

# De effecten van propranolol op angst voor het verwijderen van een gebitselement: Een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbel-blinde, parallelle klinische studie

Gepubliceerd: 05-03-2014 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

De hypothesen die getoetst worden zijn dat personen die 80 mg propranolol een uur voorafgaande aan een tand en/of kiesverwijdering, en 40 mg propranolol direct na deze gebitselementenverwijdering, hebben gekregen, in vergelijking met personen in de...

|                             |                                |
|-----------------------------|--------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                |
| <b>Type aandoening</b>      | Angststoornissen en -symptomen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek          |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON45112

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Is propranolol effectief tegen tandartsangst?

### Aandoening

- Angststoornissen en -symptomen
- Hoofd en nek therapeutische verrichtingen

### Synoniemen aandoening

(Tandarts-)angst; (Tandarts-)fobie

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Academisch Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** fobie, geheugen, propranolol, tandartsangst

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

- score op de S-DAI (short version of the Dental Anxiety Inventory; Korte vragenlijst Angst voor de Tandheelkundige Behandeling)
- Levendigheid en emotionele lading van de herinnering waarvan verondersteld wordt dat deze ten grondslag liggen aan angst voor de verwijderingen van gebitselementen

### Secundaire uitkomstmaten

- intensiteit van traumagerelateerde symptomen: herbelevingen, vermijdingsreacties en hyperarousal/dissociatie zoals gemeten met de Impact of Event Scale Revised (IES-R).
- het aandeel mensen dat voldoet aan de criteria van een specifieke fobie voor de tandheelkundige behandeling, zoals vastgesteld door middel van de MiniPlus.
- mate van toestandsangst
- mate van dispositie-angst voor de tandheelkundige behandeling
- hartslag
- bloeddruk

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Een extractie wordt gezien als de meest angstwekkende chirurgische procedure in de mondziekten, kaak- en aangezichtschirurgie (Earl, 1994; Oosterink, de Jongh, Aartman, 2008; Yusa et al., 2004). In een recente studie, waarin patiënten prospectief werden gevolgd tot 4 weken na de verstandskiesverwijdering, bleken postoperatieve niveau's van tandartsangst significant gerelateerd te zijn aan het niveau van ervaren akeligheid (d.w.z. pijn, angst of emotionele ontregeling) tijdens de behandeling (De Jongh et al., 2008). Verder doen de resultaten vermoeden dat, of een verstandskiesverwijdering zal resulteren in een langdurig verhoogd niveau van angst, grotendeels afhangt van de mate van eerdere blootstelling aan aversieve tandheelkundige situaties. De combinatie van frequentie van eerdere blootstelling aan stressvolle tandheelkundige gebeurtenissen en preoperatief angstniveau, bleken het niveau van angst 4 weken na de behandeling significant te voorspellen (71% verklaarde variantie). Acht procent van de patiënten ontwikkelden symptomen die pasten bij de diagnose posttraumatische stressstoornis (PTSS), een psychische aandoening die in het algemeen wordt gezien als een reactie op levensbedreigende gebeurtenissen, zoals het slachtoffer zijn van een verkrachting, mishandeling, of blootstelling aan een ramp (American Psychiatric Association, 2000). Uit eerder onderzoek komt naar voren dat de ernst van PTSS-symptomen, gemeten 4 weken na een verstandskiesverwijdering, significant samenhangt met pijnscores tijdens de behandeling. Dit suggereert dat de beleving van pijn het risico op het ontwikkelen van een angststoornis verhoogt. Met andere woorden, akelige of traumatische ervaringen maken patiënten mogelijk kwetsbaar, en vergroten daardoor het risico op langdurige tandartsangst en trauma-gerelateerde symptomen.

