

Literatuur

1. Morris E, Rymer J. Menopausal symptoms. *Clin Evid* 2003;10:2138-50.
2. Lemiengre M. Hormonale substitutie: het einde van een illusie? [Editoriaal] *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(7): 358-62.
3. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998;16:495-500.
4. Stearns V, Ullmer L, Lopez J, et al. Hot flashes. *Lancet* 2002;360:1851-61.
5. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20:1578-83.
6. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059-63.

SSRI's versus TCA's in de eerste lijn

MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1014-9.

Duiding: M. De Meyere

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en de veiligheid van tricyclische antidepressiva (TCA's) vergeleken met selectieve serotonine heropname-inhibitoren (SSRI's) in de eerste lijn?

Achtergrond

De meeste majeure depressies worden behandeld in de eerste lijn. Nochtans maakt men voor de keuze van de behandeling gebruik van studieresultaten uit de tweede lijn. Er zijn echter aanwijzingen uit onderzoek dat majeure depressies in de eerste lijn een andere etiologie en natuurlijk verloop hebben dan die behandeld in de tweede lijn. De auteurs doen een meta-analyse van studies met patiënten op de eerste lijn.

Methode

Geraadpleegde bronnen

De auteurs maakten gebruik van de databank van de 'depression, anxiety and neurosis group' van de Cochrane Collaboration, zochten naar ontbrekende referenties in geselecteerde artikels en contacteerden auteurs en experts.

Geselecteerde studies

In totaal werden 130 studies beoordeeld op relevantie. Studies met kinderen of bejaarden werden uitgesloten. Elf gerandomiseerde, gecontroleerde studies met patiënten op de eerste lijn voldeden aan de gestelde criteria voor relevantie. Na beoordeling van de methodologische kwaliteit bleven er zes studies over die in de meta-analyse konden worden opgenomen.

Bestudeerde populatie

De 2 295 patiënten hadden een gemiddelde leeftijd tussen 40 en 45 jaar (18-70) en ongeveer driekwart was

vrouw. In totaal werden 1 247 patiënten behandeld met een SSRI en 1 048 met een TCA.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was het effect van de behandeling uitgedrukt als het gestandaardiseerde gemiddelde verschil van de depressiescores en de respons op de **Clinical Global Impression score**. Secundaire uitkomsten waren het aantal patiënten dat de studie voortijdig staakte en het aantal patiënten dat stopte omwille van ongewenste effecten.

Resultaten

Er werd geen significant verschil gevonden in werkzaamheid tussen TCA's en SSRI's: verschil in **gestandaardiseerd gewogen gemiddelde** 0,07 (95% BI 0,02 tot 0,15; $p < 0,11$). Meer patiënten uit de TCA-groep staakten de studie (RR 0,78; 95% BI 0,68 tot 0,90; $p < 0,0007$), ook omwille van ongewenste effecten (RR 0,73; 95% BI 0,6 tot 0,88; $p < 0,001$).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat er weinig studies zijn, en dan nog van matige kwaliteit, die de (relatieve) werkzaamheid van TCA's en SSRI's in de eerste lijn onderbouwen.

Financiering

De studie werd gesponsord door de 'Chief Scientist Office (Scotland)'.

Belangenvermenging

De auteurs werden voor andere activiteiten financieel ondersteund door farmaceutische firma's, waaronder GlaxoSmithKline en Eli Lilly.



BESPREKING

Dit is een belangrijke studie, omdat het de eerste keer is dat het effect en de ongewenste effecten van antidepressiva worden getoetst aan studies die enkel in de eerste lijn werden uitgevoerd. De auteurs verwijzen in dit verband naar de discussie over de verschillende etiologie en natuurlijk verloop van depressie in de eerste versus tweede lijn en de gevolgen hiervan voor het beleid¹. Merkwaaardig genoeg blazen de auteurs zowel warm als koud.

