



## Gezocht: objectieve wetenschappers!

Laat ons toe u een recent voorbeeld te brengen van wetenschappelijke manipulatie! Reeds in een eerder Minervanummer werd aandacht besteed aan de meta-analyse van PETER GØTZSCHE en OLE OLSEN over de effectiviteit van borstkankerscreeningsprogramma's bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar<sup>1,2</sup>. De conclusie dat het effect ervan toch zeer beperkt blijft, heeft heel wat stof doen opwaaien en heeft geleid tot verhitte en passionele discussies. Beide auteurs werden herhaaldelijk aangevallen. Hun verdediging steunt op het feit dat de methodologische kwaliteit van de studies te wensen overlaat.

Op het 9de Internationale Cochrane Colloquium in Lyon van 9-13 oktober 2001 hebben beide auteurs zich nogmaals verdedigd met nog verfijndere methodologische argumenten<sup>3</sup>. Zij bestudeerden meer dan tweehonderd gepubliceerde screeningstrials en correspondeerden herhaaldelijk met de auteurs van de zeven borstkankertrials opgenomen in de meta-analyse. Elk van deze trials gebruikt totaal verschillende randomisatietechnieken. Het aantal geëxcludeerde vrouwen varieert van trial tot trial. Vooral in de screeningsarm van de studies verdwenen opvallend veel vrouwen of werden daar geëxcludeerd. Verder zijn er tal van argumenten om aan te nemen dat de blinding niet correct verlopen is. Ten slotte is er in geen enkele studie een reductie van de totale mortaliteit aantoonbaar. Hun besluit is dat er bijkomende of alternatieve kwaliteitscriteria moeten worden ontwikkeld voor screeningstrials.

De Cochrane Breast Cancer Group heeft de conclusies van GØTZSCHE en OLSEN slecht onthaald. Tot daar aan toe, maar dat zij een door hen 'aangepaste' versie van de review publiceren in de oktoberversie van de Cochrane Library, is ethisch ontoelaatbaar. Om die reden publiceerde de Lancet een commentaar<sup>4</sup> en een researchletter<sup>5</sup> en plaatste bovendien de volledige versie van de meta-analyse op zijn website.

Het werk van GØTZSCHE en OLSEN is een schitterend voorbeeld van een degelijke en eerlijke analyse van onderzoeksresultaten; de houding van de anderen is een illustratie van manipulatie. Zulke zaken gebeuren (wellicht) vaker en zeker minder doorzichtig dan nu het geval is.

*E. Vermeire*

## Literatuur

- 1 VAN DRIEL M. Borstkanker en gezondheidsbeleid. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:168-9.
- 2 VAN DRIEL M, VERMEIRE E. Bespreking: Is borstkankerscreening verantwoord? Bespreking van: GÖTZSCHE P, OLSEN O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355:129-34. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:170-3.
- 3 OLSEN O, GÖTZSCHE P. Quality assessment of mammography screening trials. 9<sup>th</sup> International Cochrane Colloquium, Lyon 2001. Abstractbook: 18-19.
- 4 HORTON R. Screening mammography – an overview revisited. *Lancet* 2001;358:1284-5.
- 5 OLSEN O, GÖTZSCHE P. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358:1340-2.

## MINERVA Verklarende Woordenlijst voor Evidence-Based Medicine

Dit kleine, handzame boekje is ontstaan door de verklarende woordenlijsten die in elk nummer van Minerva verschijnen, 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 in samenwerking met het Interuniversitair Centrum voor HuisartsenOpleiding 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 woordenlijst is te bestellen bij het Interuniversitair Centrum voor HuisartsenOpleiding door overmaking van 350 BEF (300 BEF + 50 BEF verzendingskosten) of 150 BEF voor studenten

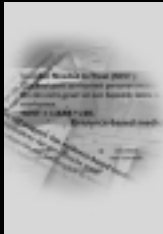
**op rekeningnummer 431-0116931-16**

van het ICHO, Kapucijnenvoer 33 blok J, 3000 Leuven

onder vermelding van 'Minerva woordenlijst EBM' en uw naam en adres.

***Na ontvangst van uw betaling wordt het boekje opgestuurd.***

Interuniversitair Centrum voor HuisartsenOpleiding



Verklarende woordenlijst  
voor Evidence-Based Medicine

MINERVA  
M. van Driel

**Aan dit nummer van Minerva werkten mee:**

M. De Meyere, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent.

M. Cosyns, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent.

# Cognitieve gedragstherapie of imipramine bij paniekstoornissen?

BARLOW DH, GORMAN JM, SHEAR MK, WOODS SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:2529-36.

Duiding: M. DE MEYERE

**Klinische vraag** Wat is de meest effectieve therapie voor paniekstoornis: cognitieve gedragstherapie, imipramine of een combinatie van beide?

