NICE, Verenigd Koninkrijk) werkten, maar daar een minderheidsstandpunt innamen⁹. Zij publiceerden een goed onderbouwde ana-

lyse in de BMJ waarin zij stelden dat bijna alle studies over werkzaamheid steunen op uitkomsten gescoord op de Hamiltonschaal. Het gemiddelde verschil tussen antidepressiva en placebo is 1,7 op een maximum van 52 punten: dit is klinisch niet relevant. Daarbij gaan zes van de te scoren punten over slaapstoornissen, hetgeen bij sederende antidepressiva de doorslag kan geven. Slaapstoornissen wijzen echter niet noodzakelijk op een depressie. De auteurs wijzen erop dat de studies niet altijd succesvol geblindeerd zijn, want veel patiënten herkennen de ongewenste effecten van antidepressiva. De verschillende studies zijn ook nogal heterogeen: tot 50% van de placebogecontroleerde studies zouden negatief uitvallen¹⁰. Publicatiebias speelt eveneens een rol, want tot voor kort verdwenen negatieve studies nog in de schuif⁵. Ten slotte citeren zij enkele prospectieve studies, die tonen dat personen die met antidepressiva werden behandeld een slechtere prognose hadden dan personen die zonder medicatie werden geholpen. Antidepressiva hebben volgens hen geen klinisch relevant voordeel, maar zeker heel wat (soms ernstige) ongewenste neveneffecten. Om al deze redenen besluiten zij dat de plaats van antidepressiva bij depressie dient herbekeken te worden en pleiten zij ervoor om de guidelines te herzien.

Deze stelling is een uitdaging voor verder onderzoek in dit domein. Eens te meer blijkt dat we voor een zo frequente en ernstige aandoening een tekort hebben aan goede, onafhankelijke studies, ook op lange termijn, die tonen welke subpopulatie baat kan hebben bij antidepressiva. Dit knaagt misschien aan één van onze zekerheden, maar de eerbied voor EBM verplicht ons om hierover verder te rapporteren. Het is cruciaal voor artsen in het veld en voor auteurs van aanbevelingen en consensusstukken over de aanpak bij depressie. Minerva houdt u op de hoogte.

M. De Meyere,
in naam van de redactie

Literatuur

1. De Meyere M. Sertraline bij kinderen en jongeren met een majeure depressie? *Minerva* 2004;3(2):20-1.
2. National Institute of Clinical Excellence. NICE-guideline: Depression in children and young people. <http://www.nice.org.uk/pdf/CG028NICEguideline.pdf>
3. Gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten met depressie: stand van zaken. *Folia Pharmacotheapeutica* 2004;31:100-3. <http://www.bcfi.be/Folia/index.cfm?FoliaWelk=F31N12B&keyword=antidepressiva>
4. Depressing research. *Lancet* 2004;363:1335.
5. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.
6. Butler R, Carney S, Cipriani A, et al. Depressive disorders. *Clin Evid* 2005;13:1238-76.
7. Prodigy Guidance: Depression <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Depression>
8. Pieters G. SSRI's en suïcide. *Minerva* 2006;5(1):2-5.
9. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005;331:155-7.
10. Antidepressiva: Lebensgefährliche Placebos? *ArzneiTelegramm* 2005;36:45-7.

SSRI's en suicide

Duiding: G. Pieters

SSRI's worden beschouwd als effectief en veilig voor de behandeling van tal van aandoeningen. Sinds 1990 bestaat er echter ongerustheid over een mogelijke associatie van SSRI's met suicidaliteit. Intussen werd een dergelijk verband aangetoond in een systematische review van placebogecontroleerde RCT's bij kinderen¹. RCT's en systematische reviews bij volwassenen komen tot tegenstrijdige besluiten en kampen met een tekort aan statistische power of andere methodologische tekortkomingen. Twee recente meta-analyses over suiciderisico bij volwassenen worden hieronder geïllustreerd.



Fergusson D, Doucette S, Glass KC, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330:396-402.

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is er een verband tussen het gebruik van SSRI's en suicidepogingen?

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

Medline (tot 2003), Cochrane Collaboration Register of Controlled Trials (tot 2004) en referentielijsten van drie systematische reviews

Geselecteerde studies

Alle gerandomiseerde klinische studies die een SSRI vergeleken met placebo of een actief controleproduct (niet-SSRI) voor om het even welke aandoening, werden geselecteerd. Abstracts, **crossover studies** en studies met een follow-up van minder dan een week werden uitgesloten. In totaal werden 702 studies geïncludeerd, waarvan 411 SSRI's vergeleken met placebo, 220 met TCA's en 159 met andere behandelingen. Van de studies includeerde 62,3% minder dan honderd patiënten, slechts 7% had een follow-up langer dan zes maanden en van de 493 studies die studie-uitval rapporteren, had 46% een uitval van 25%.

Bestudeerde populatie

In 59% van de studies bestudeerde men patiënten met een andere diagnose dan majeure depressie, in 68% van de studies was meer dan de helft vrouw en in 91% was de gemiddelde leeftijd van de deelnemers jonger dan 60 jaar.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het optreden van fatale en niet-fatale suicidepogingen. Voor deze uitkomst vergeleek men SSRI's versus placebo, versus TCA's en versus andere actieve farmaca in drie afzonderlijke meta-analyses. Men berekende odds ratio's (OR) met het fixed-effectsmodel.

Resultaten

Van 36 445 patiënten had men uit 345 studies gegevens over het aantal zelfmoordpogingen. In totaal waren er 143 pogingen. Patiënten behandeld met SSRI's hadden een significant verhoogde kans op suicidepogingen vergeleken met patiënten die placebo namen: OR 2,28 (95% BI 1,14 tot 4,55) met een NNH van 648. Tussen beide groepen was er geen verschil in het aantal fatale suicidepogingen (OR 0,95; 95% BI 0,24 tot 3,78). In vergelijking met andere behandelingen (niet-TCA's) was er met SSRI's een verhoogd risico van zelfmoordpogingen (OR 1,94; 95% BI 1,06 tot 3,57; NNH 239). Voor fatale suicidepogingen was er geen verschil tussen beide groepen (OR 0,59; 95% BI 0,16 tot 2,24). Wanneer SSRI's werden vergeleken met TCA's werd geen verschil in aantal suicidepogingen vastgesteld (OR 0,88; 95% BI 0,54 tot 1,42). Er was wel een verschil voor het aantal fatale suicidepogingen (OR 7,27; 95% BI 1,26 tot 42,03) [*In BMJ van 19 maart 2005 verscheen een correctie van deze cijfers (verschil tussen SSRI en TCA voor suicide): OR 1,08; BI 95% 0,28 tot 4,09*].

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze systematische review een verband toont tussen het gebruik van SSRI's en zelfmoordpogingen. De gepubliceerde studies hebben echter belangrijke methodologische tekortkomingen. Een betere registratie van alle uitkomsten zou een correctere schatting van het zelfmoordrisico mogelijk maken.

Financiering

Canadian Institutes of Health Research

Belangenvermenging

Eén auteur (D. Healy) vermeldt dat hij als consultant banden heeft met een groot aantal firma's die SSRI's produceren en dat hij fungeerde als expert voor de aanklager in acht rechtszaken rond SSRI's.

Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ* 2005;330:385-90.

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is er een verband tussen het gebruik van SSRI's en een verhoogd risico op suïcide, suïcidale gedachten en zelfverwonding bij volwassenen?

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

Uitgangspunt was de review van de Britse farmaceutische inspectie (MHRA) over de veiligheid van SSRI's bij volwassenen. Dit document brengt de studieresultaten van SSRI's samen, die door de farmaceutische bedrijven werden vrijgegeven.

Geselecteerde studies

Alle gerandomiseerde klinische studies die een SSRI vergeleken met placebo voor om het even welke aandoening, werden geïncludeerd. In totaal waren er gegevens uit 477 RCT's.

Bestudeerde populatie

Meer dan veertigduizend patiënten zijn geïncludeerd; individuele patiëntgegevens zijn niet gerapporteerd.

Uitkomstmeting

De uitkomstmaten waren: zelfmoord, zelfmoordgedachten en zelfverwonding. Voor de analyse gebruikte men het random-effectsmodel.

Resultaten

In totaal werden zestien zelfmoorden, 172 episodes van zelfverwonding en 177 episodes met suïcidale

gedachten gerapporteerd. Met SSRI's stelde men geen significant verhoogd risico vast van suïcide (OR 0,85; 95% BI 0,20 tot 3,40), zelfverwonding (OR 1,57; 95% BI 0,99 tot 2,55) en suïcidale gedachten (OR 0,77; 95% BI 0,37 tot 1,55). In verhouding tot het aantal fatale suïcides werden er weinig episodes van zelfverwonding en zelfmoordgedachten gerapporteerd.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een verhoogd risico van suïcide en zelfverwonding met SSRI's versus placebo niet kan worden uitgesloten. Om de balans tussen risico en baten van SSRI's in de behandeling van depressie volledig te kunnen opmaken, zijn grotere trials met langere follow-up nodig. Voorschrijvers dienen hun patiënten op het risico van suïcidaal gedrag bij SSRI's te wijzen en ze nauwgezet op te volgen in de eerste fasen van de behandeling.

Financiering

Geen

Belangenvermenging

Twee auteurs maakten deel uit van de werkgroep van onafhankelijke experts van het MHRA over de veiligheid van SSRI's en ontvingen daarvoor onkostenvergoedingen en een ereloon. Eén auteur ontving een honorarium voor een lezing over ongewenste medicamenteuze reacties bij hiv op een gesponsorde wetenschappelijke vergadering. De derde auteur vermeldt geen belangenconflict.

