

Premenstrueel syndroom: wat werkt?

- WYATT K, DIMMOCK P, JONES P, et al. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 2001;323:776-80.
- WYATT KM, DIMMOCK PW, JONES PW, O'BRIEN PMS. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999;318:1375-81.
- DIMMOCK PW, WYATT KM, JONES PW, O'BRIEN PMS. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet* 2000;356:1131-6.

Duiding: D. AVONTS

Klinische vraag Wat is het effect van progesteron of progestagenen, vitamine B6 en SSRI's in de behandeling van het premenstrueel syndroom (PMS)?

Achtergrond Hoewel er geen evidentie bestaat dat vrouwen met PMS een lagere concentratie progesteron hebben, worden progesteron en progestagenen bij meer dan de helft van de vrouwen met PMS voorgeschreven. Vanuit de theorie dat PMS meer te maken heeft met een andere gevoeligheid voor vrouwelijke hormonen dan met een abnormale concentratie ervan, wordt een belangrijke plaats toegekend aan vitamine B6 en recentelijk ook SSRI's in de behandeling van PMS. Drie meta-analyses onderzoeken het effect van deze behandelingen bij vrouwen met PMS.

Bestudeerde populatie In de meta-analyse over behandeling met progesteron of progestagenen werden uit veertien RCT's 909 vrouwen met PMS opgenomen die nog geen behandeling hadden gestart. De meta-analyse met vitamine B6 includeerde 940 vrouwen met PMS uit negen RCT's en de meta-analyse met SSRI's 1.005 vrouwen met ernstig PMS uit vijftien RCT's.

Onderzoeksopzet Twee onafhankelijke onderzoekers selecteerden uit zes databanken (Medline, Embase, PsychLIT, PsychINFO, Cinahl en Cochrane) gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies die een **Jadad-score** van minstens drie op vijf haalden. Aanwezigheid van **publicatiebias** werd onderzocht aan de hand van een **funnelplot**.

Uitkomstmeting Het primaire eindpunt was een afname van alle PMS-symptomen. Dit werd uitgedrukt in een 'overall mean difference' (globaal gemiddeld verschil), berekend volgens het **fixed-effects model** en het **random-effects model**. Een positief resultaat betekent een verslechtering, een negatief resultaat een verbetering ten opzichte van placebo. Als secundaire eindpunten onderscheidde men een verbetering van fysische symptomen, gedragssymptomen, irrita-

tie, aantal nevenwerkingen en aantal vrouwen dat de behandeling staakte ten gevolge van ongewenste effecten. Voorts analyseerde men in de meta-analyse met SSRI's het verschil in resultaat tussen studies met continue of intermitterende medicatietoediening en tussen studies met en zonder inloophase.

Resultaten *Progesteron en progestagenen*

Voor progesteronzetpillen en -pessaria was het globale gemiddelde verschil tussen de progesteron- en de placebogroep 0,04 (95% BI 0,03 tot 0,05). Dit verschil komt overeen met een **odds ratio** van 0,93 (95% BI 0,91 tot 0,95). Voor oraal progesteron was het globale gemiddelde verschil -0,15 (95% BI -0,17 tot -0,12) dat overeenkomt met een odds ratio van 1,30 (95% BI 1,25 tot 1,36). Wanneer beide toedieningswijzen werden gecombineerd, zag men een statistisch maar niet klinisch significant verschil tussen progesteron en placebo. Het globale gemiddelde verschil was -0,028 (95% BI -0,017 tot -0,0408) of een odds ratio van 1,05 (95% BI 1,03 tot 1,08). Voor behandeling met progestagenen berekende men een globaal gemiddeld verschil van -0,036 (95% BI -0,059 tot -0,014) of een odds ratio van 1,07 (95% BI 1,03 tot 1,11). Analyse van de verbetering van lichamelijke symptomen versus gedragssymptomen gaf een niet-significant gemiddeld verschil. In de studies met progestagenen zag men een gemiddeld verschil van -0,06 (95% BI -0,04 tot -0,07) voor de gedragssymptomen ten opzichte van -0,16 (95% BI -0,13 tot -0,19) voor de lichamelijke symptomen. Dit verschil was statistisch significant ($p < 0,0001$) maar niet klinisch relevant. De meest voorkomende nevenwerkingen bij gebruik van progesteronzetpillen en -pessaria waren een verkorting of verlenging van de menstruele cyclus. Bij gebruik van oraal progesteron zag men eerder vermoeidheid en sedatie. Vergeleken met de placebogroepen was er geen significante toename in uitval in de actieve groepen. De auteurs van deze meta-analyse concluderen dat behandeling met progesteron of progestagenen de symptomen van PMS niet doet afnemen.