**Achtergrond** Paniekstoornis is een chronische toestand die geassocieerd is met een aanzienlijke afname van de kwaliteit van leven en belangrijke socio-economische kosten. Men schat dat ongeveer 3% van de bevolking ooit in het leven aan een paniekstoornis lijdt. Uit placebo-gecontroleerd onderzoek is gebleken dat psychotherapie effectief is in de behandeling van paniekstoornis. Imipramine was sinds 1980 de standaardmedicatie. Er zijn aanwijzingen voor een synergistisch effect van medicatie en psychotherapie, wat in deze studie wordt onderzocht.

**Bestudeerde populatie** Van de 497 patiënten die bij screening werden gediagnosticeerd met een paniekstoornis, werden er 312 in het onderzoek geanalyseerd. Eén van de inclusiecriteria was het optreden van ten minste één paniekaanval twee weken vóór de start van de studie. Patiënten die leden aan een psychose, bipolaire depressie, depressie met suïcideniging, middelenmisbruik en patiënten met contra-indicaties voor één van de behandelingen of voor wie één van de behandelingen eerder ineffectief bleek, werden uitgesloten. Twee derde van de onderzoekspopulatie was vrouw, de gemiddelde leeftijd bedroeg 36,1 jaar (SD 10,7 jaar) met een gemiddelde ziekteduur van ruim 6 jaar (SD 8 jaar). Een kwart leed aan een ernstige depressie (27,1%).

**Onderzoeksopzet** Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in vier onderzoekscentra voor paniekstoornissen in de Verenigde Staten.

De patiënten werden gerandomiseerd over vijf groepen: 77 personen kregen enkel cognitieve gedragstherapie (CGT), 83 enkel imipramine, 24 enkel placebo, 65 CGT gecombineerd met imipramine, 63 CGT in combinatie met placebo.

Cognitieve gedragstherapie, waaronder getitreerde blootstelling, cognitieve herstructurering en ademhalingstherapie werden verleend door klinici die werkten volgens vastgelegde richtlijnen. De medicamenteuze therapie werd verstrekt door psychiaters. Vóór aanvang van de behandeling werd een washout-periode van twee weken ingelast om behandeling met anxiolytica of antidepressiva af te bouwen. Er werd gestart met een dosis imipramine van 10 mg/dag die progressief opgedreven werd tot 100 mg/dag na drie weken en 200 tot 300 mg/dag na vijf weken. De follow-up gebeurde in drie fasen. Tijdens de acute behandeling werden de patiënten wekelijks gevolgd gedurende drie maanden. Daarna volgde een

onderhoudsbehandeling van zes maanden waarin de patiënten maandelijks werden gevolgd. Nogmaals zes maanden later werden de patiënten voor de laatste maal geëvalueerd.

**Uitkomstmeting** De respons op therapie werd geëvalueerd met twee instrumenten: de door de arts gescoorde **Panic Disorder Severity Scale (PDSS)** en de **Clinical Global Impression Scale (CGI)**. De scores werden geanalyseerd volgens het **intention-to-treat** principe.

**Resultaten** Enkel op de PDSS waren zowel imipramine als CGT significant effectiever dan placebo tijdens de eerste fase van de behandeling (na drie maanden): 45,8% 'responders' bij CGT en 48,7% in de imipraminegroep versus 21,7% in de placebogroep (respectievelijk  $p=0,05$  en  $p=0,03$ ). Na zes maanden onderhoudstherapie scoorden de patiënten behandeld met een combinatie van imipramine en CGT op beide schalen (57,1% respons op de PDSS en 56,3% op de CGI) significant beter ten opzichte van de behandeling met CGT alleen of ten opzichte van imipramine alleen, maar niet significant beter dan CGT gecombineerd met placebo. Na 15 maanden (99 evalueerbare patiënten) was het percentage patiënten dat positief reageerde op de behandeling ('responders') op de CGI-schaal 41% voor CGT plus placebo, 31,9% voor enkel CGT, 19,7% voor enkel imipramine, 13% voor placebo en 26,3% voor CGT plus imipramine (geen significante verschillen tussen de groepen). *Bij analyse van alleen die patiënten die positief reageerden op de eerdere fasen van behandeling*, was er op beide schalen een significant beter effect van de combinatie CGT plus imipramine ten opzichte van CGT plus placebo en CGT alleen. De auteurs concluderen dat de combinatie van CGT met imipramine in de acute fase van behandeling slechts een gering voordeel heeft, maar aan het einde van de onderhoudsfase effectiever is dan elk van de behandelingen apart.

**Belangenvermenging/financiering** Dit onderzoek werd gefinancierd door het 'National Institute of Mental Health' (VS). De auteurs ontvingen honoraria van diverse farmaceutische firma's.

## BESPREKING

### Belang van de studie

Tot hiertoe was het al bekend dat antidepressiva, zowel tricyclische als SSRI's, een bewezen effect hadden op paniekstoornissen. Recent is ook gebleken dat psychotherapie en vooral cognitieve gedragstherapie (CGT) heel goede resultaten gaf. Maar er waren tot nu toe weinig studies die de medicamenteuze en de niet-medicamenteuze aanpak vergeleken<sup>1-3</sup>.