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Vertrekkende vanuit verschillende bronnen (alleen gepubliceerde RCT's of gepubliceerde en ongepubliceerde RCT's aangeboden door farmaceutische firma's) komen deze twee studies eigenlijk tot gelijklopende conclusies. Daarbij dienen de beperkingen van beide studies te worden onderstreept. Ze vertrekken van RCT's die geselecteerde patiëntenpopulaties (soms met uitsluiting van acuut suïcidale patiënten) voor allerlei indicaties (niet enkel depressie) meestal voor een beperkte tijd opvolgen, en die niet werden opgezet om suïcidaliteit te onderzoeken. De rapportage van deze 'negatieve uitkomst' is vaak niet optimaal en door de zeldzaamheid ervan zouden één of enkele ongerapporteerde incidenten de resultaten van deze reviews ingrijpend veranderd kunnen hebben. De studies verschillen ook wat de invloed van de industrie betreft. Ongeveer 60% van de patiënten over wie Fergusson et al. rapporteren, komt uit studies die door de industrie zijn gesponsord. De

data van Gunnell et al. zijn allemaal door de industrie aangebracht. In de studie van Fergusson was de rapportage van negatieve uitkomsten echter niet verschillend tussen gesponsorde en niet-gesponsorde studies. Er was ook geen verschil in gerapporteerde suïcidepogingen (fataal en niet-fataal) tussen de twee studies. Waar alle auteurs hun eventuele banden met de industrie bekendmaakten, wordt bij de eerste studie niet vermeld dat Healy in een geruchtmakend incident, omwille van kritische opmerkingen over de rol van de industrie bij het verzwijgen van een mogelijk effect van SSRI's op suïcidaliteit, door druk van die industrie een academische benoeming miste. Er volgde een rechtszaak die uiteindelijk, in de beste Angelsaksische traditie, buiten de rechtbank financieel werd geregeld².

Ondanks antidepressiva niet minder suïcide(pogingen)

Depressie is één van de belangrijkste oorzaken van disfunctioneren/handicap in de wereld, met een grote

impact op de levenskwaliteit van patiënten en hun omgeving, en hoge economische kosten van behandeling en verloren productiviteit. Vele depressieve patiënten hebben suïcidegedachten en doen al dan niet fatale suïcidepogingen. De meeste klinische richtlijnen voor de behandeling van matige tot ernstige depressie noemen antidepressiva als eerstekeuzebehandeling voor majeure depressieve stoornissen³. Tussen de verschillende groepen van antidepressiva worden geen verschillen in werkzaamheid gevonden. Toch worden SSRI's het meest voorgeschreven, mogelijk omdat ze wat beter worden verdragen en bij overdosering minder toxisch zijn. Tussen 1992 en 2002 is de verkoop van antidepressiva in België meer dan verdubbeld (factor 2,3). Het gebruik bij jongeren tussen twaalf en negentien jaar was in 2002 toegenomen tot 23 837 voorschriften. In Nederland steeg het gebruik van SSRI's exponentieel na de introductie ervan in 1989: een gemiddelde groei van 50% tot 1994 en de volgende vijf jaar gemiddeld met nog eens 25%, zonder een daling van de voorschriften van klassieke antidepressiva. In de Verenigde Staten verdubbelde het aantal gebruikers van antidepressiva tussen 1987 en 1997, en had in 2002 één op acht Amerikanen ooit antidepressiva genomen⁴. Ondanks dit grootschalige verbruik van antidepressiva is de globale suïcidefrequentie niet gedaald. Uit analyses van gerandomiseerd onderzoek uit de databank van de 'USA Food and Drug Administration' over bijna twintigduizend patiënten⁵ en vanuit de Nederlandse Geneesmiddelen Registratie Commissie over meer dan twaalfduizend patiënten⁶, bleek dat jaarcijfers van suïcides en suïcidepogingen niet lager waren in de groep die actieve medicatie kreeg dan in de groep die placebo kreeg⁷.

Suicidegevaar bij kinderen en adolescenten

In 2003 waarschuwde de Britse farmaceutische inspectie tegen het voorschrijven van paroxetine bij kinderen en jongeren, omdat uit onderzoek bleek dat in deze populatie suïcidaal gedrag 1,5 tot 3,2 maal vaker voorkwam bij behandeling met paroxetine versus placebo⁸. Deze waarschuwing werd later door verschillende landen overgenomen. Doch grotere beroering ontstond toen uit een uitgelekt intern document van de firma bleek dat de producent belangrijke informatie had achtergehouden bij de registratie van paroxetine. Zo werd aangehaald om informatie van twee onderzoeken uit 1998, die geen gunstig effect bij adolescenten hadden kunnen aantonen, voorzichtig te gebruiken omdat ze nadelig zou zijn voor het imago van het geneesmiddel. Het verhaal over het onderzoek naar SSRI's voor depressie bij

kinderen werd in een editoriaal er een van 'verwarring, manipulatie en institutioneel falen' genoemd⁹. Het is tegen deze achtergrond dat beide reviews over SSRI's bij volwassenen moeten worden gelezen: is het risico van (al dan niet fatale) suïcidepogingen bij gebruik van SSRI's ook bij volwassenen verhoogd?

Bevestiging in observationeel onderzoek

Ook in een gelijktijdig gepubliceerde **nested case-control** studie trachtte men de vraag naar het risico van suïcidepogingen bij antidepressieve behandeling te beantwoorden¹⁰. Hierin vergeleek men het risico van fatale en niet-fatale suïcidepogingen bij patiënten met een nieuwe diagnose van depressie die een SSRI of een TCA kregen. Bij volwassenen vond men geen verschil, maar bij patiënten jonger dan achttien jaar was er een zwakke indicatie voor een verhoogd risico van niet-fatale zelfverwonding bij gebruik van SSRI's. Deze studie heeft andere beperkingen dan de twee voorgaande, hoofdzakelijk door de afwezigheid van randomisatie. Wellicht schreven artsen bijvoorbeeld op grond van een grotere veiligheid bij overdosering preferentieel SSRI's voor bij patiënten met een hoog zelfmoordrisico. Hoewel daarvoor statistisch werd gecontroleerd, kan niet worden uitgesloten dat andere vertekende factoren hier een rol speelden. Het samenbrengen van bevindingen uit experimenteel en observationeel onderzoek, gebruikmakend van verschillende methodologieën, maakt de wetenschappelijke onderbouwing bij het beantwoorden van de onderzoeksvraag naar deze ongewenste effecten wel sterker.

In de praktijk

Een verklaring voor een mogelijke relatie tussen SSRI's en suïcidaliteit is misschien het (motorisch) activerende effect in een periode waarin nog geen duidelijke stemmingsverbetering is opgetreden, of de agitatie die vooral in het begin van de behandeling suïcidegedachten kan verergeren en suïcidepogingen kan uitlokken. Dit betekent dat zeker in de opbouw-fase van een behandeling met SSRI's voor om het even welke indicatie, een intensieve opvolging met frequente consultaties en inschakeling van omgeving of andere hulpverlening moet worden voorzien. Recente twijfels over de validiteit van studies die de werkzaamheid van antidepressiva (zowel SSRI's als TCA's) aantonen, onderschrijven tevens de nood aan zorgvuldige indicatiestelling^{11,12}. In eerste instantie dienen ook evidence-based psychosociale interventies, rekening houdende met de voorkeur van de patiënt, te worden overwogen.

BESLUIT



Deze twee systematische reviews wijzen op een mogelijk verhoogd risico van suïcidepogingen bij volwassenen die worden behandeld met een SSRI voor om het even welke indicatie. Daarom is het aan te bevelen om de indicatie voor het voorschrijven van SSRI's zorgvuldig te overwegen en patiënten die hiermee worden behandeld nauwgezet op te volgen.

Literatuur

- Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
- <http://www.pharmapolitics.com/>
- Van Marwijk HWJ, Grundmeijer HGLM, Bijl D, et al. NHG-Standaard Depressieve stoornis. *Huisarts Wet* 2003; 46:614-23. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M44/start.htm>
- Vandereycken W. Over bittere en vergulde pillen: psychiatrie in het licht (of de schaduw) van de farmaceutische industrie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*. In press.
- Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57: 311-7.
- Storosum JG, van Zwieten BJ, van den Brink W, et al. Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:1271-5.
- Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:165-72.
- http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&cssDocName=CON019494&cssTargetNodeId=221
- Depressing research. [Editorial] *Lancet* 2004;363:1335.
- Martinez C, Rietbrock S, Wise L, et al. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:389-96.
- Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005;331:155-7.
- Moncrieff J. Selective serotonin reuptake inhibitors: evidence base for older antidepressants is shaky too. *BMJ* 2005;330:420.

Sint-janskruid versus paroxetine bij matige tot ernstige majeure depressie

Szegedi A, Kohnen R, Dienel A, et al. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ* 2005;330:503-7.

Duiding: M. De Meyere



SAMENVATTING

Klinische vraag

Is sint-janskruid niet minder effectief dan paroxetine bij volwassen patiënten met een matige tot ernstige majeure depressie?

Achtergrond

Verschillende studies hebben reeds aangetoond dat sint-janskruid (hypericum) werkzaam is bij volwassen patiënten met milde tot matige majeure depressie. In een studie bij patiënten met matige tot ernstige majeure depressie werd hypericum vergeleken met imipramine. De power van de studie was echter te klein om non-inferioriteit te kunnen aantonen.

