

(nieuwe) geneesmiddelen, en dat kan ook niet de bedoeling zijn.

Zoals bij de hele huisartsgeneeskunde: het blijft werken vanuit een wetenschap-

pelijke basis, toegepast op de individuele patiënt met zijn individuele noden en wensen en eigen specifiek omstandigheden. De huisartsgeneeskunde is juist zo

uitdagend omdat het geneeskunde én geneeskunst is binnen een persoonlijke relatie.

Wim Schellekens, Marc Berg

Cochrane-reviews

Vitamine B₁₂ oraal versus intramusculair voor vitamine-B₁₂-deficiëntie

Vidal-Alaball J, Butler C, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. CD004655. DOI: 10.1002/14651858.

Achtergrond Vitamine-B₁₂-deficiëntie komt algemeen voor. Huisartsen behandelen patiënten met deze aandoening doorgaans met vitamine B₁₂ intramusculair. Dat zou ook anders kunnen. Meerdere onderzoeken wijzen uit dat orale toediening van vitamine B₁₂ even effectief is als intramusculaire injectie. Bovendien bestaat daar in Zweden en Canada ervaring mee.

Doel Beoordeling van de effectiviteit van vitamine B₁₂ per os in vergelijking met de gebruikelijke intramusculaire toedieningsvorm.

Zoekstrategie Er werd begin 2005 gezocht in de Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE en Lilacs. De auteurs zochten de referenties van alle gevonden onderzoeken na. Bovendien namen zij contact op met de auteurs van relevante onderzoeken, onderzoekers en relevante farmaceutische bedrijven en zochten zij in het National Research Register (UK), Current Controlled Trials en National Institutes of Health (USA) naar informatie over andere ongepubliceerde, gepubliceerde en lopende onderzoeken.

In de review werden RCT's opgenomen die orale en intramusculaire toediening van vitamine B₁₂ vergeleken.

Uitkomstmaten De primaire uitkomstmaten waren vitamine-B₁₂-serumspiegels en

symptomen van vitamine-B₁₂-deficiëntie. Bijkomende uitkomstmaten waren: Hb, MCV, homocysteïne en methylmalonzuurspiegels, kosten, bijwerkingen, acceptatie van de behandeling en algemeen welbevinden van de patiënt.

Resultaten Twee (niet-geblindeerde) onderzoeken werden in de review opgenomen. Het eerste onderzoek vergeleek dagelijks 2000 mcg cyanocobalamine per os (18 patiënten) met maandelijks 1000 mcg intramusculair (15 patiënten).¹ In beide groepen trad in 4 gevallen een duidelijke neurologische verbetering op. Vitamine-B₁₂-serumspiegels na 2 maanden waren hoger bij toediening per os dan bij intramusculaire toediening (634 +/- 328 pg/ml respectievelijk 306 +/- 118 pg/ml; p<0,001). Het verschil nam toe na 4 maanden (1005 +/- 595 respectievelijk 325 +/- 165 pg/ml; p<0,0005). Waar het de secundaire uitkomstmaten betreft, waren er geen verschillen. De auteurs van dit onderzoek stellen dat de orale behandeling beter werd verdragen dan de injecties en daarbij goedkoper bleek, in beide gevallen zonder te rapporteren hoe dat beoordeeld werd.

Het tweede onderzoek vergeleek 1000 mcg vitamine B₁₂ per dag per os gedurende 10 dagen, gevolgd door 1 dosis per week (26 patiënten) met een gelijke dosis intramusculair gedurende eveneens 10 dagen gevolgd door 1 dosis per maand (34 patiënten).² In beide gevallen werden verbeteringen gerapporteerd in het cognitief functioneren en de klachten van neuropathie, echter zonder overtuigend verschil tussen de beide regimes. In beide gevallen stegen de vitamine-B₁₂-serumspiegels, maar verschillen tussen de regimes werden niet geanalyseerd.

Conclusies De auteurs stellen dat er op grond van deze review beperkt bewijs is dat dagelijkse toediening van 1000-2000 mcg vitamine B₁₂ per os even effectief is als intramusculaire toediening eenmaal per maand. Dat geldt volgens hen ook voor patiënten met een aandoening die met malabsorptie geassocieerd wordt. Orale toediening van vitamine B₁₂ zou – ondanks het beperkte bewijs – een goede keus zijn voor veel patiënten omdat er minder bezoeken aan de huisartsenpraktijk voor nodig zijn en het ongemak door de injectie vervalst. Monitoring van de behandeling is volgens de auteurs, onafhankelijk van de toedieningsvorm, van belang.

Commentaar

Het vervangen van de bij ons gebruikelijke tweemaandelijks injectie met vitamine B₁₂ door orale toediening lijkt op het eerste gezicht aantrekkelijk. Deze review wijst ons op deze mogelijkheid maar biedt onvoldoende argumenten om dat ook zonder meer te doen.

De auteurs bespreken een tweetal niet-geblindeerde onderzoeken met een relatief korte follow-up. Meer informatie is er kennelijk niet. De onderzochte populaties zijn bovendien heterogeen wat betreft de onderliggende pathologie en klein: 38 en 70 deelnemers. Meta-analyse was niet mogelijk wegens de te grote verschillen tussen de onderzoeken. Het kleinste onderzoek meldt 5 (13%) en het grootste 10 (14%) uitvallers terwijl geen intention-to-treatanalyse werd gedaan.

