

Duloxetine: minder pijn bij fibromyalgie?

- **Klinische vraag** Is duloxetine effectief en veilig voor de behandeling van de symptomen van fibromyalgie bij patiënten met of zonder majeure depressie?
- **Achtergrond** Fibromyalgie of het diffuus idiopathisch spierpijnsyndroom komt voor bij ongeveer 1% van de Europese bevolking¹. Het fysiopathologische mechanisme is nog niet goed gekend. Voor de symptomatische (vooral pijn-) behandeling zijn heel wat geneesmiddelen en ook niet-medicamenteuze behandelingen voorgesteld. De aanbevelingen voor behandeling lopen sterk uiteen, vooral omdat ze verschillende niveaus van bewijskracht hanteren.

Analyse
P. Chevalier

Referentie
Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008;136:432-44.

Bestudeerde populatie

- 520 patiënten (1 010 gerekruteerd) van minstens 18 jaar oud (gemiddelde leeftijd 51 jaar), die beantwoorden aan de **criteria voor fibromyalgie van het ACR**; een score van ≥ 4 op de **Brief Pain Inventory (BPI)** in de afgelopen 24 uur; 94,8% vrouwen
- exclusie: o.a. een psychiatrisch probleem maar niet majeure depressie, pijn niet gerelateerd aan fibromyalgie, regionaal spierpijnsyndroom, meerdere heelkundige interventies, reumatoïde of inflammatoire artritis, auto-immune aandoening
- vaststellen van psychiatrische aandoening op basis van de Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)
- stratificatie volgens de aan- of afwezigheid van een depressieve aandoening.

Onderzoeksopzet

- multicenter (V.S. en Puerto Rico), dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie
- interventie: behandeling aanvankelijk voor drie maanden (n_1) daarna voor drie bijkomende maanden (n_2): duloxetine 20 mg per dag opgedreven tot 60 mg per dag na drie maanden ($n_1=79$, $n_2=49$), dosis duloxetine getitreerd tot 60 mg per dag ($n_1=150$, $n_2=97$), dosis duloxetine getitreerd tot 120 mg per dag ($n_1=147$, $n_2=95$), placebo ($n_1=144$, $n_2=84$); uiteindelijke studieduur van 28 weken
- behandelingsstop van analgetica en co-analgetica behalve voor paracetamol tot 2 gram per dag; sommige slaapmiddelen toegelaten
- deze publicatie bevat de resultaten na drie en na zes maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: gemiddelde pijnscore op de BPI en score op de **Patient Global Impressions of Improvement (PGI-I)** na drie maanden; respons gedefinieerd als minstens 50% daling van de gemiddelde pijnscore

Tabel. Resultaten van de primaire uitkomstmaten (BPI en PGI-I) na drie en na zes maanden, volgens behandelingsgroep.

p-waarden voor de verschillen versus placebo:
* $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$

Groep	BPI na 3 m.	PGI-I na 3 m.	BPI na 6 m.	PGI-I na 6 m.
Duloxetine 20 mg/d (60 mg/d na 3 maanden); n=79 (n=49 fase 2)	- 1,92	2,85 **	-2,22 *	2,79 **
Duloxetine 60 mg/d; n=150 (n=97 fase 2)	-1,99 *	3,04 *	-1,98 *	3,08
Duloxetine 120 mg/d; n=147 (n=95 fase 2)	- 2,31 ***	2,89 **	-2,56 **	2,93 *
Placebo; n=144 (n=84 fase 2)	- 1,39	3,39	-1,43	3,37

- secundaire uitkomstmaten: primaire uitkomstmaten na zes maanden, vermoeidheid, stemming, gemiddelde gevoeligheidsdrempel voor drukpijnpunten, levenskwaliteit op het vlak van gezondheid, functionele capaciteiten en talrijke andere scores
- veiligheid: ongewenste effecten, verandering van vitale, biologische en ECG-tekenen
- analyse volgens **intention to treat**.