Aanwijzingen voor de notie dat blootstelling aan ingrijpende ervaringen het risico op het ontwikkelen van tandartsangst verhoogt, is afkomstig van studies die laten zien dat de meerderheid van de angstige tandartspatiënten aangeeft ooit één of meerdere angstaanjagende tandheelkundige behandelingen te hebben meegemaakt, die het begin van hun tandartsangst of fobie zouden kunnen verklaren (Locker, Liddell, Dempster, & Shapiro, 1999; De Jongh, Fransen, Oosterink-Wubbe & Aartman, 2006). Uit eerder onderzoek komt naar voren dat van een brede reeks aan akelige gebeurtenissen, het hebben ervaren van gevoelens van hulpeloosheid de beste predictor is voor het ontwikkelen van pathologische vormen van tandartsangst (Oosterink, De Jongh & Aartman, 2009).

Het feit dat mensen van nature geneigd zijn zeer negatieve beelden en disfunctionele cognities van dergelijke gebeurtenissen te construeren (De Jongh & Ter Horst, 1993; De Jongh et al., 1994), verklaart waarom een gedeelte van de fobische populatie, net als mensen met een PTSS, last heeft van excessieve, angstwekkende herinneringen aan dit type van gebeurtenissen (De Jongh, Aartman & Brand, 2003). Onderzoek laat zien dat zulke herinneringen niet alleen moeilijk te onderdrukken zijn (De Jongh et al., 1996; Muris et al., 1998), maar

ook de confrontatie met een fobische stimulus herinneringen aan stimulus-geassocieerde angstherinneringen kan uitlokken, met een sterke fysiologische respons (Cuthbert et al., 2003; Foa & Kozak, 1986; Lang, 1985). Beelden van eerdere stressvolle gebeurtenissen, en daarmee geassocieerde negatieve cognities, blijken niet alleen te worden uitgelokt door een directe confrontatie met een voor hen fobisch object of situatie, maar ook in anticipatie op een dergelijke gebeurtenis, en kunnen bovendien spontaan voorkomen (De Jongh, Fransen, Oosterink-Wubbe & Aartman, 2006). Het is daarnaast niet ondenkbaar dat elke reactivatie van een dergelijke aversieve ervaring op zich het aversieve geheugennetwerk opnieuw bekrachtigt (De Quervain & Margraf, 2008). Dit wil zeggen dat de activatie van aversief geheugen niet alleen een rol speelt in de symptomatologie van angsten en fobieën, maar ook in het proces dat bijdraagt aan het in standhouden, en het verergeren, van deze symptomen.

De afgelopen eeuw is er veel vooruitgang geboekt ten aanzien van het begrijpen van het proces van \*consolidatie\* en \*herconsolidatie\* van herinneringen (Cahill & McGaugh, 1998; Lechner et al., 1999). In dit proces is een hersenstructuur genaamd de amygdala cruciaal, aangezien deze betrokken is bij de formatie van verhoogd declaratief geheugen voor emotioneel beladen gebeurtenissen (Cahill & McGaugh, 1998; McGaugh, 2000; Phelps, 2004). In een bedreigende situatie worden adrenaline en noradrenaline uitgestoten door het bijniermerg, hetgeen leidt tot orthosympatische activiteit waaronder een verhoogde hartslag, bloeddruk en zweetproductie. (Nor)adrenaline is ook actief als neurotransmitter in de hersenen. Dit stresshormoon leidt niet alleen tot een verhoogde staat van alertheid, maar speelt ook een belangrijke rol in het proces van emotionele informatieverwerking middels de amygdala (van Stegeren, 2008). Wat minder bekend is, is dat de uitstoot van endogene stresshormonen via een feedback mechanisme teruggekoppeld wordt naar de amygdala, waarbij de herinneringen aan de gebeurtenissen die de uitstoot van deze stresshormonen hebben veroorzaakt door dezelfde stresshormonen worden versterkt (Cahill, 2003). Kortom, naast het verzorgen van een directe reactie op een emotionele situatie, helpen adrenaline en noradrenaline middels het declaratief geheugen anticipatoire reacties voor soortgelijke objecten en situaties te verhogen.