Op korte termijn blijken zowel imipramine als CGT zeer effectief, maar op lange termijn is CGT superieur en wordt het natuurlijk beter verdragen; ongewenste nevenwerkingen zijn onbestaand<sup>1-3</sup>.

### Toch enkele bedenkingen

- Het pleit voor de auteurs dat zij een placebogroep hebben voorzien, maar het aantal patiënten is hier minder dan de helft van de andere groepen afzonderlijk (24 versus 77, 83, 65 en 63).

- Patiënten met unipolaire depressie als comorbiditeit werden behouden, gaande van 23,7 % (in de groep die CGT kreeg) tot 30,1 % (in de groep die alleen imipramine kreeg). Ook dit is een tweesnijdend zwaard. Positief is in elk geval dat dit overeenkomt met de patiënten die we behandelen in de eerste lijn ( $\pm$  30 % comorbiditeit met depressie). Anderzijds meet men hier ook een effect op depressie, vermits vooral de medicatie juist een antidepressivum is.
- De gemiddelde dosis imipramine varieert tussen 175 en 239 mg per dag. Dit komt zeker niet overeen met de praktijk waar gewoonlijk gedoseerd wordt tussen 100 en 150 mg, noch met de aangeraden dosis in de NHG-Standaard (100 mg)<sup>3</sup>. De slaagkansen van imipramine in de praktijk zijn dus kleiner dan wat uit de studie blijkt.
- Aansluitend hierop kan men zich de vraag stellen of SSRI's niet beter zouden scoren dan het tricyclische imipramine. Een recente Amerikaanse guideline schuift SSRI's naar voren als eerste keuze<sup>4</sup>, terwijl de NHG-Standaard nog steeds zweert bij het oude clomipramine. En zijn op dit ogenblik onvoldoende vergelijkende studies om hier een antwoord op te geven.
- Een laatste opmerking: de CGT werd gegeven door speciaal getrainde therapeuten volgens een aangegeven schema. De vraag is maar of in de kleinste hoeken van Vlaanderen en in alle Centra voor Geestelijke Gezondheidszorg goed getrainde therapeuten beschikbaar zijn<sup>5</sup>.

#### 'Panic Disorder – It's real and it's treatable'

Deze titel troont boven een editoriaal van de JAMA<sup>1</sup>. De opgave voor de (huis)arts is natuurlijk eerst en vooral om dit syndroom duidelijk te onderkennen. Ook hier is nog veel werk aan de winkel<sup>2,3</sup>, maar het valt niet onder het thema van deze bespreking.

Het besluit van deze studie voegt zich bij de grote lijnen die werden uitgezet in de laatste jaren: zowel antidepressiva als CGT zijn zinvol bij paniekstoornis<sup>1,4</sup>. De meerwaarde van deze studie is echter dat we een betere steun hebben om een keuze te maken. Psychotherapie, liefst CGT, is een eerste keuze voor alle patiënten: het is even effectief als imipramine in eerste instantie, heeft geen ongewenste nevenwerkingen en is op lange termijn zelfs effectiever dan imipramine.

Andere antidepressiva zoals de SSRI's komen waarschijnlijk ook in aanmerking, maar goede vergelijkingen met CGT zijn nog weinig gebeurd. We wachten op een Cochrane review. Het ligt dus voor de hand om imipramine en eventueel andere antidepressiva op te starten als CGT moeilijk kan worden gerealiseerd, bij heel ernstige paniekstoornissen of als CGT onvoldoende resultaat geeft<sup>3</sup>.

Deze studie zegt niets over de plaats van de benzodiazepines. Aangezien zij een bewezen en onmiddellijk effect hebben, kunnen zij de eerste weken opgestart worden bij frequente paniekaanvallen of bij toename van de angstverschijnselen<sup>3</sup>. Na enkele weken worden deze afgebouwd, gezien het gevaar van afhankelijkheid. De NHG-Standaard kiest voor diazepam omwille van zijn lange halfwaardetijd en de lange ervaring met dit product. Andere benzodiazepines hebben nooit bewezen meer anxiolytisch te werken<sup>5,6</sup>.

De grote opgave voor alle (huis)artsen wordt dus het realiseren van CGT bij iedere patiënt met paniekstoornissen. Er is de opgave voor het beleid om te zorgen dat er voldoende

gedragstherapeuten binnen of buiten de Centra voor Geestelijke Gezondheidszorg beschikbaar zijn. Anderzijds is er de laatste jaren heel wat ervaring met korte sessies die aangeboden worden door goed getrainde therapeuten of (huis)artsen. Ook in ons land is reeds een aanzet daartoe gegeven<sup>2</sup>. Huisartsen kunnen zich in een vier- à vijftal sessies deze techniek eigen maken en deze toepassen bij milde vormen van paniekstoornissen of bij patiënten die omwille van diverse redenen niet naar een therapeut willen of kunnen gaan. Het spreekt vanzelf dat het beleid hierop dient in te spelen om de randvoorwaarden te creëren, in de vorm van een aangepaste vergoeding voor deze getrainde artsen.