Vitamine B6

De globale odds ratio voor vitamine B6 versus placebo voor reductie van PMS-symptomen was 2,32 (95% BI 1,95 tot 2,54). Er was een afname van depressieve symptomen: odds ratio van 1,69 (95% BI 1,39 tot 2,06). Er kon geen significante correlatie tussen de dosis vitamine B6 en de effectiviteit worden aangetoond. De auteurs besluiten uit deze meta-analyse dat vitamine B6 vanaf een dosis van 100 mg/dag mogelijk effectief is bij vrouwen met PMS.

SSRI's

Het globale gemiddelde verschil van behandeling van SSRI versus placebo was -1,066 (95% BI -1,381 tot -0,750) en komt overeen met een odds ratio van 6,91 (95% BI 3,90 tot 12,2). Er was geen significant verschil tussen verbetering van lichamelijke symptomen versus gedragssymptomen. Evenmin was er een significant verschil tussen studies met continue en intermitterende medicatietoediening, noch tussen studies met en zonder placebo-inlooperperiode. Studies die SSRI's vergeleken met een ander antidepressivum toonden geen significant verschillend effect vergeleken met studies die dat niet deden. In

de groepen met actieve medicatie staakten 2,5 maal meer vrouwen de medicatie omwille van nevenwerkingen. De meest voorkomende nevenwerkingen waren nausea, insomnia, slaperigheid en droge mond. Uit deze meta-analyse besluiten de auteurs dat SSRI's een effectieve en veilige eerstelijnsbehandeling vormen voor vrouwen met een ernstig premenstrueel syndroom.

Belangenvermenging/financiering Eén van de auteurs van deze drie meta-analyses ontving honoraria van verschillende farmaceutische bedrijven. Er was geen externe financiering voor het uitvoeren van de meta-analyses.

BESPREKING

Het cyclisch voorkomen van de symptomen (gedurende minstens drie cycli) is een essentiële voorwaarde om te spreken van PMS. Ondanks het ontbreken van enig wetenschappelijk houvast is het voorschrijven van progesteronen nog de meest gehanteerde therapie bij PMS. Maar liefst 50 tot 60% van de huisartsen in de Angelsaksische landen gebruikt deze therapie als eerste keuze. Werkt het ook? WYATT et al besluiten uit een meta-analyse van veertien gerandomiseerde onderzoeken met progesteron of progestagenen dat er klinisch geen belangrijk verschil is tussen *progesteron/ progestagenen* en een placebo. Wat helpt dan wel bij vrouwen met PMS?

Een andere systematische review van WYATT et al van negen gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken kwam tot het besluit dat een dagelijkse dosis van 50 tot 100 mg *vitamine B6* vooral globaal de verschijnselen van PMS verlicht (OR=2,32; meer dan een tweevoudige afname ten opzichte van placebo) en ook de affectieve verschijnselen draaglijk maakt (OR=1,69; een tweederde verlichting ten opzichte van placebo). Een mogelijke verklaring voor dit fenomeen is dat pyridoxine (vitamine B6) een co-enzym is voor de biosynthese van dopamine en serotonine. Maar dat verklaart nog niet het effect op de somatische verschijnselen. Opvallend is ook dat er geen dosisrespons is vastgesteld. Een hogere concentratie van vitamine B6 leidde immers niet tot een groter effect. Vanaf hoge dagelijkse dosissen (>2.000 mg) kan er overigens neuropathie optreden. Bij de aanbevolen dosering (50 tot 100 mg per dag) is het product weinig schadelijk en werden vrijwel geen nevenwerkingen gerapporteerd (1 op 940 vrouwen). Ondanks deze duidelijke besluiten van de systematische review blijft de vraag of vitamine B6 wel degelijk werkt. PMS is immers erg gevoelig voor een placebobehandeling en dat verhoogt de grootte van het effect bij een interventieonderzoek. Maar ook drie van de vier **cross-over** onderzoeken lieten een significant effect zien, wat aangeeft dat er wel degelijk meer in zit dan een zuivere placebo-factor.