Warm geblazen

Ook in de eerste lijn lijken antidepressiva effectief te zijn in de aanpak van majeure depressie, en dit geldt zowel voor de TCA's als voor de SSRI's. Zowel wat de totale uitval als de uitval door ongewenste effecten betreft, is er een significant voordeel voor de SSRI's. Een eerste meta-analyse² voor de eerste én tweede lijn gaf geen verschil in uitval tussen SSRI's (32,3%) en TCA's (33,2%), terwijl een tweede meta-analyse³ een lagere uitval vond voor de SSRI's (29,2% tot 32,4%) versus de TCA's (31,7% tot 35%). In deze studie stelt men vast dat er in de eerste lijn minder uitval is: 10% minder uitval voor de SSRI's en 5,5% minder uitval voor de TCA's. Bij studies die enkel de nieuwere TCA's, de 'tweede groep' van de antidepressiva⁴ (dothiepine, mianserine, lofepramine), gebruiken worden zelfs geen verschillen met de SSRI's vastgesteld.

Koud geblazen

De auteurs wijzen zelf op de methodologische tekortkomingen van deze meta-analyse. De meeste ingesloten studies tellen slechts een klein aantal deelnemers en ze zijn allen gesponsord door de industrie (over de betekenis hiervan wordt ingegaan in het editoriaal van dit nummer⁵). Men stelt vast dat de meeste studies een lage methodologische kwaliteit hebben en soms hun gegevens slecht rapporteren. Ten slotte zijn ze van korte duur, namelijk zes à acht weken, hetgeen voor de follow-up van een majeure depressie zeker te weinig is. De auteurs schijnen geen oog te hebben voor de merkwaaardige toepassing van de inclusiecriteria. Aan de ene

kant stellen ze een majeure depressie als voorwaarde, maar uiteindelijk selecteren ze elf studies die vrij heterogeen van aard zijn: majeure depressies (vier studies), depressie en angst (twee studies) en een 'mix' van allerlei depressieve beelden (vijf studies). De vraag is waarom men zich niet beperkt heeft tot de studies met een duidelijke majeure depressie als inclusiecriteria.

Betekenis en situering

In hun eindconclusie stellen de auteurs dat er nog te weinig studies (en dan nog van mindere kwaliteit) zijn in de eerste lijn om tot duidelijke besluiten te komen. Ze pleiten ervoor om bij de goedkeuring van geneesmiddelen rekening te houden met de setting waarin de studies zijn gebeurd (eerste of tweede lijn). Toch willen we een stapje dichterbij de praktijk van de huisarts komen.

Het meest merkwaaardige besluit is dat de aanpak van mineure depressie met antidepressiva niet onderbouwd is door goede studies in de eerste lijn. Dit hoeft nochtans geen slecht nieuws te zijn, omdat we weten dat hier de psychotherapeutische interventies een duidelijk effect hebben⁶, en dat ook huisartsen deze techniek kunnen leren en beheersen⁷. De TCA's en SSRI's in de eerste lijn zouden even effectief zijn. Dit sluit aan bij wat andere studies aangeven⁶. Wat de ongewenste effecten betreft, wijst deze eerste meta-analyse in de eerste lijn op een grotere uitval bij gebruik van TCA's. Dit is een belangrijke bijdrage aan de controverse over de keuze en de plaats van antidepressiva in de eerste lijn. Merkwaaardig genoeg geven de auteurs niet aan om welke ongewenste effecten het hier gaat. De optie om vooral een keuze te maken op basis van de kenmerken en de risico's van de patiënt, is hierbij niet aangetast (klinische aanpak): TCA's als eerste keuze, maar niet bij een hoger anticholinerg of cardiaal risico of suicidegevaar; SSRI's niet bij neurologisch of gastro-intestinaal risico⁸⁻¹¹. Voorlopig blijft cognitieve gedragstherapie de voorkeursbehandeling bij een *mineure* depressie.

BESLUIT



Deze eerste meta-analyse over de werkzaamheid en veiligheid van antidepressiva in de eerste lijn komt tot het besluit dat er te weinig studies zijn, en dan nog van te lage kwaliteit. TCA's en SSRI's zouden even effectief zijn en er zouden duidelijk minder ongewenste effecten zijn dan in de tweede lijn. Daarom pleiten we samen met de auteurs voor meer onderzoek in de eerste lijn, dat ook gericht is op de aanpak bij mineure depressie.

Literatuur

1. Gill D. Prescribing antidepressants in general practice. Systematic review of all pertinent trials is required to establish guidelines. *BMJ* 1997;314:826-7.
2. Song F, Freemantle N, Sheldon TA, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *BMJ* 1993;306:683-7.

3. Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ* 1995;310:1433-8.
4. Bogaert M, Maloteaux J. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. Gent: BCFI, 2003.
5. De Meyere M. Verborgen manipulatie: Minerva niet kritisch genoeg? [Editoriaal] *Minerva* 2004;3:18-9.
6. Geddes J, Butler R, Hatcher S. Depressive disorders. *Clin Evid* 2003;10:1121-44.
7. Rogiers R. Unipolaire depressie: niet-medicamenteuze aanpak door de huisarts. *Tijdschr Geneeskunde* 2002;58:1426-34.
8. De Meyere M. Antidepressiva: indicaties en keuzecriteria bij de eerstelijnsaanpak van depressie. *Tijdschr Geneeskunde* 2002;58:1422-5.
9. Livingston M, Livingston H. New antidepressants for old people? The evidence that newer drugs are much better than the old is thin. *BMJ* 1999;318:1640-1.
10. Edwards J. Drug choice in depression. selective serotonin reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants? *CNS Drugs* 1995;4:141-59.
11. De Meyere M. Depressie in de eerste lijn: pleidooi voor eigen aanpak. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:158-61.

Diuretica blijven eerste keus bij ongecompliceerde hypertensie

Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-43.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat zijn, met een zo hoog mogelijke graad van evidentie, de eerstekeusgeneesmiddelen voor de behandeling van arteriële hypertensie?

Achtergrond

Sinds de WHO/ISH-richtlijnen van 1999 zijn diuretica en β -blokkers de eerstekeusgeneesmiddelen voor de behandeling van arteriële hypertensie¹. Sedertdien zijn veel vergelijkende studies uitgevoerd met nieuwe medicaties. Verschillende meta-analyses proberen hieruit conclusies te trekken die echter niet altijd congruent zijn. Vaak includeren ze te weinig studies en kampen ze met allerlei methodologische problemen.

Methode

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in Medline van 1995 tot 2002 naar studies over de behandeling van hypertensie.

Geselecteerde studies

Men selecteerde enkel RCT's waarin het effect van de zes belangrijkste antihypertensiva (diuretica, β -blokkers, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren, angiotensine-II-inhibitoren, α -blokkers) op majeure cardiovasculaire eindpunten werd gemeten over een periode van minstens een jaar. Studies met patiënten met hartfalen of een voorgeschiedenis van hartinfarct werden geëxcludeerd. Er werden uiteindelijk 42 studies geïncludeerd.

Onderzoekspopulatie

In totaal werden 192 478 patiënten gevolgd gedurende een gemiddelde periode van drie tot vier jaar.

Uitkomstmeting

Een netwerk meta-analyse berekende de relatieve risico's van lage dosissen diuretica ten opzichte van placebo en ten opzichte van de vijf andere antihypertensiva voor majeure cardiovasculaire uitkomsten (coronaire hartziekte, hartfalen, beroerte, cardiovasculaire gebeurtenissen, cardiovasculaire mortaliteit en totale mortaliteit).

Resultaten

Geen enkele van de eerstelijnsgeneesmiddelen voor hypertensie (β -blokkers, ACE-inhibitoren, calciumantagonisten, α -blokkers en angiotensine-II-receptorantagonisten) waren significant beter dan lage dosissen diuretica. Ook de verlaging van de bloeddruk was voor de respectieve behandelingen niet significant verschillend vergeleken met placebo. Daarenboven scoorden lage dosissen diuretica beter dan ACE-inhibitoren (RR 0,88; 95% BI 0,80 tot 0,96), dan calciumantagonisten (RR 0,74; 95% BI 0,67 tot 0,81) en dan α -blokkers (RR 0,51; 95% BI 0,43 tot 0,60) voor de preventie van hartfalen. Lage dosissen diuretica waren ook beter dan ACE-inhibitoren (RR 0,86; 95% BI 0,77 tot 0,97) in de preventie van beroerte en waren significant beter dan β -blokkers (RR 0,89; 95% BI 0,80 tot 0,98) en α -blokkers (RR 0,84; 95% BI 0,75 tot 0,93) als bescherming tegen de som van alle cardiovasculaire gebeurtenissen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat lage dosissen diuretica de meest effectieve eerstelijnsgeneesmiddelen zijn bij hypertensie ter preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