*Paniekstoornissen eerst kunnen herkennen en dan nog ook niet-medicamenteus behandelen: een opgave voor alle of sommige (huis)artsen?*

#### AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont aan dat in een gespecialiseerde setting *cognitieve gedragstherapie (CGT)* evenwaardig is aan imipramine in de behandeling van paniekstoornissen. De combinatie van de twee therapieën geeft weinig meerwaarde. Deze studie zegt niets over de plaats van andere antidepressiva en benzodiazepines bij paniekstoornissen.

*De redactie*

- Literatuur**
- 1 GLASS R. Panic disorder: It's real and it's treatable. *JAMA* 2000;283:2573-4.
  - 2 ROGIERIS R. Niet-medicamenteuze aanpak van angst: protocollaire behandeling met cognitieve gedragstherapie. *Huisarts Nu* 2000;29:118-29.
  - 3 NEOMAGUS GJH, TERLUIN B, AULBERS LPJ, et al. NHG-Standaard Angststoornissen. *Huisarts Wet* 1997;40:167-75.
  - 4 American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155(suppl.5):1-34.
  - 5 ROSMALEN C, THOMAS S, et al. Farmacotherapie voor de huisarts. Utrecht: Nederlands Huisartsengenootschap, 1996.
  - 6 'Hypnotica, sedativa en anxiolytica'. In: BOGAERT M, MALOTAUX J. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium 2001. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, 2001:141-2.

## Venlafaxine bij gegeneraliseerde angst

GELENBERG AJ, LYDIARD RB, RUDOLPH RL, et al. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *JAMA* 2000;283:3082-8.

Duiding: M. DE MEYERE

**Klinische vraag** Is venlafaxine met vertraagde afgifte effectief in de behandeling van patiënten met een gegeneraliseerde angststoornis zonder depressie?

**Achtergrond** Gegeneraliseerde angststoornis staat gedefinieerd in de DSM-IV als een chronische aandoening met als belangrijkste kenmerk plotse, hevige en ongecontroleerde angst, vaak geassocieerd met irritatie, rusteloosheid en concentratieverlies. Vaak wordt de huisarts meermaals geraadpleegd omwille van somatische klachten, zoals hoofdpijn, hartkloppingen en darmklachten. Patiënten kunnen niet gaan werken en komen daardoor in een sociaal isolement. Benzodiazepines leiden tot gewenning, misbruik en afhankelijkheid. Buspiron werkt te traag en zou minder effectief zijn. Tricyclische antidepressiva en nieuwere antidepressiva werden reeds voor deze indicatie gebruikt. Venlafaxine is een recent antidepressivum dat zowel de heropname van serotonine als van noradrenaline inhibeert.

**Bestudeerde populatie** In deze studie werden 251 patiënten ouder dan 18 jaar opgenomen. Ze hadden voldoende symptomen om van een gegeneraliseerde angststoornis te spreken en scoorden allemaal gelijk op drie verschillende angstschaal. Personen met een depressie, een bipolaire stoornis, een psychotische ziekte, een antisociale persoonlijkheidsstoornis of met ernstige somatische klachten werden uitgesloten. Daarnaast werden patiënten geëxcludeerd die recent werden behandeld met de volgende medicatie: venlafaxine binnen zes maanden, antipsychotische therapie en benzodiazepines binnen één maand, anxiolytica en antidepressiva binnen veertien dagen, narcotica binnen zeven dagen.

De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 38 jaar (placebogroep) en 41 jaar (venlafaxinegroep); ongeveer twee derde was vrouw. De gemiddelde duur van de huidige episode van angst was 6-7 jaar (SD tot 11 jaar!). De gemiddelde score op de **Hamilton**-angstschaal was 25,0 en een derde scoorde hoger dan vier op de **Clinical Global Impression (CGI)**-schaal.

**Onderzoeksopzet** In deze gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde studie (RCT) waren de patiënten verdeeld in twee groepen: 124 patiënten werden behandeld met venlafaxine (extended release) en 127 patiënten kregen placebo. Er werd begonnen met venlafaxine 75 mg/dag. Bij onvoldoende effect mocht de dosis verhoogd worden naar 150 mg/dag na één week en naar 225 mg/dag na twee weken. Het onderzoek liep over een periode van zes maanden.

den (28 weken). Gedurende de eerste maand werden de patiënten wekelijks gezien, gedurende de tweede maand tweewekelijks en daarna maandelijks.

**Uitkomstmeting** Veranderingen op drie scoresystemen werden tussen de twee groepen vergeleken. Men maakte gebruik van de **Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAMA-A)** total score, de **HAMA-A** psychic anxiety factor score en de **Clinical Global Impression (CGI)** scale (waarvan het deel 'Severity of Illness and Global Improvement scores'). Verschillen van gemiddelde scores en respons op therapie werden gerapporteerd. Respons is gedefinieerd als een reductie in HAMA-A total score van minstens 40% of een CGI Global Improvement score van 1 of 2. De resultaten werden geanalyseerd volgens de **LOCF**-methode.