Gezien de actuele hypothese omtrent PMS lijkt een onderzoek naar het effect van *Selectieve Serotonine Reuptake Inhibitors (SSRI's)* beloftevol. De systematische review van DIMMOCK et al analyseerde vijftien studies (waarvan zes met cross-over opzet) bij 570 vrouwen met actief product en 435 met placebo. Alleen vrouwen met ernstige vormen van PMS, dit wil

zeggen een invaliderende vorm van PMS met ernstige depressieve verschijnselen die het normaal functioneren onmogelijk maakt, werden in deze studies geïncludeerd. De meta-analyse toonde een OR ten voordele van SSRI's van 6,9. Zowel de fysieke als de affectieve symptomen verbeterden onder therapie met SSRI's. Wel was de inclusie bij 13 van de 15 onderzoeken vooral gericht op de affectieve symptomen. Om het placebo-effect zoveel mogelijk te verkleinen, hadden vier onderzoeken een 'placebo run-in period': gedurende enkele cycli kregen alle vrouwen eerst een placebo (**enkelblind**). Wie duidelijk baat had bij een placebotherapie werd niet in het verdere onderzoek opgenomen. De vier onderzoeken met deze extra voorzorg voor placebo-effecten lieten nog een significant effect zien van de SSRI's op PMS.

Een effectieve therapie gaat vaak gepaard met belangrijke nevenwerkingen. En dat is niet anders bij de SSRI's voor PMS. Het staken van de therapie wegens nevenwerkingen kwam 2,5 maal vaker voor vergeleken met de placeboarm. Vooral slapeloosheid, gastro-intestinale klachten, moeheid, concentratiestoornissen en verminderd libido waren de meest geciteerde nevenwerkingen. Het intermitterend gebruik van SSRI's (enkel tijdens de luteale fase) deed de nevenwerkingen afnemen en had geen negatief effect op de verbetering van PMS. SSRI's hebben al een duidelijk effect na enkele dagen en dit in tegenstelling tot de behandeling van depressieve stoornissen. De twee best bestudeerde producten zijn fluoxetine (20 mg per dag) en sertraline (10 tot 30 mg per dag).

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Bij premenstruele spanning zonder verstoring van het dagelijks leven is een medicamenteuze therapie niet aangewezen. Bij een premenstrueel syndroom met verstoring van het functioneren is het dagelijks toedienen van vitamine B6 (50 tot 100 mg per dag) de eerste keuze. Voor SSRI's is alleen een effect aangetoond bij ernstige vormen van premenstrueel syndroom en vooral bij 'Premenstrual Dysphoric Disorder'. Er is geen plaats voor progesteron of progestagenen in de behandeling van premenstrueel syndroom.

De redactie

- Literatuur**
- 1 HARPER DM. Commentary on "Review: Vitamin B6 is beneficial in the premenstrual syndrome." *Evidence-Based Medicine* 1999;Nov-Dec:182. Comment on: WYATT KM, DIMMOCK PW, JONES PW, O'BRIEN PM. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999;318:1375-81.
 - 2 SMITH RC. Commentary on "Review: Selective serotonin reuptake inhibitors reduce symptoms in premenstrual syndrome." *Evidence-Based Medicine* 2001;4:43. Comment on: DIMMOCK PW, WYATT KM, JONES PW, et al. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet* 2000;356:1131-36.