Een groot deel van de algemene populatie lijdt aan trauma-gerelateerde aandoeningen, en de storende gevolgen van de manier waarop herinneringen zijn opgeslagen. Zowel PTSS als tandartsangst zijn uitstekende voorbeelden van zulke aandoeningen. Uit prevalentieonderzoek in Nederland blijkt dat PTSS bij 7,4% van de populatie life-time voorkomt (de Vries & Olff, 2009) en dat 3.7% van de Nederlanders lijdt aan tandartsfobie (Oosterink-Wubbe, De Jongh & Hoogstraten, 2009). Om dit type van invaliderende psychische aandoeningen effectief te kunnen behandelen, is het nodig de manier waarop de initiële herinnering is geëncodeerd te modificeren. Dit zou een type interventie vereisen, die de humane stressrespons blokkeert of vermindert, omdat dit de reconsolidatie van de herinnering aan een emotioneel krachtige ervaring zou kunnen helpen om te zetten in een minder beladen vorm, resulterend in minder herbelevingen en dus in een verminderde angstrespons. Er zijn aanwijzingen dat de  $\beta$ -adrenoreceptorantagonist propranolol hiertoe in staat is (Brunet et al., 2008;

Kindt, Soeter & Vervliet, 2009). Echter, klinische studies naar de effecten van propranolol op herinneringen van mensen met een fobische angst ontbreken. Aanwijzingen dat propranolol potentieel de mogelijkheid bezit positieve effecten te bereiken bij mensen met een angst voor de binnen de tandheelkundige behandeling gebruikte verdovingsinjecties komt uit een onderzoek waaruit bleek dat de toediening van propranolol het niveau van toestandsangst tijdens een tandheelkundige behandeling significant verminderde (Liu, Milgrom & Fiset, 1991). Hoewel deze resultaten op zich veelbelovend waren zijn ze nooit gerepliceerd. En omdat er geen follow-up was uitgevoerd blijft het onzeker of de verminderde fysiologische reactie permanent is en in welke mate propranolol de mogelijkheid bezit om \* middels het effect op herinneringen - langdurige veranderingen in angst voor de tandheelkundige behandeling te bewerkstelligen.

## **Doel van het onderzoek**

De hypothesen die getoetst worden zijn dat personen die 80 mg propranolol een uur voorafgaande aan een tand en/of kiesverwijdering, en 40 mg propranolol direct na deze gebitselementenverwijdering, hebben gekregen, in vergelijking met personen in de placebocontrolegroep:

1. significant minder toestandsangst rapporteren tijdens de behandeling.
2. significant minder last hebben van toestandsangst in anticipatie op een volgende afspraak.
3. vier weken na het verwijderen van hun tand of kies significant lager scoren op een vragenlijst die dispositieangst voor de tandheelkundige behandeling meet.
4. zowel onmiddellijk na de behandeling, als tijdens een vier weken follow-up, significant minder helderheid, emotionele intensiteit, aversiviteit en opdringerigheid van de belangrijkste herinnering, die door patiënten wordt geassocieerd met zijn of haar angst voor kaakchirurgische of tandheelkundige ingrepen, rapporteren.
5. vier weken na de eerste ingreep significant minder helderheid, emotionele intensiteit, aversiviteit en opdringerigheid van de herinnering aan deze gebitselementenverwijdering rapporteren.
6. vier weken na de ingreep significant minder fysiologische arousal (d.w.z. hartslag, bloeddruk en huidgeleiding) laten zien.

Daarnaast wordt voorspeld dat de reducties ten aanzien van deze variabelen (verschilscores tussen voormeting en nameting) in de propranololconditie significant groter zullen zijn dan die van de placebocontrolegroep.