**Resultaten** Van de 251 gerandomiseerde patiënten voltooiden er 104 de studie (35% in de placebogroep en 47% in de venlafaxinegroep). Tussen week 6 en week 28 is het responspercentage in de venlafaxinegroep 69% of hoger vergeleken met 42%-46% in de placebogroep ( $p < 0,001$ ). Het gemiddelde verschil van het begin tot het einde van de studie op de HAMA-A total score was voor venlafaxine  $-13,4$  en voor placebo  $-8,7$  ( $p < 0,001$ ). Op de HAMA-A psychic anxiety factor score was dit verschil voor venlafaxine  $-7,4$  en voor placebo  $-4,2$  ( $p < 0,001$ ). De score op de CGI Global Improvement was voor venlafaxine  $2,2$  en voor placebo  $3,0$  ( $p < 0,001$ ). In de venlafaxinegroep gaven nevenwerkingen significant meer aanleiding tot staken van de behandeling dan in de placebogroep (14% versus 24%;  $p = 0,05$ ). De auteurs concluderen dat venlafaxine zowel op korte als op lange termijn effectief is in de behandeling van een angststoornis.

**Belangenvermenging/financiering** Vier van de zes auteurs zijn werkzaam bij de firma Wyeth-Ayerst, de sponsor van deze studie. De beide andere auteurs hebben financiële banden met verschillende farmaceutische firma's.

## BESPREKING

De waarde van de studie ligt vooral op methodologisch vlak: een klassiek uitgevoerde RCT met patiënten die representatief zijn voor de huisartspraktijk. Het is ook de eerste studie die een positief effect van minstens zes maanden aantoonde van een antidepressivum op veralgemeende angst. Daarnaast zijn er heel wat beperkingen te vermelden.

De dosis venlafaxine werd vrijgelaten tijdens de studie zodat er drie doseringen werden verstrekt telkens in één inname daags: 29% kreeg 0 tot 100 mg, 61% kreeg tussen de 101 en 200 mg en 10% kreeg méér dan 200 mg. Het blijft een vraagteken welke dosis nu in feite moet worden toegediend.

Er was een zeer groot uitvalspercentage. De 65%-uitval bij de proefgroep wordt een deel verklaard door 'onvoldoende respons' maar ook door ongewenste nevenwerkingen (25%). Dit komt ongeveer overeen met het percentage bij tricyclische antidepressiva. We zien vooral anorexia, constipatie, duizeligheid, droge mond, nausea, seksuele disfunctie, slaperigheid en zweten.

Last but not least vermeldt ook Clinical Evidence dat uit de studie onmogelijk het relatief risico en de NNT zijn af te leiden<sup>1</sup>.



### De context

Wat betekent dit nu voor de arts die geconfronteerd wordt met een patiënt die duidelijk lijdt aan gegeneraliseerde angst?

Hiervoor kunnen we steunen op de besluiten van Clinical Evidence<sup>1</sup> en de bespreking in La Revue Prescrire<sup>2</sup>: deze wijzigen lichtjes de stelling van de NHG-Standaard Angststoornissen<sup>3</sup>.

Iedere patiënt met veralgemeende angst heeft recht op een behandeling met psychotherapie, waarbij cognitieve gedragstherapie de voorkeur heeft. Het grote voordeel hiervan is niet alleen dat de effectiviteit duidelijk is aangetoond, ook op lange termijn, maar ook de afwezigheid van ongewenste nevenwerkingen.

Twee systematische overzichten wijzen op een positief effect van benzodiazepines, maar de ongewenste nevenwerkingen zijn talrijk: sedatie, ongevallen op de weg en op het werk en ook een effect op de pasgeborenen wanneer de benzodiazepines tijdens de zwangerschap zijn ingenomen. Na enkele weken is er al kans op afhankelijkheid, terwijl patiënten met veralgemeende angst zeker maandenlang moeten worden behandeld. Buspiron lijkt een alternatief: het zou minder bijwerkingen hebben en géén afhankelijkheid veroorzaken, maar dit effect treedt slechts op na enkele weken<sup>1</sup>.

Bètablokkers zijn onvoldoende onderzocht en neuroleptica zijn wel effectief, maar vertonen te veel ongewenste nevenwerkingen<sup>1</sup>.

Bij de antidepressiva is er een duidelijk effect van imipramine, trazodon en paroxetine maar dan wel op korte termijn (< 8 weken). Venlafaxine is minstens even effectief als buspiron en dit zowel aan een dosis van 75 mg, 150 en 225 mg. De boven besproken studie is de eerste die een langetermijneffect van venlafaxine aantoont. Zoals reeds vermeld bij venlafaxine, hebben al deze antidepressiva heel wat bijwerkingen, waarbij de SSRI's vooral hoger scoren met betrekking tot gastro-intestinale en neurologische bijwerkingen<sup>1</sup>.