Bestudeerde populatie

In 21 psychiatrische eerstelijnscentra in Duitsland werden patiënten tussen 18 en 70 jaar gerekruteerd die gedurende twee weken tot een jaar een eerste of recidiverende episode van matige tot ernstige unipolaire majeure depressie doormaakten. Ze hadden minstens een score van 22 punten op de 17-item **Hamilton-depressieschaal** (HAMD-17) waaronder minstens twee punten voor het item 'depressieve stemming'. Exclusiecriteria waren: schizofrenie, acute angststoornis, aanpassingsstoornis, bipolaire stoornis, organisch mentaal lijden, acuut posttraumatisch stressyndroom,

middelenmisbruik, verhoogd suïciderisico, therapiere-sistentie, daling van meer dan 25% op de HAMD-17 tijdens de inloophase van de studie. Uiteindelijk werden 251 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 45 tot 49 jaar (gemiddeld 68 tot 70% vrouwen) in de studie opgenomen. Ze hadden reeds 127 tot 160 dagen een depressie. De Hamiltonscore was vergelijkbaar tussen de twee groepen: 23,1 en 22,7 punten.

Onderzoeksopzet

In een gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde, 'double-dummy', non-inferioriteitstudie werden de patiënten verdeeld in een groep die dagelijks driemaal 300 mg hypericumextract WS (n=125) en een groep die dagelijks 20 mg paroxetine (n=126) kreeg. Men gebruikte een hydroalcoholisch hypericumextract met een gestandaardiseerde inhoud van 3-6% hyperforine en 0,12-0,28% hypericine. De dosis werd verdubbeld tot respectievelijk driemaal 600 mg hypericumextract of 40 mg paroxetine wanneer de depressiescore na twee weken niet met minstens 20% was gedaald. De patiënten werden opgevolgd na een, twee, vier en zes weken.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de absolute daling van de Hamiltonscore zes weken na randomisatie. Secundaire

eindpunten waren: de **Montgomery-Åsberg depressieschaal (MADRS)**, de **Clinical Global Impression Scale (CGIS)** en de **Beck Depression Inventory (BDI)**. Daarnaast werden veiligheid en tolerantie gemeten aan de hand van spontane meldingen, een semigestructureerd interview, klinisch onderzoek en labo-onderzoek. Indien de daling van de Hamiltonscore in de hypericumgroep niet meer dan 2,5 punten kleiner was dan in de paroxetinegroep, beschouwde men sint-janskruid als 'niet minder werkzaam' dan paroxetine. Zowel een per protocol als een intention-to-treatanalyse werden uitgevoerd.

Resultaten

Na twee weken kregen 57% van de deelnemers in de hypericumgroep en 48% in de paroxetinegroep een dubbele dosis toegediend. De compliance (aantal ingenomen tabletten) was 96% in de hypericumgroep en 98% in de paroxetinegroep. Na 42 dagen was in de hypericumgroep de gemiddelde Hamiltonscore gedaald met 14,4 punten (SD 8,8) of met 57% (SD 34) ten opzichte van de basiswaarde. In de paroxetinegroep zag men een daling van 11,4 punten (SD 8,6) of van 45% (SD 34) vergeleken met de basiswaarde. De 97,5% betrouwbaarheidsondergrens voor het verschil tussen hypericum en paroxetine kwam op 1,5 punten meer daling in de hypericumgroep. Daarmee werd niet alleen de inferioriteitsgrens van -2,5 bereikt, maar werd ook de superioriteitsgrens van 0 overschreden. Op de MADRS en BDI zag men eveneens een verbetering met hypericum versus paroxetine. Voor twee items van

de CGIS (verbetering en effectiviteit van de behandeling) was er geen significant verschil tussen hypericum en paroxetine. Subgroepanalyse toonde aan dat een dubbele dosis hypericum een grotere daling gaf van de Hamiltonscore, hetgeen niet het geval was bij paroxetine. In de hypericumgroep rapporteerde 55% van de deelnemers samen 172 ongewenste effecten, terwijl in de paroxetinegroep 76% in totaal 269 nevenwerkingen had (RR 1,72; 95% BI 1,42 tot 2,10). Men zag vooral gastro-intestinale en neurologische symptomen. In de hypericumgroep staakten vier en in de paroxetinegroep acht patiënten de studie wegens nevenwerkingen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat in de behandeling van matige tot ernstige majeure depressie hypericumextract WS 5570 minstens even effectief is en beter verdragen wordt dan paroxetine.

Financiering

Dr Willmar Schwabe Pharmaceuticals, fabrikant van WS 5570

Belangenvermenging

De eerste auteur ontving vergoedingen van Dr Willmar Schwabe Pharmaceuticals voor consultancy, de tweede auteur is hoofd van een researchorganisatie die reeds betrokken was bij studies over hypericum voor verschillende farmaceutische firma's. De twee andere auteurs zijn werknemers bij Dr Willmar Schwabe Pharmaceuticals.

BESPREKING

De gebruikte methode

Het is merkwaardig dat een non-inferioriteitsstudie¹ over sint-janskruid wordt gepubliceerd. In de laatste jaren zijn telkens placebogecontroleerde studies opgezet²: de studie met imipramine had onvoldoende bewijskracht³ en de studie met sertraline viel negatief uit⁴. De verwondering is des te groter, omdat men de laatste tijd duidelijk de vraag stelt of onder andere de SSRI's überhaupt wel een betere werking hebben dan placebo⁵. Deze studie claimt een non-inferioriteitsdesign te hebben en dient dus aan de twee voorwaarden te voldoen¹. Er moet eerst en vooral aangetoond worden dat beide moleculen voor deze indicatie effectief zijn. En dit is zeker niet het geval voor sint-janskruid, waarvan de werkzaamheid bij ernstige majeure depressie niet is bewezen. Aan de tweede voorwaarde is wel voldaan, want er wordt zowel een intention-to-treat als een per protocol analyse verricht. Ten slotte zijn de vier auteurs op de een of andere manier verbonden aan de firma die sint-janskruid aflevert: twee auteurs zijn zelfs werknemers bij de firma; alle correspondentie dient men te richten naar een van hen. Ook de auteurs zijn zich hiervan bewust en stellen dat 'de overtuigende resultaten van hypericumextract WS 5570 in deze studie verder onafhankelijk onderzoek vragen'⁶.

De context

Wat is nu de plaats van sint-janskruid in het arsenaal van de arts? Op basis van twee systematische reviews wordt de *werkzaamheid* erkend bij milde en matige vormen van majeure depressie². Maar juist bij deze vormen zijn niet-medicamenteuze alternatieven ook werkzaam². Voor ernstige majeure depressie is er één studie die onvoldoende bewijskracht had³ en deze studie van Szegedi et al. schiet methodologisch tekort. Ze toont aan dat er bij sint-janskruid heel wat ongewenste effecten optreden. Alhoewel dit minder is dan bij paroxetine is het toch indrukwekkend, namelijk bij 55% van de patiënten. Het gaat meestal om gastro-intestinale last, hoofdpijn, rusteloosheid, duizeligheid, vermoeidheid, droge mond, fotosensibilisatie, pollakisurie, anorgasmie, zweten en opzwellen. Daarnaast is bekend dat sint-janskruid het cytochroom P-450 beïnvloedt, hetgeen de werkzaamheid van andere farmaca kan verstoren. Tevens zijn er interacties beschreven met onder meer contraceptiva, anticoagulantia en anticonvulsiva. Het gebruik ervan is niet aangewezen bij zwangerschap of borstvoeding omdat we nog geen zekerheid hebben over de veiligheid. Voorts is niet bekend wat de beste dosis is, aangezien er naargelang het product en de extractie verschillen kunnen optre-

den. In de imipraminestudie werd gebruik gemaakt van 1 800 mg/dag (LI 160) en in de sertralinstudie van 900 tot 1 500 mg/dag van een gestandaardiseerd hypericumextract 0,12-0,28%. In deze studie gebruikte men 900 mg/dag van een WS 5570-extract. Er is dus geen eenduidigheid omtrent dosis en extract. Men pleit er daarom voor om eerst verder onderzoek te verrichten en te zoeken naar reproduceerbaarheid, zodat een gestandaardiseerd product kan worden aangeraden^{2,7}. Ten laatste is er weinig of niets bekend over het suïci-

degevaar bij mensen die sint-janskruid nemen. In het licht van de huidige discussies over de veiligheid van SSRI's dient ook dit aan bod te komen bij studies met sint-janskruid^{8,9}. Studies op lange termijn ontbreken totaal en de auteurs kondigen zelf een studie aan die over langere tijd zou lopen.

Om al deze redenen vragen verschillende auteurs zich af of het wel geoorloofd is om sint-janskruid zonder voorschrift beschikbaar te laten^{2,4,7}. Sint-janskruid is immers nog steeds als voedingssupplement beschikbaar!

BESLUIT



Op basis van deze vergelijkende studie bij patiënten met een matige tot ernstige majeure depressie besluiten de auteurs dat sint-janskruid niet minder werkzaam is dan paroxetine, en minder ongewenste effecten vertoont. Deze non-inferioriteitstudie beantwoordt echter niet aan alle methodologische vereisten, zodat we moeten besluiten dat er momenteel geen plaats is voor sint-janskruid bij matige tot ernstige vormen van majeure depressie.