Resultaten

- studieuitval: 36 tot 42% (geen significant verschil tussen de groepen gedurende de eerste drie maanden) en 14,5% tijdens de volgende drie maanden
- resultaten van de primaire uitkomstmaten na drie en zes maanden: zie tabel
- duloxetine 120 mg per dag is na drie maanden voor beide uitkomstmaten alleen effectiever als er geen sprake is van depressie; na zes maanden is duloxetine alleen effectiever in geval van depressie
- secundaire uitkomstmaten: naargelang de gebruikte schaal is het effect al of niet significant beter
- ongewenste effecten: geen klinisch relevant verschil, meer stopzettingen van de behandeling omwille van ongewenste effecten in de duloxetinegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat duloxetine aan een dosis van 60 mg en 120 mg per dag blijkbaar effectief en veilig is bij patiënten met fibromyalgie.

Financiering: Eli Lilly and Company, Boehringer Ingelheim GmbH

Belangenvermenging: de gegevens zijn online toegankelijk, maar alleen voor abonnees; vijf auteurs zijn werknemers en aandeelhouders bij de firma die de studie financiert; de auteurs verklaren dat ze vergoedingen kregen van meerdere firma's.

Produktnaam
duloxetine: Cymbalta®

1. Syndrome polyalgique idiopathique diffuse, alias fibromyalgie. Une affection mal cernée et des traitements décevants. *Rev Prescr* 2008;28:763-8.
2. Duloxétine. A éviter aussi dans la fibromyalgie. *Rev Prescr* 2008;28:730.
3. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, et al; EULAR. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536-41.

4. Staud R. Review: some evidence supports pharmacological and non-pharmacological treatments of fibromyalgia syndrome. *Evid Based Med* 2008;13:148.
5. De Cort P. Fluoxetine werkzaam bij fibromyalgie? *Minerva* 2004;3(2):23-5.
6. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004;50:2974-84.

Methodologische beschouwingen

De diagnostiek van fibromyalgie is gebaseerd op uitsluiting. Biologische of radiologische afwijkingen zijn niet te identificeren. De criteria van de ACR zijn ingevoerd om de klinische studies over dit syndroom op elkaar af te stemmen, maar laten niet toe om een andere oorzaak voor de symptomen uit te sluiten. Net zoals in de andere studies met duloxetine, wordt placebo gebruikt als comparator. Voor de praktijk zou een actief product (bv. een TCA) als comparator veel interessanter geweest zijn. De studieuitval is hoog; in totaal blijft 57 tot 50% van de deelnemers in behandeling gedurende zes maanden. Dat is een groot probleem voor de interpretatie van de resultaten. De auteurs vinden dat de ontbrekende gegevens moeten beschouwd worden als afwezigheid van effect voor deze patiënten. De studieduur was te kort voor deze aandoening met symptomen over een lange periode. Het aantal testen als secundaire uitkomstmaat is zeer groot; hoe meer testen, hoe groter de kans om minstens één positief resultaat te vinden. Het feit dat er geen verschil is in (ernstige) ongewenste effecten tussen de groepen, is misschien (zoals vaak) uitsluitend te wijten aan een tekort aan power om (ernstige) ongewenste effecten op te sporen.

Resultaten in perspectief

Slechts de helft van de gerekruteerde patiënten werd geïnccludeerd. Patiënten met psychiatrische of niet-gestabiliseerde medische co-morbiditeit en met niet aan fibromyalgie gerelateerde pijn, werden geëxcludeerd. Door de inclusie van depressieve patiënten kan men het pijnstillende en het antidepressieve effect van een behandeling met ook antidepressieve eigenschappen onmogelijk afzonderlijk evalueren. Stratificatie naargelang de aan- of afwezigheid van depressie leidt evenmin tot concordante resultaten. Het is dus niet mogelijk om conclusies te trekken voor patiënten waarvan we reeds bij het begin veronderstellen dat ze meer winst zouden kunnen behalen met de behandeling. Door 'stoppen met alle pijnstillende behandelingen (behalve met paracetamol)' als inclusiecriteria te kiezen, is het mogelijk dat patiënten die zich zonder pijnstillers te slecht voelden, niet hebben deelgenomen aan de studie. De populatie komt dus waarschijnlijk niet overeen met de globale populatie van patiënten met fibromyalgie. Voor de primaire uitkomstmaat wordt met duloxetine 120 mg per dag een verschil van minder dan 1 punt (op de PGI-I score) vastgesteld; in hun protocol stelden de auteurs dat enkel met een verschil van -1,2 rekening moet gehouden worden. Het verschil in percentage patiënten met respons ($\geq 50\%$ verbetering versus beginwaarde) is slechts een secundaire uitkomstmaat. Dit verschil tussen de duloxetine- en de placebogroep (voor placebo 23,7% respons na drie maanden