Clinical Evidence neemt geen standpunt in bij de keuze van de medicamenteuze therapie. De NHG-Standaard stelt voor om zeker zes à twaalf weken te behandelen met psychotherapie<sup>3</sup>. Er kan een verwijzing worden overwogen bij onvoldoende effect, bij ernstige klachten of sociaal disfunctioneren. La Revue Prescrire sluit zich hierbij aan<sup>2</sup>. Indien een medicamenteuze therapie vereist is, start men het best met een benzodiazepine, maar dan voor korte tijd (< 8 à 12 weken) gezien het grote gevaar op afhankelijkheid.

Antidepressiva hebben volgens La Revue Prescrire nog geen plaats in de behandeling van gegeneraliseerde angst. Er is nog slechts één studie (hierboven besproken) die een effect na zes maanden aantoont, maar de ongewenste nevenwerkingen zijn talrijk, de interacties zijn niet te verwaarlozen (MAO-inhibitoren, andere antidepressiva en sympaticomimetica) en de prijs is veel hoger dan bij benzodiazepines.

Over één zaak is er consensus: psychotherapie, bij voorkeur cognitieve gedragstherapie, is de ideale therapie bij gegeneraliseerde angst, is zeer effectief en heeft géén ongewenste bijwerkingen. Daarom is de ondertitel bij La Revue Prescrire 'continuer à limiter les recours aux médicaments'<sup>2</sup>.

Dit stelt het probleem van de beschikbaarheid van voldoende goed opgeleide (gedrags)therapeuten in of buiten de centra voor geestelijke gezondheidszorg. Sommige lichtere vormen kunnen door getrainde huisartsen ook worden behandeld<sup>4</sup>.

#### AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK

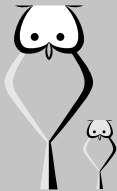


Uit deze studie blijkt dat venlafaxine (met vertraagde afgifte) ten opzichte van placebo minstens zes maanden effectief is bij de aanpak van gegeneraliseerde angst. Er kan echter geen uitspraak worden gedaan over de plaats van venlafaxine in de behandeling van gegeneraliseerde angst, omdat venlafaxine niet vergeleken is met andere behandelingen voor deze indicatie.

De eerste therapiekeuze bij gegeneraliseerde angst blijft cognitieve (gedrags)therapie. Indien nodig kunnen benzodiazepines of buspiron gestart worden voor enkele weken. Antidepressiva zijn slechts aangewezen bij ernstige vormen van gegeneraliseerde angst of indien patiënten onvoldoende reageren op psychotherapie<sup>3</sup>.

*De redactie*

- Literatuur**
- 1 GALE C, OAKLY-BROWNE M. Generalised anxiety disorder. *Clinical Evidence* 2001;5:668-78.
  - 2 Venlafaxine et anxiété généralisée. Continuer à limiter le recours aux médicaments. *La Revue Prescrire* 2001;217:325-9.
  - 3 NEOMAGUS GJH, TERLUIN B, AULBERS LPJ, et al. NHG-Standaard Angststoornissen. *Huisarts Wet* 1997;40:167-75.
  - 4 ROGIEERS R. Niet-medicamenteuze aanpak van angst: protocollaire behandeling met cognitieve gedragstherapie. *Huisarts Nu* 2000;29:118-29.



*Minerva kort biedt u korte commentaren op publicaties die door de redactie van Minerva zijn geselecteerd. Interessante en voor huisartsen relevante studies die niet direct in een ruimer kader kunnen of moeten worden besproken, krijgen een plaats in deze rubriek. Iedere selectie wordt kort samengevat en van enkele regels commentaar voorzien door een referent. De redactie van Minerva wenst u veel leesgenot.*

## Hoger risico op trombo-embolie bij derde generatie orale anticonceptiva?

JICK H, KAYE JA, VASILAKIS-SCARAMOZZA C, SJICK S. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000;321:1190-5.

Duiding M. COSYNS

Samenvatting *"Tweemaal meer risico op idiopathische veneuze trombo-embolie bij gebruik van derde generatie orale anticonceptiva (desogestrel-gestodeen) vergeleken met de tweede generatie (levonorgestrel)." Dit was het besluit van drie onafhankelijke studies in 1995. Het Britse 'Committee on Safety of Medicines' raadde dan ook het gebruik van de derde generatie pillen af, zeker bij vrouwen met een verhoogde BMI en/of een voorgeschiedenis van veneuze problematiek. Sindsdien werd dit bevestigd én tegengesproken en blijft de controverse onvermijdelijk.*

De auteurs van dit artikel gaan op zoek naar een definitief antwoord. Zij doen dit door middel van twee onderzoeksdesigns: een **cohortstudie** én een **case-control** analyse. Zij maakten hiervoor gebruik van de **General Practice Research Database** van de Britse huisartsen over de periode januari 1993 tot december 1998. Zij splitsten dit op in twee periodes: de eerste periode vóór en de tweede periode na de aanbeveling van 1995. Alleen vrouwen met een idiopathische veneuze trombo-embolie (IVTE) behandeld met anticoagulantia, werden geïnccludeerd. Het betreft vrouwen tussen 15 en 39 jaar, zonder enige voorgeschiedenis van recent trauma, heelkundige ingreep en met gegevens over een periode van meer dan één jaar (in vroegere studies werden alle gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) geïnccludeerd en beperkte men zich niet tot levonorgestrelgebruik).