## **Onderzoeksopzet**

Zeventig patiënten met een bovenmatige angst voor het verwijderen van een gebitselement worden willekeurig toegewezen aan twee groepen. Beide groepen krijgen een (reguliere) verwijdering van een tand en/of kies. Eén groep krijgt een capsule propranolol zowel voorafgaande aan, als na de behandeling, terwijl de patiënten van de andere groep daarvan niet te onderscheiden placebocapsules

krijgen. Een onafhankelijk onderzoeker die 'blind' is voor de toewijzing aan de groep beoordeelt alle deelnemers met behulp van de scores op een reeks gestandaardiseerde uitkomstmaten (o.a. K-ATB, Phobia Checklist, Vragenlijst Stimulussituaties en de Impact of Event Scale-Revised; voor en na voltooiing van de gebitselementenverwijdering, en ten slotte vier weken na afloop van de behandeling (voorafgaande aan de tweede gebitselementenverwijdering).

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De patiënten krijgen een uur voorafgaande aan hun behandeling, waarbij een tand of kies wordt verwijderd, 80 milligram propranolol. Dit medicament is een bètablokker waarvan eerder is aangetoond dat het werkzaam is in termen van vermindering van toestandsangst bij mensen die een verdovingsinjectie kregen. Na afloop van de behandeling krijgen de patiënten een tweede dosis van 40 milligram met de bedoeling het effect van propranolol op de herinnering van de behandeling te consolideren.

## **Inschatting van belasting en risico**

Propranolol is een relatief veilig middel dat veel wordt voorgeschreven. De belangrijkste bijwerkingen zijn: maag-darmklachten (misselijkheid, diarree), vermoeidheid, impotentie, verminderd concentratie- en reactievermogen en hoofdpijn, en aan de farmacologische werkzaamheid van  $\alpha$ -blokkers inherente bijwerkingen (bronchospasmen, bradycardie, hartblok, hypotensie en duizeligheid, hartfalen en koude, cyanotische extremiteiten).

Propranolol mag niet gebruikt worden bij patiënten met bronchiaal astma, andere obstructieve longaandoeningen of bronchospasmen in de voorgeschiedenis. Andere contra-indicaties zijn overgevoeligheid voor propranolol, bradycardie, cardiogene shock, hypotensie, metabole acidose, tweede- en derdegraads AV-blok, sick-sinussyndroom, onbehandeld feochromocytoom, langdurig vasten en hartfalen. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven worden uitgesloten van deelname aan dit onderzoek. Dit geldt voor de gehele studieperiode.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105 AZ  
NL

## Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105 AZ  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)  
65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

De deelnemers zijn 18 jaar of ouder en hebben een indicatie voor het verwijderen van tenminste 2 tanden en/of kiezen. Zij hebben aangegeven het trekken van een tand of kies angstwekkend te vinden en zijn bereid informed consent te geven.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten zullen worden geëxcludeerd wanneer er sprake is van: (a) een systolische bloeddruk (SBP) <100 mm Hg; (b) astma, hartfalen, hartblokkade, een ritmestoornis van het hart, nierfalen, of insuline-afhankelijke diabetes mellitus; (c) een eerdere bijwerking door een  $\beta$ -blokker; (d) bij gebruik van een andere  $\beta$ -blokker; (e) zwanger of borstvoedinggevend; en (f) wanneer zij elders in therapie zijn en niet bereid die behandeling op te schorten tot het einde van de studie.

# Onderzoeksopzet

## Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blindering:      | Dubbelblind            |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 11-11-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 70                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | n.v.t.                                           |
| Generieke naam: | Propranolol                                      |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 05-03-2014         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 22-04-2014         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Datum:              | 24-07-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 20-04-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 18-05-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 08-12-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 16-03-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 28388

Bron: NTR

Titel:

### In overige registers

| Register       | ID                                   |
|----------------|--------------------------------------|
| EudraCT        | EUCTR2013-004798-29-NL               |
| Ander register | Nederlands Trialregister (TC = 2398) |

**Register**

CCMO

OMON

**ID**

NL42210.018.13

NL-OMON28388