Literatuur

1. van Driel M, Chevalier P. Evaluatie van nieuwe geneesmiddelen: 'superieur', 'equivalent' of 'niet-inferieur'? *Minerva* 2005;4(10):154.
2. Butler R, Carney S, Cipriani A, et al. Depressive disorders. *Clin Evid* 2005;13:1238-76.
3. Vorbach EU, Hübner WD, Arnoldt KH. Effectiveness and tolerance of the hypericum extract LI 160 in comparison with imipramine: randomized double-blind study with 135 outpatients. *J Geriatric Psychiatry Neurol* 1994; 7(suppl 1):S19-23.
4. De Meyere M. Werkt sint-janskruid bij majeure depressie? *Minerva* 2002;1(3):35-6.
5. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005;331:155-7.
6. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.
7. Prodigy Guidance: Depression. www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Depression
8. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330:396-9.
9. Gunnell D, Ashby D. Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm? *BMJ* 2004;329:34-8.

Medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie

Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacologic treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. A review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608.

Duiding: P. De Paepe, M. Petrovic



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van geneesmiddelen in de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie?

Achtergrond

Neuropsychiatrische symptomen zoals agitatie, agressie, wanen, hallucinaties, repetitief roepen en rondlopen komen frequent voor bij demente personen. Ze vormen een zware belasting voor de verzorgers en leiden dikwijls tot vroegtijdige institutionalisering van

de patiënt. Hoewel niet-farmacologische interventies eerste keus zijn, wordt een waaier van geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie.

Methode

Synthese van de beschikbare literatuur

Geraadpleegde bronnen

Medline (1966 tot juli 2004), Cochrane Database of Systematic Reviews en referentielijsten van relevante publicaties

Geselecteerde studies

Men includeerde dubbelblinde placebogecontroleerde RCT's of meta-analyses van RCT's die het effect onderzochten van geneesmiddelen op neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met dementie. Studies met geneesmiddelen die niet beschikbaar zijn in de Verenigde Staten, werden geëxcludeerd. In totaal werden 25 RCT's en vier meta-analyses behouden (zie tabel op blz. 9).

Bestudeerde populatie

De patiënten hadden volgens de DSM-IV-criteria matige tot ernstige dementie. Het type dementie varieerde: alzheimer, vasculaire, gemengd type of 'Lewy bodies'-dementie. In de meeste gevallen ging het om geïnstitutionaliseerde patiënten.

Uitkomstmeting

De studies gebruikten verschillende uitkomstmaten van het effect van geneesmiddelen op neuropsychiatrische symptomen.

Resultaten

Typische neuroleptica

Volgens de beschikbare studies bestaat er geen duidelijke evidentie dat typische neuroleptica nuttig zijn voor de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie. Tussen de verschillende producten is er geen verschil in effectiviteit en optreden van ongewenste effecten (extrapyramidale symptomen, sedatie). De relevantie van het statistisch significante effect van haloperidol op agressie in een Cochrane review wordt door de auteurs in vraag gesteld.

Atypische neuroleptica

Olanzapine (5-10 mg/dag) en risperidon (1 mg/dag) zijn matig effectief in de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met alzheimer- of vasculaire dementie. De incidentie van extrapyramidale symptomen is laag, maar sedatie blijft een probleem.

BESPREKING

Interpretatie van de studieresultaten

De interpretatie en vergelijkbaarheid van de verschillende studies wordt bemoeilijkt door heterogeniteit in de onderzochte patiëntenpopulaties enerzijds en het meten van klinische eindpunten anderzijds. De studies werden uitgevoerd bij patiënten met verschillende graden van ernst van neuropsychiatrische symptomen. Ze laten dus niet toe om uitspraken te doen over de werkzaamheid van farmacologische maatregelen bij patiënten met *ernstige* symptomen. Verschillende meetschalen werden gehanteerd om de effectiviteit van de ingestelde behandeling te evalueren en het is niet duidelijk welke verandering op de gebruikte meetschalen overeenkomt met een klinisch significante respons. De gunstige effecten bijvoorbeeld van de cholinesteraseremmers mogen dan wel statistisch significant zijn, toch rijst de

Een verhoogd risico op ischemisch CVA wordt in een studie aangetoond.

Antidepressiva

Met uitzondering van een studie met citalopram wordt er geen gunstig effect op neuropsychiatrische symptomen bij dementie waargenomen.

Anti-epileptica

Valproaat is niet effectief in de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie, en voor carbamazepine is de werkzaamheid onvoldoende aangetoond.

Cholinesterase-inhibitoren

Enkele studies tonen een statistisch significante verbetering van neuropsychiatrische symptomen, maar de klinische relevantie van de resultaten is gering.

Andere middelen

Twee studies geven tegenstrijdige resultaten voor de effectiviteit van memantine op neuropsychiatrische symptomen. In een RCT vindt men 24 uur na een intramusculaire injectie met lorazepam geen gunstig effect op neuropsychiatrische symptomen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het behandelen van neuropsychiatrische symptomen bij dementie met medicatie weinig effectief is. Voor risperidon en olanzapine is de werkzaamheid het best aangetoond, maar de effecten zijn gering en bovendien zou er een toegenomen risico zijn van ischemisch CVA.

Financiering

'National Institute on Aging' en 'Paul Beerson Faculty Scholars in Aging Research' (V.S.)

Belangenvermenging

Twee auteurs vermelden geen belangenvermenging. Een auteur ontving beurzen van Pfizer en Eli Lilly en was consulent voor Novartis.

vraag naar de klinische relevantie ervan. De verschillen in neuropsychiatrische scores zijn immers klein. Daarbij werden multipale vergelijkingen uitgevoerd op meerdere subschalen, hetgeen aanleiding kan geven tot een foutieve conclusie (met name onterecht aannemen dat er een verschil bestaat). Relevante klinische eindpunten, zoals de noodzaak tot opname in een rusthuis, levenskwaliteit, en stress en depressie bij de verzorgers zijn belangrijk in de discussie over de kosten en baten van de farmacologische aanpak van neuropsychiatrische symptomen, maar deze ontbreken voornamelijk. Bij het rapporteren van de studieresultaten valt op dat men in vele studies de negatieve primaire uitkomsten weinig benadrukt en daarentegen de positieve secundaire uitkomsten beklemtoont. De meeste zijn door farmaceutische firma's gesponsord en geïnitieerd.

Tabel: Overzicht van beschikbare studies met typische neuroleptica, atypische neuroleptica, antidepressiva, anti-epileptica en cholinesterase-inhibitoren in de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie.

	Aantal studies	Bestudeerde producten	Studieduur*
Typische neuroleptica	2 meta-analyses (van 12 RCT's) + 2 RCT's	haloperidol, thioridazine, thiothixene, chlorpromazine, trifluoperazine, acetophenazine	17 dagen tot 16 weken
Atypische neuroleptica	6 RCT's	risperidon, olanzapine	24 uur tot 12 weken
Antidepressiva	5 RCT's	sertraline, fluoxetine, citalopram, trazodon	17 dagen tot 16 weken
Anti-epileptica	3 RCT's	valproaat, carbamazepine	3 tot 6 weken
Cholinesterase-inhibitoren	2 meta-analyses + 6 RCT's	rivastigmine, donepezil, galantamine, metrifonaat, tacrine, velnacrine, physostigmine	6 weken tot 4 jaar

Opvallend in de placebogecontroleerde studies is de verbetering van de neuropsychiatrische symptomen in de placebogroep. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn niet-farmacologische invloeden zoals bijvoorbeeld extra aandacht voor patiënten in de studie of zogenaamde 'regressie naar het gemiddelde', aangezien geneesmiddelen meestal worden opgestart wanneer de gedragsstoornissen het meest uitgesproken zijn. Een algemene opmerking van de auteurs is dat slechts enkele studies ook patiënten met 'Lewy bodies'-dementie includeerden, waardoor de resultaten van de studies niet naar deze patiënten mogen worden geëxtrapoleerd.

Atypische versus typisch neuroleptica

In hun besluit stellen de auteurs dat de huidige evidentie suggereert dat, indien niet-farmacologische maatregelen falen, de atypische neuroleptica risperidon en olanzapine de eerste keuze zijn voor de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie. De typische neuroleptica zijn dan ook volgens hen geen eerste keuze omwille van de geringere werkzaamheid en de frequentere bijwerkingen. Dit is in tegenspraak met wat we in een vorige bespreking in Minerva stelden, namelijk dat er voor deze indicatie geen harde wetenschappelijke argumenten zijn om de atypische neuroleptica te verkiezen boven de typische neuroleptica^{1,2}. Olanzapine werd nooit vergeleken met een typisch neurolepticum voor deze indicatie en risperidon in slechts twee studies. Uit placebogecontroleerde studies blijkt bovendien dat de incidentie van cerebrovasculaire accidenten met een factor drie toeneemt bij patiënten behandeld met risperidon of olanzapine. Een recente retrospectieve cohortstudie bij dementerende bejaarden toont dat ook de typische neuroleptica het risico van ischemisch CVA doen toenemen in dezelfde orde van grootte³.

Versus andere medicamenteuze opties

Recent werd een RCT gepubliceerd waarin het atypische neurolepticum quetiapine werd vergeleken met rivastigmine of placebo voor de behandeling van agitatie bij dementie. Quetiapine noch rivastigmine waren effectief, en in vergelijking met placebo ging quetiapine bovendien gepaard met een grotere cognitieve achteruitgang⁴. Het effect van de cholinesterase-inhibitoren op de neuropsychiatrische symptomen is dus gering en de vraag naar de klinische relevantie van deze geringe verbeteringen dringt zich op. De goede tolerantie en het gunstige effect op het cognitieve functioneren zijn voor de auteurs argumenten om ze vooralsnog voor deze indicatie te gebruiken. De meeste patiënten die in de studies werden geïncludeerd, hadden echter geringe neuropsychiatrische symptomen, zodat extrapolatie naar patiënten met ernstige symptomen niet mogelijk is. Voor de benzodiazepines is in de enige beschikbare RCT een gunstig effect op neuropsychiatrische symptomen aangetoond, zonder significante toename van bijwerkingen. Ze worden echter niet aanbevolen voor deze indicatie omwille van het risico op versnelde cognitieve disfunctie, paradoxale agitatie en vallen⁵.