Uit de *cohortanalyse* bleek dat in de tweede periode duidelijk minder derde generatie pillen werden voorgeschreven (vooral bij jongeren: in de groep 15-19 jaar daalde het aantal van 82% naar 11%). In de tweede periode werden ook meer vrouwen met IVTE in de levonorgestrel-

groep geteld maar de relatieve **incidentieverhouding** voor beide periodes samen was 1,9; dit wil zeggen bijna tweemaal meer IVTE bij gebruiksters van de derdegeneratiepil (zonder significant verschil tussen de eerste en de tweede periode, *zie tabel 1*).

In de *case-control studie* werden ook de karakteristieken van leeftijd, BMI, rookgedrag en aantal maanden pilgebruik vergeleken. Voor beide groepen werd eenzelfde stijging van IVTE gezien bij hogere leeftijd, BMI >20, rooksters en meer dan zes maanden pilgebruik. De **odds ratio** voor IVTE daarentegen was voor beide periodes samen 2,3 (*zie tabel 2*). De auteurs gaan ook in op de gebruikte statistische methodes en bespreken de verschillen en de meerwaarde met vroegere studies en reviews. In hun conclusie stellen zij dat IVTE tweemaal zoveel voorkomt in de groep met de derdegeneratiepillen en bevestigen zij de aanbeveling van 1995.

| Periode                                | Progestageen             | Aantal vrouwen met IVTE | Aantal vrouwjaren blootstelling | Incidentie per 100.000 vrouwjaren (95% BI) | Incidentieratio* (95% BI) |
|--|--------------------------|-------------------------|---------------------------------|--|---------------------------|
| <b>Periode 1:</b><br>jan. '93-okt. '95 | levonorgestrel           | 17                      | 83.600                          | 20,3<br>(11,8-32,5)                        | 1,0                       |
|  | desogestrel of gestodeen | 54                      | 145.200                         | 37,2<br>(27,9-48,5)                        | 2,0<br>(1,2-3,4)          |
| <b>Periode 2:</b><br>jan. '96-dec. '99 | levonorgestrel           | 25                      | 108.100                         | 23,1<br>(15,0-34,1)                        | 1,0                       |
|  | desogestrel of gestodeen | 10                      | 24.300                          | 41,1<br>(19,7-75,6)                        | 1,7<br>(0,8-3,5)          |

\* De incidentie met levonorgestrelgebruik is de referentie en er werd gecorrigeerd voor leeftijd.

**Tabel 1: Cohortstudie: Incidentie en voor leeftijd gecorrigeerde incidentieratio van idiopathische veneuze trombo-embolie (IVTE) bij gebruiksters van derdegeneratiepillen vergeleken met gebruiksters van levonorgestrelbevattende pillen in de twee onderzoeksperiodes.**

| Periode                                | Progestageen    | Cases: IVTE -gevallen (n=106) | Controls (n=569) | Odds ratio* (95% BI) |
|--|-----------------|-------------------------------|------------------|----------------------|
| <b>Periode 1:</b><br>jan. '93-okt. '95 | levonorgestrel  | 17                            | 149              | 1,0                  |
|  | derde generatie | 54                            | 247              | 2,2 (1,1-4,3)        |
| <b>Periode 2:</b><br>jan. '96-dec. '99 | levonorgestrel  | 25                            | 142              | 1,0                  |
|  | derde generatie | 10                            | 31               | 2,8 (1,1-7,3)        |
| <b>Periode 1+2</b>                     | levonorgestrel  | 42                            | 291              | 1,0                  |
|  | derde generatie | 64                            | 278              | 2,3 (1,3-3,9)        |

\* De incidentie met levonorgestrelgebruik is de referentie en er werd gecorrigeerd voor leeftijd.

**Tabel 2: Case-control studie: Odds ratio van idiopathische veneuze trombo-embolie (IVTE) bij gebruiksters van derdegeneratiepillen vergeleken met gebruiksters van levonorgestrelbevattende pillen in de twee onderzoeksperiodes.**