en 21,6% na zes maanden) nam na zes maanden af in vergelijking met de resultaten na drie maanden. Studies op langere termijn zijn dus noodzakelijk. Meer patiënten stoppen met duloxetine (tot 27,2% met duloxetine 120 mg per dag) dan met placebo (13,2%). In deze studie worden weinig ongewenste effecten vastgesteld. Toch zijn reeds meerdere ongewenste effecten gesignaleerd: effecten op het neurologische, digestieve en urinaire vlak, arteriële bloeddrukstijging en leveraandoeningen².

Andere studies met antidepressiva

In Clinical Evidence vinden we geen hoofdstuk over fibromyalgie, ondanks het frequente voorkomen van deze aandoening. De Cochrane Collaboration bevat zeven systematische reviews, waarvan er vijf in het stadium van studieprotocol blijven steken. Dat illustreert treffend hoe moeilijk het is om harde bewijzen te vinden voor de behandeling van fibromyalgie. De 'Evidence-Based recommendations' van EULAR, een lijst van medicamenteuze of niet-medicamenteuze behandelingen waarvan gezegd wordt dat ze enig bewijs bevat³, maakt het voor de arts iets gemakkelijker. De manier waarop deze aanbevelingen zijn tot stand gekomen, voldoet echter niet aan de toets van een kritische analyse die veeleer rekening houdt met meta-analyses en RCT's van goede kwaliteit⁴. Wat leren deze laatste studies ons over antidepressiva? De meta-analyses gaan over tricyclische antidepressiva (amitriptyline, clomipramine) en includeren kortetermijnstudies (minder dan acht weken). Het aangetoonde klinische voordeel is moeilijk te kwantificeren¹. Voor de andere antidepressiva is het effect over het algemeen niet overtuigend¹. Minerva besprak eerder een artikel over fluoxetine. We concludeerden dat SSRI's niet geïndiceerd zijn voor de behandeling van fibromyalgie omdat ze geen invloed hebben op de essentiële symptomen van fibromyalgie (aantal pijnpunten en pijnscore)⁵. Twee vroegere studies evalueerden gedurende twaalf weken het effect van duloxetine bij fibromyalgie. Er was geen verschil in pijn⁶, of het effect was alleen merkbaar bij vrouwen⁷.

Andere behandelingen

We willen hier niet in detail alle andere mogelijke medicamenteuze behandelingen van fibromyalgie bespreken. Minerva wees eerder op de mogelijke winst van een gepersonaliseerd oefenprogramma⁸. In een systematische review⁹ stelden de auteurs vast dat aërobische oefeningen en in mindere mate spierversterkende oefeningen bewezen effectief zijn⁹. In een andere, niet zo recente, systematische review besluiten de auteurs dat er weinig bewijs is voor het effect van multidisciplinaire rehabilitatie¹⁰.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat duloxetine een statistisch significant effect heeft op het verlichten van de pijn gerelateerd aan fibromyalgie. Het staat niet vast dat dit gunstige effect ten opzichte van placebo ook klinisch relevant is. Het effect lijkt trouwens af te nemen gedurende de behandeling (evaluatie beperkt tot zes maanden).

7. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119:515.

8. De Cort P. *Fitnessstraining voor fibromyalgie*. *Minerva* 2003;2(5):81-2.

9. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, et al. *Exercise for treating fibromyalgia syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4.

10. Karjalainen K, Malmivaara A, van Tulder M, et al. *Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 1999, Issue 3.