Niet-medicamenteuze aanpak

De auteurs wijzen op het belang van niet-farmacologische interventies, zoals realiteitsoriëntatie en muziektherapie, bij de behandeling van neuropsychiatrische symptomen. Ook het stopzetten van neuroleptica en benzodiazepines dient steeds in overweging genomen te worden. Uit studies is immers gebleken dat dit geen toename van gedragsproblemen veroorzaakt en zelfs gepaard gaat met een verbetering van de cognitieve functie en het affect⁶.

BESLUIT



Eerder werd in Minerva besloten dat er onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing is om bij demente patiënten met gedragstoornissen atypische neuroleptica te verkiezen boven typische^{1,2}. Deze review stelt daarnaast het effect van elke medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij demente patiënten in vraag.

Literatuur

1. Warner J, Butler R, Arya P. Dementia. *Clin Evid* 2005;13: 1230-7.
2. De Paepe P. Is er een plaats voor atypische neuroleptica bij dementie? *Minerva* 2005;4(2):26-8.
3. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005;330:445-50.
4. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005;330:874-8.
5. Ancill RJ, Carlyle WW, Liang RA, Holliday SG. Agitation in the demented elderly: a role for benzodiazepines? *Int Clin Psychopharmacol* 1991;6:141-6.
6. Roland M. Niet-medicamenteuze benadering. *Minerva* 2002;1(1):9-11.

Productnamen

Acetophenazine= Niet verkrijgbaar in België
 Carbamazepine=Tegretol®
 Chlorpromazine= Niet verkrijgbaar in België
 Citalopram=Cipramil®
 Donepezil=Aricept®
 Fluoxetine=Prozac®, Fontex®
 Galantamine=Reminyl®
 Haloperidol=Haldol®
 Mefenorex= Niet verkrijgbaar in België
 Olanzapine=Zyprexa®
 Physostigmine= Niet verkrijgbaar in België

Quetiapine=Seroquel®
 Risperidon=Risperdal®
 Rivastigmine=Exelon®
 Sertraline=Serlain®
 Tacrine= Niet verkrijgbaar in België
 Thioridazine=Melleril®
 Thiothixene= Niet verkrijgbaar in België
 Trazodon=Trazolan®
 Trifluoperazine= Niet verkrijgbaar in België
 Valproaat=Depakin®
 Velnacrine= Niet verkrijgbaar in België

Ximelagatran in de behandeling van DVT en VKF

Duiding: P. Chevalier

Deze bespreking behandelt enkele aspecten van trombo-embolische aandoeningen.

De behandeling en preventie van een recidief *diepe veneuze trombose* (DVT), al dan niet met een longembolie, staat vast: namelijk subcutane inspuitingen met een laagmoleculairgewichtheparine gevolgd door een orale behandeling met anticoagulantia gedurende meerdere maanden.

Niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (VKF) is verantwoordelijk voor 15% van de CVA's¹. Warfarine vermindert het risico op CVA bij VKF met 62%². Een eerste open studie met ximelagatran versus warfarine voor deze indicatie (SPORTIF III) concludeerde dat beide behandelingen even effectief waren³.

De huidige anticoagulerende behandeling vereist strikte monitoring en is niet zonder risico's. Behandeling met de directe trombine-inhibitor ximelagatran is per os en behoeft geen monitoring. Indien dit product even of minstens even effectief en minder toxisch is, zou het voor deze indicaties een belangrijke therapeutische bijdrage zijn.



Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis. A randomized trial. *JAMA* 2005;293:681-9.

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat zijn de effectiviteit en veiligheid van oraal ximelagatran versus behandeling met een laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) gevolgd door orale anticoagulantia in de preventie van recidieven van DVT met of zonder longembolie?

Bestudeerde populatie

Patiënten van achttien jaar of ouder, met een acute (<2 weken) DVT, al dan niet verward met longembolieën, werden geïncludeerd. De diagnose van DVT werd gesteld met behulp van compressie-

echografie of contrastvenografie. Een longembolie werd gediagnosticeerd bij patiënten met klinische symptomen en een positieve longperfusiescan. De exclusiecriteria waren onder andere: contra-indicaties voor anticoagulantia, overgewicht (>140 kg), bloedingsstoornissen, trombopenie, hemodynamisch instabiel longembolie, recent CVA, lever- en nierfunctiestoornissen, recente of geplande zware heilkundige ingreep, levensverwachting van minder dan zes maanden, recent gebruik van trombolitica en potentiële zwangerschap. Er werden uiteindelijk 2 489 patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer

57 (range 18 tot 95) jaar in de studie opgenomen. Bij 916 van deze patiënten werd bijkomend een longembolie gediagnosticeerd.

Onderzoeksopzet

Een multicenter (279 centra verspreid over 28 landen) dubbelblinde, gerandomiseerde non-inferioriteitstudie verdeelde de patiënten in twee groepen. Eén groep (n=1 240) nam tweemaal daags 36 mg ximelagatran met placebo-warfarine na een initiële behandeling (5 tot 20 dagen) met subcutaan placebo. De andere groep (n=1 249) nam warfarine aan een dosis die resulteerde in een INR tussen 2 en 3 samen met placebo-ximelagatran na een initiële behandeling met tweemaal daags 1 mg/kg subcutaan enoxaparine. De patiënten werden gedurende zes maanden gevolgd en kwamen op controle na 2, 4, 8, 12, 16, 21 en 26 weken. Een reële (warfarinegroep) of fictieve (ximelagatragroep) INR werd gebruikt om de behandeling reëel of fictief aan te passen.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de effectiviteit van beide behandelingen uitgedrukt in het aantal recidieven van veneuze trombo-embolie, gediagnosticeerd met behulp van compressie-echografie of contrastvenografie. Secundaire uitkomstmaten waren: veiligheid van beide behandelingen uitgedrukt in het aantal majeure bloedingen (fatale bloeding, bloeding op een vitale plaats, reductie in hemoglobine van 2 g/dl, transfusienood van minstens twee eenheden bloed of packed cells), mineure bloedingen en mortaliteit. De non-inferioriteitsgrens lag op 4%. Analyse gebeurde volgens intention-to-treat en de patiënten werden gedurende zes maanden opgevolgd.

Resultaten

Bij 2,1% (26/1 240) in de ximelagatragroep was er een recidief veneuze trombo-embolie vergeleken met 2,0% (24/1 249) in de controlegroep. Het absolute risicoverschil tussen beide groepen bedroeg 0,2% (95% BI -1,0 tot 1,3). Het cumulatieve risico van majeure bloedingen was 1,3% in de ximelagatragroep versus 2,2% in de controlegroep (absoluut risicoverschil -1,0%; 95% BI -2,1 tot 0,1) en van mortaliteit was dit 2,3% versus 3,4% (absoluut risicoverschil -1,1%; 95% BI -2,4 tot 0,2). De alanine-aminotransferasen stegen tot driemaal boven de normale waarde bij 119 patiënten (9,6%) met ximelagatran versus 25 patiënten (2,0%) met warfarine. Coronaire incidenten kwamen meer voor in de ximelagatragroep (10/1 240) dan in de controlegroep (1/1 249) (p=0,006).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een vaste dosis ximelagatran even effectief is als enoxaparine/warfarine in de behandeling van DVT en gepaard gaat met een vergelijkbaar bloedingrisico. De waargenomen stijging in leverenzymen en coronaire incidenten bij behandeling met ximelagatran moet verder worden onderzocht.

Financiering

AstraZeneca

Belangenvermenging

Versillende auteurs verklaren consulent of onderzoeker te zijn geweest bij of te zijn gesponsord door AstraZeneca en andere firma's. Vier leden van het uitvoerend comité waren werknemer bij de sponsorende firma. De resultaten werden geanalyseerd door de firma.

Albers GW, Diener HC, Frison L, et al; SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690-8.

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat zijn de effectiviteit en veiligheid van ximelagatran versus warfarine in de preventie van CVA en systemische embolieën bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie?

Bestudeerde populatie

Deze studie includeerde 3 922 patiënten met persistente of paroxysmale voorkamerfibrillatie en minstens één bijkomende risicofactor voor CVA: voorafgaand CVA, TIA, systemische embolie, hypertensie, linker-ventrikeldisfunctie (ejectiefractie <40% of symptomatische systolische of diastolische insufficiëntie), 75 jaar of ouder, 65 jaar of ouder met bekende coronaire ziekte of diabetes en nood aan anticoagulerende behandeling. Exclusiecriteria zijn in de publicatie niet vermeld. De

gemiddelde leeftijd van de patiënten was 71,6 jaar (SD 9) en 70% was man.

Onderzoeksopzet

In deze multicenter (409 centra van zowel specialisten als huisartsen), gecontroleerde, dubbelblinde, **double dummy**, gerandomiseerde, non-inferioriteitstudie, werden de deelnemers verdeeld in een groep (n=1 960) die een vaste dosis ximelagatran (36 mg tweemaal per dag) kreeg en een groep (n=1 953) die een dosis warfarine kreeg, getitreerd in functie van een INR-streefwaarde tussen 2,0 en 3,0. De INR werd ten minste om de 31 dagen gecontroleerd en een fictieve INR werd genoteerd bij ximelagatran. Een dosis aspirine van minder dan 100 mg per dag was toegelaten, alsook een NSAID gedurende maximaal zeven dagen per maand.

Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat was de som van alle CVA's (ischemisch of hemorragisch) en embolische accidenten. De secundaire uitkomstmaten zijn niet beschreven, maar een tabel vermeldt: ischemisch CVA, hemorragisch CVA, embolisch accident, overlijden, fataal CVA, fataal hemorragisch CVA, CVA met restinvaliditeit en combinaties van verschillende uitkomstmaten. Deze uitkomstmaten werden elke zes maanden geëvalueerd aan de hand van een systematische vragenlijst en precieze definities, die waren gevalideerd door een neuroloog die blind was voor de behandeling. Het protocol werd opgezet met een inferioriteitgrens van 2,0%. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat voor enkele uitkomsten (waaronder de samengestelde), maar niet voor alle eindpunten.

Resultaten

De gemiddelde duur van follow-up was twintig maanden. De incidentie van de primaire uitkomst was 1,6% per jaar in de ximelagatran groep en 1,2% in de warfarine groep (een absoluut risicoverschil van 0,55%; 95% BI -0,13 tot 1,03%, dus niet significant verschillend). Tussen beide groepen was er evenmin een verschil in de incidentie van majeure bloedingen (3,1% bij warfarine en 2,4% bij ximelagatran), maar er waren

minder bloedingen (majeure en mineure) in de ximelagatran groep (37% per jaar) dan in de warfarine groep (47%): ARR 10%. Dit risico bestond bij gelijktijdige inname van aspirine (41 versus 37% bij ximelagatran, 69 versus 44% bij warfarine). Een verhoging (driemaal meer dan normaal) van transaminasen werd vastgesteld bij 6% van de patiënten behandeld met ximelagatran, tegenover 0,8% met warfarine. Bij patiënten die ximelagatran innamen, werden twee sterfgevallen aan leverfalen toegeschreven.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie die een anticoagulerende behandeling nodig hebben, een vaste dosis oraal ximelagatran effectief is ter preventie van trombo-embolie. In vergelijking met een behandeling met warfarine is opvolging van de coagulatie niet noodzakelijk. Het risico van hepatotoxiciteit vraagt verder onderzoek.

Financiering

AstraZeneca

Belangenvermenging

Verschiede auteurs zijn consulent voor onder andere de sponsorende firma. De sponsor is tussengekomen in alle fasen van de studie.

BESPREKING

Behandeling van DVT

Methodologische bedenkingen

Deze studie bij patiënten met DVT hanteert een correct, gerandomiseerd, dubbelblind non-inferioriteit-protocol met een acceptabele non-inferioriteitgrens van 4%⁴. De geïncludeerde populatie is vergelijkbaar met deze van andere studies bij deze indicatie, maar met een kleinere subpopulatie van kankerpatiënten (die een verhoogd risico hebben van recidief en bloeding). Een vijfde van de deelnemers had reeds andere veneuze trombo-embolieën doorgemaakt en een derde had scintigrafische tekenen of symptomen suggestief (dus waarschijnlijk, maar niet bewezen) voor longembolie. De prospectieve registratie van ernstige coronaire incidenten is niet vermeld in het protocol en maakt deel uit van een retrospectieve studie. De studieduur van zes maanden is correct in verhouding tot het gebruikelijke beleid bij deze indicatie.

Andere studies bij DVT

Het aantal ernstige recidieven van trombo-embolie ligt lager dan het aantal dat werd vastgesteld (4 à 5%) in andere studies met andere moleculen dan ximelagatran⁵⁻⁷, zowel in de warfarine/enoxaparine groep (2%) als in de ximelagatran groep (2,1%). Hierdoor zou een eventueel verschil, dat bij een hoge incidentie wel vastgesteld kan worden, afgezwakt kunnen zijn. Tevens moet men rekening houden met het feit dat in de enoxaparine/warfarine groep de INR's gemiddeld

61% van de tijd binnen de range van 2-3 liggen, terwijl in de ximelagatran groep de theoretische effectiviteit gedurende 100% van de tijd bereikt wordt. Een meer effectieve anticoagulerende 'dekking' zou andere (betere) cijfers kunnen geven voor de warfarine groep. Het betrouwbaarheidsinterval van het verschil (-1,0 tot 1,3) voor trombo-embolische recidieven, wijst erop dat we niet kunnen besluiten dat de ene behandeling slechter is dan de andere. Het aantal majeure bloedingen is statistisch niet verschillend tussen de twee groepen (1,3% in de ximelagatran groep en 2,2% in de warfarine/enoxaparine groep) en gelijk aan deze vastgesteld in eerdere studies met ximelagatran⁵⁻⁷, namelijk 2 à 3%. Het risico op bloedingen is echter niet nul met ximelagatran. Dit is verontrustend, vooral omdat hiervoor momenteel geen antidotum bestaat.

Behandeling van VKF

Een paroxysmale of chronische voorkamerfibrillatie verhoogt de kans op trombo-embolie. Het risico op CVA wordt geschat op minder dan 1% per jaar bij afwezigheid van andere risicofactoren en bij patiënten jonger dan 65 jaar, en op 9% bij personen ouder dan 75 jaar met één of meerdere risicofactoren⁸. Een anticoagulerende behandeling zal worden overwogen bij een patiënt die een TIA of een CVA heeft doorgemaakt, of een andere risicofactor heeft: arteri-

ele hypertensie, diabetes, hartinsufficiëntie, coronaire ischemie of reumatische klepaandoening⁸.

Methodologie

Het protocol van deze non-inferioriteitstudie lijkt op het eerste gezicht correct. Men includeerde een populatie met een verhoogd risico. Slechts 42 tot 43% van de geïncludeerde deelnemers was ouder dan 75 jaar, hetgeen betekent dat minstens 57% van de geïncludeerde personen één of andere risicofactor had om geïncludeerd te mogen worden (en bij wie een anticoagulerende behandeling nodig was). De opvolging van deze anticoagulatie is echter onvoldoende met dikwijls slechts één controle per maand. De gemiddelde INR-streefwaarde van 2,4 voor warfarine wordt slechts in 68% van de behandelperiode bereikt. Bij de 23 patiënten die een ischemisch CVA hadden en van wie INR-gegevens in de 30 dagen na het CVA beschikbaar waren, was deze INR in 39% van de gevallen lager dan 2,0. Deze studie vergelijkt dus niet het effect van ximelagatran versus een *effectieve* dosis warfarine (die de streefwaarde bereikt). De daling van het aantal ernstige bloedingen resulteert niet in een afname van het aantal niet-fatale (twee in elke groep) of fatale (twee in de ximelagatran- en geen in de warfarinegroep) hemorrhagische CVA's. Volgens onze berekeningen heeft 37% van de patiënten in de ximelagatran groep en 33% in de warfarinegroep de behandeling gestopt, hetgeen de gegevens over effectiviteit en veiligheid onbetrouwbaar maakt. Daarnaast zijn enkele uitkomsten niet volgens intention-to-treat geanalyseerd en is de sponsor in elke fase van de studie tussengekomen (dus ook bij verzameling en analyse van de gegevens). De belangrijkste methodologische kritiek op deze studie is dat de analysemethode en de inferioriteitsgrens (2%), die gebruikt zijn om non-inferioriteit aan te tonen, niet adequaat

zijn⁹. Hierdoor zijn de resultaten niet valide.

Gelijke effectiviteit bij VKF?

In deze studie bij VKF kon men dus niet aantonen dat ximelagatran niet inferieur is aan warfarine (non-inferioriteitprotocol), met name voor de samengestelde primaire uitkomst. Voor andere secundaire uitkomsten (samengesteld of niet) zien we verschillen, maar deze zijn niet statistisch getoetst: in de ximelagatran groep zijn er meer fatale CVA's (0,3% versus 0,1%), meer systemische embolieën (0,2% versus 0,03%) en meer fatale hemorrhagische CVA's (0,1% versus 0%).

Ongewenste effecten van ximelagatran

De studie bij DVT brengt twee verontrustende problemen aan het licht. Het eerste is een bevestiging van een mogelijke hepatische toxiciteit van ximelagatran: bij 9,6% van de deelnemers in de ximelagatran groep vergeleken met 2% in de warfarine/enoxaparine groep. De SPORTIF-studie bij VKF rapporteert een incidentie van 6 tot 9%. Deze leverfunctiestoornissen worden beschreven als grotendeels asymptomatisch, maar andere auteurs schatten dat dit resulteert in één sterfgeval door leverinsufficiëntie op 2 300 patiënten met chronische voorkamerfibrillatie behandeld met ximelagatran¹⁰. Ernstige nierinsufficiëntie is eveneens een contra-indicatie voor gebruik. Retrospectieve analyse van ongewenste effecten tijdens het verloop van de studie toont een belangrijk verschil in de incidentie van ernstige coronaire incidenten: 0,8% in de ximelagatran groep versus 0,08% in de warfarine/enoxaparine groep. Dit sluit aan bij een review van studies met ximelagatran uitgevoerd door de FDA¹¹, waarbij men een significant verschil in incidentie van myocardi-farct vaststelde (1,7% versus 0,7%; $p=0,004$). Al deze vaststellingen nopen tot voorzichtigheid¹².

BESLUIT



De studie bij patiënten met een *diepe veneuze trombose* toont aan dat een behandeling met ximelagatran niet inferieur is aan een behandeling met warfarine/enoxaparine in de preventie van diepe veneuze trombosen. De studie bij patiënten met *voorkamerfibrillatie* en andere risicofactoren kan wegens methodologische beperkingen niet aantonen dat een behandeling met ximelagatran niet inferieur is aan een behandeling met warfarine in de preventie van trombo-embolische complicaties.

