

tomen ervan. Hoewel de auteurs aantonen dat er geen statistisch verband bestaat tussen de (hoge graad) van depressieve voorgeschiedenis en het resultaat van de behandeling, staan ze niet stil bij het feit dat de behandeling met fluoxetine in essentie enkel deze hogergenoemde drie items verbetert. Inderdaad, er is geen significante verbetering van het aantal pijnpunten, noch een betere score op de totale pijnschaal, en dit zijn toch de kernsymptomen van fibromyalgie ¹.

Om deze redenen voegt deze studie niets toe aan de reeds bestaande literatuur betreffende de rol van SSRI's bij patiënten met fibromyalgie. Er is een verbetering van de slaapkwaliteit en de depressie vastgesteld (maar in deze studie is hierover geen informatie), zonder effect op het aantal pijnpunten en hun pijnintensiteit ². Van de tricyclische antidepressiva, met name amitripyline, is bewezen dat ze de 'echte' fibromyalgieklachten kunnen verbeteren, maar slechts bij circa 25 tot 30% van de patiënten ³.

BESLUIT



De controverse betreffende het belang van de SSRI's in de behandeling van fibromyalgie is met deze studie niet opgelost. De minder goede methodologie en analysekwaliteit in acht genomen, zijn er enkel aanwijzingen dat met een behandeling van fluoxetine de depressieve symptomatologie verbetert. Voorlopig zijn SSRI's niet geïndiceerd in de behandeling van fibromyalgie, omdat zij de kernsymptomen (aantal pijnpunten en pijnscore) niet beïnvloeden.

Literatuur

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
2. Leventhal LJ. Management of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 1999;131:850-8.
3. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, et al. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2000;15:659-66.

Antidepressiva nu ook al werkzaam tegen menopauzale warmteopwellingen?

Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2827-34.

Duiding: M. De Meyere

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van paroxetine in de behandeling van vasomotorische symptomen bij menopauzale vrouwen?

Achtergrond

Warmteopwellingen zijn de meest frequente klacht bij menopauzale vrouwen. Deze klachten kunnen jaren aanwezig zijn; bij 20% van de vrouwen duren ze zelfs vijftien jaar. Ongeveer 75% van de vrouwen in de menopauze heeft last van warmteopwellingen, en bij 20% zijn die zeer sterk aanwezig. Het zoeken naar alternatieven voor hormonale substitutietherapie (HST) is volop gestart, nu vaststaat dat de gevaren van HST op lange termijn niet opwegen tegen de voordelen ¹.

Bestudeerde populatie

Aan dit onderzoek namen 165 vrouwen deel van achttien jaar of ouder met een gemiddelde leeftijd van 53 jaar, die minstens twee of drie warmteopwellingen hadden en minstens zes weken gestopt waren met hormonale therapie.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelgroepstudie. Na een inlooffase van één week kregen de deelnemers ofwel placebo (n=56), ofwel paroxetine 'controlled release' (CR) 12,5 mg (n=51) ofwel 25 mg (n=58) gedurende zes weken.



Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de verandering in een samengestelde score (frequentie x ernst) na zes weken. De patiënten hielden een gevalideerd dagboek bij, waarin zowel de frequentie als de ernst werden gescoord. Daarbij werden op week 1, 3 en 6 enkele vragenlijsten afgenomen. De samengestelde score werd berekend door de ernstscore (1 tot 4) te vermenigvuldigen met de dagelijkse frequentie van de opwellingen.

Resultaten

Gemiddeld daalde de score significant meer in beide paroxetinegroepen dan in de placebogroep (zie tabel).

Conclusie van de auteurs

Volgens de auteurs kan paroxetine CR een effectief en aanvaardbaar alternatief zijn voor hormonale en andere therapieën bij menopauzale warmteopwellingen.

Financiering

De studie werd gesponsord door de firma Glaxo SmithKline, die de actieve medicatie en placebo verschaftte.

Belangenvermenging

Drie van de vier auteurs zijn werknemers van Glaxo-SmithKline.

Tabel: Het effect van behandeling met paroxetine vs. placebo op vasomotore klachten bij menopauzale vrouwen.

	Groep	Score week 1	Verschil in score na 6 weken vergeleken met		p-waarde
			begin	placebo	
Samengestelde score	12,5 mg	16,5	- 8,52	- 4,7	0,007
	25 mg	15,6	- 7,43	- 3,6	0,03
	placebo	14,2	- 3,82	-	-
Vasomotore symptomen	12,5 mg	3,7	- 1,75	- 0,9	0,005
	25 mg	3,4	- 1,55	- 0,7	0,02
	placebo	3,4	- 0,83	-	-

BESPREKING

Methodologisch staat deze studie goed op punt. Men kan zich echter vragen stellen bij de zin om vanaf achttien jaar menopauzale dames te screenen, alsook waarom in de studie geen onderscheid werd gemaakt tussen de natuurlijke menopauze en de ovariëctomie-groep. In Clinical Evidence wordt aangegeven dat clonidine, testosteron of antidepressiva geen duidelijk alternatief bieden². Vitamine E³ en andere niet-farmacologische therapieën⁴ zouden een licht effect hebben. Enkele studies met fluoxetine⁵ en venlafaxine⁶ wezen al op een duidelijk effect, zodat paroxetine nu de derde in de rij van de antidepressiva wordt. Terloops willen we hier wijzen op het merkwaardige placebo-effect: een daling van gemiddeld 30% op de scorelijst. De ongewenste nevenwerkingen lijken aanvaardbaar: hoofdpijn, nausea en slapeloosheid in 5 à 10%. De basis van de werking van de SSRI's op warmteopwellingen blijft onbekend. Uit proeven op

dieren lijkt serotonine een belangrijke rol te spelen in de thermoregulatie.

Betekenis voor het therapeutisch arsenaal

Eerst en vooral dient gezegd dat een hormonale substitutietherapie van korte duur voorlopig nog steeds een verantwoorde aanpak kan zijn. De zoektocht naar alternatieven is volop ingezet, en SSRI's lijken hierbij een effectief model. Het siert de auteurs, die nochtans intense banden hebben met de sponsorende industrie, dat ze zelf tot het besluit komen dat we te weinig zicht hebben op de duur van het effect: nu is dit slechts bewezen voor zes weken. Ook de bijwerkingen zijn enkel bekend voor die korte periode. Daarom stellen de auteurs dat we nog niet weten of we paroxetine kunnen gebruiken in de eerste of de tweede lijn: een wijs besluit waar we ons enkel bij kunnen aansluiten.

BESLUIT



Uit deze studie blijkt dat paroxetine aan een dosis van 12,5 mg/dag werkzaam is en goed wordt verdragen in de behandeling van warmteopwellingen bij menopauzale vrouwen. Aangezien deze studie de patiënten slechts zes weken opvolgde, is het nog niet duidelijk of het zinvol is om paroxetine voor langere tijd voor te schrijven. Er is nood aan andere studies die niet alleen het effect van SSRI's, maar ook van andere medicamenten en niet-medicamenteuze therapieën, onderzoeken.

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.