Bespreking De problematiek rond bijwerkingen van orale anticonceptiva is bekend en gaat meestal gepaard met hevige (media)emoties. Orale anticonceptie is voor velen geen echt 'genees'middel maar een 'comfort'middel en (ernstige) bijwerkingen worden dan ook niet aanvaard. Na de VTE-problematiek in 1995 daalde het gebruik van orale anticonceptie drastisch in het Verenigd Koninkrijk en Nederland en als gevolg steeg daar het absolute aantal ongewenste zwangerschappen en zwangerschapsafbrekingen. Anderzijds betekent orale anticonceptie een enorme financiële markt (70 miljoen gebruiksters volgens het United Nations Population Fund). Farmaceutische firma's zullen niet zomaar toegeven dat hun product een verhoogd risico veroorzaakt, zeker als het een medisch probleem is dat ook andere oorzaken kent en toch relatief weinig voorkomt. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de studie over de orale anticonceptie, gebaseerd op de General Practice Research Database, gesponsord werd door Organon nv en werd geleid door het Boston Collaborative Drug Surveillance Program, dat zelf partieel gesponsord wordt door verscheidene al dan niet belanghebbende firma's. In een eerder verschenen meta-analyse werd aangetoond dat de schatting van het gepoolde risico op basis van industriegeponsorde studies lager lag dan bij de niet-geponsorde studies, namelijk OR 1,3 (95% BI 1,0-1,7) voor gesponsorde studies versus OR 2,3 (95% BI 1,7-3,2) voor de andere studies<sup>1</sup>.

De grote verdienste van deze onderzoeksgroep is dat zij twee aanvullende onderzoeksdesigns naast elkaar hebben opgezet en door analyse van de vorige onderzoeken de zwakke schakels vermeden of door bijkomende analyse ingebed hebben (BMI, rookgedrag, gebruiksduur van orale anticonceptie, strikte inclusiecriteria en het gebruik van de database met onderkenning en beschrijving van de tekortkoming). De statistische analyses die werden gebruikt, zijn uniek in vergelijking met de vorige onderzoeken.

Waar een review in 1995 die gerefereerd en besproken wordt in de Cochrane Library (DARE), nog voorzichtig was met conclusies en in 1997 een andere review reeds het verhoogde VTE-risico aanvaardde, zal deze studie haar tot de definitieve conclusie doen leiden dat het IVTE-risico tweemaal hoger is bij derde generatie orale anticonceptiva ten opzichte van de tweedegeneratiepillen met levonorgestrel<sup>2,3</sup>.

Leidt dit tot de aanbeveling van de tweedegeneratiepil met levonorgestrel als beste koop? Wat met de andere, vermeende positieve cardioprotectieve effecten van de derdegeneratiepillen? En wat met het nieuwe van de derde generatie afgeleide progesteron dat niet 'dik maakt'?

Waar het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie tot op heden (maar toch ook al sinds 1995) voorzichtig stelt op te starten met orale anticonceptiva met levonorgestrel, zijn zij formeel wat de cardioprotectie betreft: er is geen enkel verschil tussen de tweede- en derdegeneratiepillen<sup>4,5</sup>!

Het nieuwste progesteron (drospirenon) niet in de studies opgenomen en kan dus niet meteen gelijk geschakeld worden met desogestrel en gestodeen. De toekomst zal moeten uitwijzen wat daar het risico zal worden. Trouwens, beweerden de vorige progesteronleveranciers ook niet dat de orale anticonceptiva niet mogen 'verdikken'?

Deze studie bewijst eens te meer het enorme belang van een huisartsendatabank en het creëren van mogelijkheden om dit neutraal te bestuderen. Zonder deze Britse databank was onderzoek in zulke materie onmogelijk.

**Besluit** Na vijf jaar controverse kan men stellen dat orale anticonceptie een verhoogd risico op IVTE betekent en dat dit risico tweemaal hoger is bij de derde generatie pillen met desogestrel en gestodeen tegenover de tweede generatie met levonorgestrel. De orale anticonceptiva met levonorgestrel zijn dan ook tot op heden de meest veilige<sup>4,6</sup>.

**Belangenvermenging/financiering** Deze studie werd gefinancierd door Organon nv.

- Literatuur**
- 1 KEMMEREN JM, ALGRA A, GROBBEE DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:131-4.
  - 2 DOUKETIS JD, GINSBERG JS, HOLBROOK A, et al. A reevaluation of the risk for venous thromboembolism with the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 1997;157:1522-30.
  - 3 KOSTER T, SMALL RA, ROSENDAAL FR, HELMERHORST FM. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a quantitative discussion of the uncertainties. *J Intern Med* 1995;238:31-7.
  - 4 Orale anticonceptiva en cardiovasculaire risico's. *Folia Pharmacotherapeutica* 2000 (februari).
  - 5 DUNN N, THOROGOOD M, FARAGHER B, et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999;318:1579-84.
  - 6 GEIJER RMM. Onrust rond de pil: einde van de controverse. *Huisarts Wet* 2001;44:356-8.

#### **Generische en merknamen van genoemde orale anticonceptiva:**

In deze studie en de bespreking is alleen sprake van orale anticonceptiva met  $\leq 30$  microgram ethinylestradiol in combinatie met:

- Levonorgestrel: Microgynon 30®, Stederil 30®, Minestril 30®
- Desogestrel: Marvelon®, Mercilon®
- Gestodeen: Femodene®, Harmonet®, Meliane®, Minulet®
- Drospirenon: Yasmin®