Aangezien er geen therapeutische meerwaarde kon worden aangetoond en er aanwijzingen zijn voor een belangrijke hepatische en mogelijk ook cardiale toxiciteit, besluiten we dat er momenteel geen plaats is voor ximelagatran in de behandeling van diepe veneuze trombose (DVT), en zeker niet bij voorkamerfibrillatie (VKF).

Literatuur

1. Cardiogenic brain embolism: the second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989;46:727-43.
2. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
3. Olsson SB; Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691-8.
4. van Driel M, Chevalier P. Evaluatie van nieuwe geneesmiddelen: 'Superieur', 'equivalent' of 'niet-inferieur'? *Minerva* 2005;4(10):154.
5. The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous throm-

- boembolism. *N Engl J Med* 1997;337:657-62.
6. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:867-73.
 7. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134:191-202.
 8. Boode BSP, Frijling BD, Heeringa I, et al. NHG Standaard Atriumfibrilleren. *Huisarts Wet* 2003;46:819-30. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M79/start.htm>
 9. Kaul S, Diamond GA, Weintraub WS. Trials and tribulations of non-inferiority. The ximelagatran experience. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1986-95.
 10. O'Brien CL, Gage BF. Costs and effectiveness of ximelagatran for stroke prophylaxis in chronic atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:699-706.
 11. Gurewich V. Ximelagatran – Promises and concerns. *JAMA* 2005;293:736-9.
 12. Mélagatran (Melagatran), Ximélagatran ((Exanta) ne simplifient pas vraiment le traitement anticoagulant. *Rev Prescrire* 2004;256:811-7.

Vestibulaire rehabilitatie bij duizeligheid

Yardley L, Donovan-Hall M, Smith HE, et al. Effectiveness of primary care based vestibular rehabilitation for chronic dizziness. *Ann Intern Med* 2004;141:598-605.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de doeltreffendheid van vestibulaire rehabilitatie in de huisartspraktijk bij patiënten die lijden aan chronische duizeligheid?

Achtergrond

Duizeligheid is een vaak voorkomend symptoom en wordt doorgaans behandeld door de huisarts. Verschillende studies hebben aangetoond dat vestibulaire rehabilitatie effectief kan zijn. Deze studies hadden echter belangrijke methodologische tekortkomingen en slechts één niet-geblindeerde RCT werd uitgevoerd in de eerste lijn.

Bestudeerde populatie

In twintig huisartspraktijken in het Verenigd Koninkrijk werden uit het elektronische dossier of tijdens de raadpleging alle patiënten geïdentificeerd die gedurende minstens twee jaar klachten hadden van duizeligheid. Exclusiecriteria waren: niet-labyrinthaire oorzaak van duizeligheid, de voorbije twee jaar minder dan twee maanden duizelig geweest, ernstige comorbiditeit en medische contra-indicaties voor hoofdbewegingen (zoals ernstige cervicale artrose). Indien patiënten net vóór randomisatie klachtenvrij waren of geen duizeligheid vertoonden bij de eerste oefeningen, werden ze alsnog geëxcludeerd. Uiteindelijk werden 170 patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 62 jaar (SD 15), van wie 71% vrouwen, in de studie opgenomen. Zij hadden gemiddeld gedurende ongeveer acht jaar last van duizeligheid. De diagnoses die werden gesteld waren: vertigo zonder oorzaak (23%), duizeligheid zonder oorzaak (18%), ziekte van Ménière (9%), labyrinthitis (9%) en benigne positieduizeligheid (5%). Bij 27% was er geen diagnose

gesteld. Bijna de helft van de patiënten nam medicatie tegen duizeligheid.

Onderzoeksopzet

In een enkelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek werden de deelnemers gedurende drie maanden verdeeld in een controlegroep (n=87) die 'gewone zorgen' (zoals medicatie, verwijzing naar specialist) kreeg en een groep die een 'vestibulair rehabilitatieprogramma' kreeg (n=83). In een individuele sessie van 30-40 minuten begeleid door een speciaal hiertoe opgeleide praktijkverpleegkundige, werd de patiënten aangeleerd om thuis aangepaste vestibulaire oefeningen te doen. De sessie werd gevolgd door een telefonisch contact na één en drie weken. Na drie maanden kreeg ook de controlegroep het rehabilitatieprogramma aangeboden.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaten waren: zelfgerapporteerde spontane of uitgelokte symptomen van duizeligheid, duizeligheidgerelateerde levenskwaliteit en posturale stabiliteit met ogen open en ogen gesloten. Hiertoe werden verschillende gevalideerde instrumenten gebruikt. Secundaire uitkomstmaten waren de scores op de **Hospital Anxiety and Depression Scale** en 'lichamelijk functioneren' op de Medical Outcomes Study (**Short Form-36**). Bij de start, na drie en na zes maanden, werden uitgelokte symptomen en posturale stabiliteit gemeten en vragenlijsten gecontroleerd door een geblindeerde onderzoeker. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

Resultaten

Na drie maanden follow-up was er significant meer verbetering in de rehabilitatiegroep versus de con-



trolegroep voor alle primaire eindpunten. Er was geen significant verschil in secundaire eindpunten. Zevenenzestig procent van de patiënten in de revalidatiegroep versus 38% in de 'gewone zorgen'-groep had een klinisch significante verbetering op de **Vertigo Symptom Scale** (RR 1,78; 95% BI 1,31 tot 2,42). Na zes maanden behield de revalidatiegroep de verbetering (behalve voor de **Short Form-36**) en zag men geen significant ($p > 0,15$) verschil meer met de controlegroep, die intussen ook het programma had gekregen. Slechts zeven patiënten vermeldden mineure nevenwerkingen (vier hadden cervicale symptomen).

BESPREKING

Belang van de studie

Het belang van deze studie voor de huisarts hoeft niet te worden onderstreept: *chronische* duizeligheid is een typische en veelvoorkomende eerstelijnsproblematiek, waarvan de behandeling nu wetenschappelijk wordt geëvalueerd in een multicenter onderzoek bij Britse collega's. In het Nederlandse Transitieproject is de incidentie van *acute* duizeligheid bij vrouwen 34/1 000/jaar en bijna tweemaal zo hoog als bij mannen (18/1 000/jaar) en deze neemt sterk toe met de leeftijd tot 71/1 000/jaar bij 75-plussers¹. Aangezien 80% van deze patiënten met duizeligheidsklachten hiervoor na één maand niet meer terugkomt, is deze studie des te interessanter. Ze handelt immers net over die 20% chronische, hardnekkige, zeg maar 'moeilijke' patiënten.

Methodologische bedenkingen

Toch vallen aan dit onderzoek onmiddellijk enkele beperkingen op. Zo bestaat er een niet te onderschatten selectiebias. De proefpersonen worden niet 'at random' geselecteerd, maar nemen op volledig vrijwillige basis deel aan het onderzoek. Men riskeert dus dat men enkel gemotiveerde patiënten includeert, hetgeen des te belangrijker is als het gaat over een studie die heel wat inzet van de deelnemers vereist. Zal de slaagkans even groot zijn als men willekeurige patiënten vraagt om deze uitgebreide behandelingsprocedure te ondergaan? Waarschijnlijk niet. Een follow-upperiode van zes maanden is bovendien te kort om de behandeling van een chronische aandoening die minstens acht jaar duurde, te evalueren. Tevens valt op dat de uitkomsten allemaal intermediair zijn en dat de auteurs vooral gebruik maken van 'subjectieve' vragenlijsten. Natuurlijk is het de vraag wat harde eindpunten en gouden standaarden zijn bij een klacht als duizeligheid. In de huisartspraktijk is de anamnese en het klinisch onderzoek van het grootste belang bij de diagnostiek en zijn technische onderzoeken van zeer beperkte betekenis², maar voor wetenschappelijk onderzoek kan men toch maximale objectiviteit van de uitkomstmetingen verwachten (elektronystagmografie)³. Het is te begrijpen dat men met een dergelijk programma niet dubbelblind

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat vestibulaire revalidatie, die aangeleerd wordt door verpleegkundigen in de eerste lijn, de symptomatologie, de posturale stabiliteit en de levenskwaliteit verbetert bij patiënten met chronische duizeligheid.

Financiering

Directorate of Health and Social Care South, London, United Kingdom

Belangenvermenging

Geen aangegeven

kan onderzoeken, maar wat hier vooral stoort is de vaagheid van de 'usual care'-behandeling van de controlegroep. Waarschijnlijk werden meerdere patiënten naar een specialist verwezen en hoeveel van hen kregen ook oefentherapie voorgeschreven? Anderzijds is het verdienen, zeker gezien de aanzienlijke uitval van 28% in beide groepen, dat de intention-to-treat-analyse is toegepast.

Diagnose?

Er is een grote vaagheid of zelfs afwezigheid van een diagnose. De proefpersonen werden vooral opgespoord aan de hand van zoektermen in de elektronische medische dossiers zoals vertigo, duizeligheid, NKO-verwijzing, evenwichtsprobleem, cinnarizine, bètahistine en diuretica. Men doet dan geen enkele poging om de diagnose verder te preciseren. Integendeel, de deskundige verpleegkundige verricht een aantal 'rehabilitatieoefeningen' bij de intake en als deze nooit duizeligheid uitlokken, wordt de patiënt uitgesloten! Aan de hand van de computerdossiers besluit de 'primary care staff' van de studie tot een tentatieve diagnose. Van de 170 patiënten zijn er zestien (9%) met het syndroom van Ménière, vijftien met labyrinthitis (8,5%), negen met benigne paroxysmale positieduizeligheid (BPPD), vier met vestibulair syndroom, drie met vestibulitis en vijf met een ooraandoening, maar er zijn 118 patiënten (70%) zonder specifieke diagnose! Is dit niet verwonderlijk voor een onderzoekspopulatie die gemiddeld acht jaar duizelig is? Misschien niet, want patiënten die een duidelijke niet-labyrinthaire oorzaak hadden, werden niet geïncludeerd. Dit is dan ook een grote troef van dit onderzoek: het gaat vooral over een belangrijke groep van patiënten met vage klachten, met 'duizeligheid' als aanmeldingsklacht en bij wie de huisarts uiteindelijk diagnosticeert dat het om een vorm van somatisatiestoornis gaat⁴.