De auteurs zijn toch positief, vooral omdat orale toediening minder belastend zou zijn voor de patiënt. Dat is maar gedeeltelijk waar. In mijn ervaring

is monitoren van de chronische toediening van vitamine B₁₂, bijvoorbeeld door spiegelbepaling, onder huisartsen niet gebruikelijk. Dat zou, indien men zou willen kiezen voor toediening per os, wel noodzakelijk zijn.

I.H. Souwer

- 1 Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92:1191-8.
- 2 Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Batutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anaemia: A single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003;25:3124-34.

Continu of verlengd gebruik vergeleken met cyclisch gebruik van de combinatiepil

Edelman AB, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Schulz KF, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. CD004695. DOI:10.1002/14651858.

Achtergrond Om menstruaties te vermijden gaan vrouwen steeds meer over tot verlengd of continu gebruik van de combinatiepil. Aanvankelijk gebruikten vrouwen de pil alleen continu in het kader van een behandeling, bijvoorbeeld van endometriose of dysmenorroe.

Doorslikken heeft verschillende voordelen: onttrekkingsbloedingen blijven uit; het bespaart kosten (maandverband) en vermindert school- en werkverzuim. Het veroorzaakt geen endometriumophoping, zoals vaak wel gedacht wordt. De onttrekkingsbloeding in de stopweek ontstaat niet door opbouw van endometrium, maar door hormoononttrekking. Het lijkt zelfs dat continu slikken effectiever de FSH- en LH-afgifte onderdrukt, wat een nog betere bescherming tegen zwangerschap kan betekenen.

Doel Vergelijken van de traditionele cyclus van 28 dagen (21 dagen pil en een stopweek) met nieuwe slikstrategieën (meer

dan 28 dagen achtereen pilgebruik).

Methoden De reviewers zochten naar trials over continu of verlengd gebruik van de pil tussen 1966 en 2005. Ze includeerden zonder taalrestrictie alle RCT's die continu met traditioneel pilgebruik vergeleken bij vruchtbare vrouwen die enige vorm van combinatiepil als anticonceptie gebruikten. Ze zochten naar onderzoeken in MEDLINE, EMBASE, POPLINE, Lilacs en de het Cochrane Central Register of Controlled Trials en selecteerden daarbij op titel en abstract. Twee reviewers beoordeelden de kwaliteit van een artikel. Uitkomstmaten waren: tevredenheid van de deelnemers, uitval in het algemeen of door bloedingsproblemen en bijwerkingen, zwangerschap, endometriumkenmerken en bloedverlies. De onderzoeken liepen te veel uiteen om meta-analyses mogelijk te maken. Zo waren er verschillen in het soort pil, de duur van het doorslikken en gegevens over bloedingen.

Resultaten Zes RCT's voldeden aan de inclusiecriteria. Alle zes onderzoeken hadden bloedingspatronen als belangrijkste uitkomstmaat. Vijf van de zes onderzoeken rapporteerden dat bloedingspatronen gelijk of beter (minder bloedverlies) waren bij doorslikken. De tevredenheid en therapietrouw waren vergelijkbaar. Doorslikken verminderde menstratieklachten in de paar onderzoeken die dit beoordeelden. De endometriumdikte, voorzover echografisch bepaald (n=34), was bij alle onderzochte vrouwen minder dan 5 mm. De onderzoeken waren te klein om uitspraken over veiligheid en zwangerschapsrisico te kunnen doen.

Conclusie Continu versus cyclisch pilgebruik is voor vrouwen even bevredigend en er is geen verschil in therapietrouw en uitval. Doorslikken geeft minder menstratiegebonden klachten en mogelijk iets minder bloedingsklachten. Continu pilgebruik is dan ook verantwoord bij vrouwen die geen contra-indicaties voor hormonale anticonceptie hebben.

Commentaar

Wat hebben we aan deze review? Het is goed dat er onderzoek wordt gedaan naar andere slikstrategieën aangezien het

doorslikken steeds vaker voorkomt. Het gebeurt echter regelmatig op eigen initiatief, wat al impliceert dat vrouwen daar tevreden over zijn en geen onoverkomelijke bloedingsklachten ondervinden. Deze twee belangrijke uitkomstmaten in de onderzoeken leveren mij dus weinig nieuws op. Voor mij blijven na deze review nog een aantal vragen open. Wat is het effect bij doorslikken op de terugkeer van fertiliteit als de vrouw stopt met de pil? Is er bij doorslikken een extra risico of verminderd risico op kanker of tromboembolie? Het lijkt mij toch wat voorbarig om te concluderen dat het verantwoord is om continu de pil te slikken, als deze vragen nog open zijn. Ook over de pilgerelateerde symptomen zoals libidovermindering en neerslachtigheid geeft de review geen informatie, hoewel het voor de hand ligt dat juist deze bijwerkingen een grote rol kunnen spelen bij langduriger pilgebruik.

Margriet Folkeringa-de Wijs

Antidepressiva en anti-epileptica in de behandeling van pijn

Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. CD005454. DOI: 10.1002/14651858.

Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Carbamazepine for acute and chronic pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. CD005451. DOI: 10.1002/14651858.

Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. CD005452. DOI: 10.1002/14651858.

Achtergrond De Cochrane Collaboration heeft 3 reviews gepubliceerd over de behandeling van chronische pijn met gabapentine, carbamazepine en antidepressiva. Veel patiënten met chronische pijn hebben neuropathische pijn, die niet goed reageert op normale pijnstillers als NSAID's, paracetamol of opiaten. Neuropathische pijn komt, in enige mate, voor bij 1-2 % van de populatie. De meest