'Vestibulaire revalidatie'

De verpleegkundigen hebben geen klassieke oefeningen voor de behandeling van BPPD toegepast⁵, zoals beschreven door Epley of Semont, waarvan recent is bewezen dat de eerste manoeuvres effectiever (bij 95% succesvol) zijn dan de tweede⁶. Evenmin hebben

ze zich beperkt tot de klassieke oefeningen volgens Brandt-Daroff⁷, die vooral de basis vormen voor de revalidatietrainingen die kinesisten toepassen bij positie-duizeligheid. In deze studie gaat men verder door gebruik te maken van reattribuïetechnieken uit de cognitieve gedragstherapie: identificeren van het probleem in de context, herdefiniëren ervan, herkennen en beheersen van vermijdingsgedrag, stimuleren van positievere gedragsveranderingen en motiveren door herhaald persoonlijk contact. Bovendien zijn de verpleegkundigen opgeleid om te anticiperen op de klassieke weerstanden van patiënten voor zulk een

ingrijpende behandeling. Het hoeft geen betoog dat toepassen van een dergelijke therapie in onze huisartspraktijk niet mogelijk is en de resultaten dus niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar de Belgische situatie. Alhoewel er ook bij ons voldoende deskundigheid aanwezig is (gedragstherapeuten, kinesisten) of deze met weinig moeite gevormd kan worden (praktijk-assistent of verpleegkundige), is voor dergelijke behandelingen geen budget voorzien. Reeds meerdere malen is aangetoond dat niet-medicamenteuze behandelingen effectiever en duurzamer zijn dan medicamenteuze, maar uiteraard niet gratis⁸.

BESLUIT



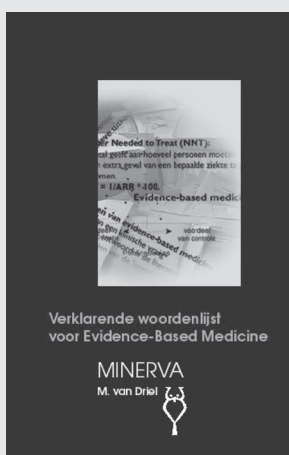
Deze studie toont aan dat patiënten die lijden aan chronische duizeligheid baat kunnen hebben bij een vestibulaire revalidatie, die de klassieke vestibulaire revalidatieoefeningen combineert met cognitieve gedragstherapeutische elementen.

Literatuur

1. Lamberts H. In het huis van de huisarts. Verslag van het Transitieproject. Lelystad: Meditekst, 1994.
2. De Vries H, de Jongh TOH, Grundmeijer HGLM. Diagnostiek van alledaagse klachten II. Duizeligheid. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2003.
3. Assessment: electronystagmography. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee. *Neurology* 1996;46:1763-6.
4. van der Horst H. Diagnostiek van somatisatie in de huisartspraktijk. In: Handboek Somatisatie: lichamenlijk onverklaarde klachten in de eerste en de tweede lijn. Utrecht: De Tijdstroom, 2003.
5. Verheij AAA, Weert HCPM van, Lubbers WJ, et al. NHG-Standaard Duizeligheid. *Huisarts Wet* 2002;45:601-9. <http://nhg.artsenet.nl/upload/104/standaarden/M75/start.htm>
6. Radtke A, von Brevern M, Tiel-Wilck K, et al. Self-treatment of benign paroxysmal positional vertigo. Semont maneuver vs Epley procedure. *Neurology* 2004;63:150-2.
7. Brandt T, Daroff RB. Physical therapy for benign paroxysmal positional vertigo. *Arch Otolaryngol* 1980;106:484-5.
8. De Cort P. Fitnessstraining voor fibromyalgie. *Minerva* 2003;2(5):81-2.

De Minerva Verklarende Woordenlijst voor Evidence-Based Medicine

uw 'steun en toeverlaat' bij het lezen van Minerva



Dit kleine handzame boekje is ontstaan door de verklarende woordenlijsten die in elk nummer van Minerva te bundelen en uit te bouwen. De woordenlijst heeft tot doel de lezers van Minerva te ondersteunen bij het lezen en interpreteren van de wetenschappelijke studies die ons handelen onderbouwen. We hopen dat deze publicatie van Minerva een steun en een stimulans kan zijn voor studenten, HIBO's en alle collega's die zich op het boeiende en uitdagende pad van de 'evidence-based medicine' willen begeven.

De prijs voor een Minerva verklarende woordenlijst bedraagt 5 euro (exclusief verzendkosten)

Te bestellen bij: Minerva-secretariaat
UZ 1K3, De Pintelaan 185
9000 Gent
Via e-mail: nico.devos@ugent.be
<http://www.minerva-ebm.be>



Beck Depression Inventory (BDI)

Deze schaal is ontwikkeld voor drie doeleinden: als screeningsinstrument voor het opsporen van depressie, om de ernst van een eerder gediagnosticeerde depressie vast te stellen en om de effectiviteit van therapeutische interventies op te volgen. De schaal bestaat uit 21 items (score 0-3) die vooral de cognitieve (en niet de affectieve of somatische) aspecten van depressie benadrukken. Scores variëren van 0 tot 63.

Clinical Global Impressions Scale (CGIS)

Deze schaal bestaat uit drie items: de ernst van depressie wordt gemeten op een schaal van 0 (niet gemeten) tot 7 (zeer ernstig); de globale verbetering van depressie wordt gemeten op een schaal van 0 (niet gemeten) tot 7 (veel verslechterd); de effectiviteitsindex wordt bepaald door een therapeutische score en een score voor nevenwerkingen.

Crossoverstudie

Bij een crossoverstudie worden de onderzochte personen verdeeld in twee groepen. De eerste groep krijgt eerst behandeling A en vervolgens behandeling B, terwijl de tweede groep in omgekeerde volgorde wordt behandeld.

Double-dummy

Wanneer men op geblindeerde wijze twee behandelingen wil evalueren die op een verschillende wijze worden toegediend, moeten beide groepen een placebo krijgen. Bijvoorbeeld, bij de vergelijking van een oraal en een subcutaan toegediend anticoagulans zal de groep die wordt behandeld met het orale product ook subcutaan een placebo toegediend krijgen en zal de groep die met het subcutane product wordt behandeld een oraal placebo krijgen.

Hamilton-depressieschaal (HAMD)

Hiermee wordt de ernst van een op andere wijze gediagnosticeerde depressie gescoord. Deze schaal wordt gescoord door middel van een semigestructureerd interview en bevat 17 of 21 of 24 items. De maximale score van de HAMD-17-schaal is 52 punten.

Hospital Anxiety and Depression Scale

Met deze schaal spoort men aan de hand van antwoorden op veertien vragen angst en depressie op. De vragenlijst wordt door de patiënt zelf ingevuld. De test werd oorspronkelijk ontworpen voor (kanker)patiënten opgenomen in het ziekenhuis, maar wordt ook in de ambulante praktijk gebruikt.

Medical Outcomes Study (Short Form-36)

De 'Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey' (SF-36) is een gevalideerde vragenlijst met 36 vragen. Met behulp van de SF-36 meet men acht aspecten van kwaliteit van leven: algemene en geestelijke gezondheid, lichamelijk en sociaal functioneren, fysieke en emotionele gezondheid, pijn en vitaliteit.

Meta-regressieanalyse

Dit is een multivariate meta-analysetechniek, zoals logistische regressie, die wordt toegepast om in een systematische review de relatie te onderzoeken tussen studiekenmerken en de resultaten.

Montgomery-Åsberg Depressieschaal (MADRS)

Hiermee wordt de ernst van een depressie gescoord door middel van een semigestructureerd interview met 10 items (maximale score 60 punten).

Nested case-controlstudie

In een nested case-controlonderzoek worden de cases en de controls uit de populatie van een cohortonderzoek gerekruteerd. Wanneer men in de loop van het onderzoek voldoende patiënten met een bepaalde ziekte (cases) heeft geïdentificeerd, zoekt men daarbij personen zonder de ziekte (controls) uit dezelfde cohort. Aangezien sommige gegevens van cases en controls bekend zijn en hiervoor dus kan worden gecontroleerd, kan het effect van mogelijke versturende variabelen in deze opzet verminderd zijn.

Number Needed to Harm (NNH)

Dit getal geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst (een schadelijke nevenwerking of dood) ten gevolge van een interventie. $NNH = 1 / \text{absolute risicotoename (\%)} \times 100$

Regressie naar het gemiddelde

Dit is een statistisch fenomeen en betekent dat opeenvolgende metingen in een populatie meer naar de gemiddelde waarde zullen neigen.

Vertigo Symptom Scale (Short Form)

Met deze vragenlijst scoort men hoe vaak (0=nooit; 1=enkele keer; 2=meerdere keren; 3=elke week; 4=bijna elke dag) vijftien duizeligheidsgerelateerde symptomen zijn voorgekomen in de voorbije maand. Een klinisch significante verandering wordt gedefinieerd als een verandering van minstens 3 punten.