

Verborgen manipulatie: Minerva niet kritisch genoeg?

Vier Zweedse onderzoekers deden een unieke studie: nagaan in hoeverre multipale publicatie, selectieve publicatie én selectieve rapportage verantwoordelijk zijn voor **publicatiebias**¹. Zij analyseerden 42 placebogecontroleerde studies over vijf selectieve serotonine heropname-inhibitoren (SSRI's) die voor de Zweedse geneesmiddelencommissie moesten worden goedgekeurd. De resultaten zijn onthutsend.

Bij de zoektocht naar **multiple publicaties** viel op dat de minst gunstige studies slechts éénmaal werden gepubliceerd, terwijl de studies die voordelig waren voor het SSRI, hernomen werden in andere vorm, zoals een 'dubbelblinde vergelijking', of een 'uitgebreide multicenterstudie'. Omgekeerd verscheen een meta-analyse van vijf placebogecontroleerde studies, waarvan één pas zeven jaar later werd gepubliceerd, zonder verwijzing naar de meta-analyse.

Selectieve publicatie was schering en inslag: gunstige studies werden gepubliceerd en ongunstige werden achtergehouden. Slechts zes van de 21 studies die geen significant verschil aantoonde, werden afzonderlijk gepubliceerd. De vier studies die nooit gepubliceerd werden, konden geen voordeel aantonen van het SSRI.

Nog pijnlijker is de **selectieve selectie**. In een per protocolanalyse worden enkel de patiënten in rekening gebracht die strikt beantwoorden aan de criteria die zijn vastgelegd in het protocol. De intention-to-treat methode daarentegen neemt alle patiënten op in de uiteindelijke resultaten, ook zij die niet opgevolgd werden. Er kunnen grote verschillen optreden in de resultaten van deze twee verschillende analysemethoden. Het is daarom aangewezen beide analysemethoden toe te passen én de resultaten ervan te publiceren. Slechts 24% van de afzonderlijke publicaties gaf de resultaten van zowel de per protocolanalyse als de intention-to-treat analyse. Dit betekent dat in 76% van de publicaties de patiënten die de studie staakten, niet geëvalueerd werden en niet in de berekeningen werden opgenomen. In vergelijking met de intention-to-treat techniek betekent dit een gemiddelde overschatting van het effect van 10 à 25%, in één studie bedroeg dit zelfs 51%.

Samengevat: *door multipale publicaties, selectieve publicaties en selectieve selecties wordt de lezer gemanipuleerd zonder mogelijkheid tot verweer*. Alleen onderzoekers die toegang hebben tot de dossiers die bij een verzoek tot registratie van een geneesmiddel worden ingediend, zoals het Zweedse viertal, kunnen deze manipulatie ontmaskeren.

Nadat u even op adem bent gekomen, enkele bedenkingen.

Er is geen enkele reden om te veronderstellen dat het voor andere farmaca anders zou zijn. Een review over een anti-emeticum bevestigt dit².

De Zweedse onderzoekers waarschuwen vooral voor de beoordeling van afzonderlijke studies over geneesmiddelen. Men dient toegang te krijgen tot alle studies, zowel positieve als negatieve, zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde. Daarbij moet men steeds beschikken over de resultaten van de per protocolanalyse en de intention-to-treat analyse.

Een voorbeeld van hoe men hiermee kan manipuleren wordt besproken in dit nummer van Minerva³. De titel kondigt twee gecontroleerde studies aan, terwijl in het artikel slechts één berekening wordt gerapporteerd. Enkele auteurs van deze studie zijn betaalde medewerkers van de firma die het onderzochte SSRI produceert, en hadden inspraak in zowel het protocol, de uitvoering als de verwerking van de studieresultaten. De kwaliteit van de studies blijft even waardevol, maar de uitkomsten van gesponsorde studies zijn gemiddeld gunstiger voor de besproken producten dan onafhankelijke studies: dit is het besluit van een systematische review in hetzelfde nummer van de *British Medical Journal*⁴.

In Minerva is al gepleit voor een duidelijke scheiding tussen onderzoek en sponsoring: dit is mogelijk, mits goede afspraken. Het is 'unheimlich' dat vrijwel geen enkele redactie controle heeft over niet-gepubliceerde onderzoeken. De overheid zou van alle auteurs moeten eisen dat zij de resultaten van hun onderzoek publiceren. Dit betekent wel dat we nog strenger moeten kijken naar de methodologie van het gepubliceerde onderzoek. De belangrijkste internationale biomedische tijdschriften hebben hieromtrent al actie genomen ⁵ en ook de Koninklijke Academie voor Geneeskunde pleitte recent voor maatregelen ⁶.

Sommige lezers dachten dat we bij Minerva soms te kritisch waren: het tegendeel lijkt het geval te zijn.

M. De Meyere, hoofdredacteur

Literatuur

1. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine - selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.
2. Tramèr MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* 1997;315:635-40.
3. Wagner K, Ambrosini P, Rynn M, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder. Two randomized controlled trials. *JAMA* 2003;290:1033-41.
4. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-70.
5. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *N Engl J Med* 2001; 345:825-6.
6. Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België-Académie Royale de Médecine de Belgique. De relatie tussen artsen en de farmaceutische bedrijven. *Tijdschr Geneeskunde* 2002;58(24):1617-9.



De Minerva verklarende woordenlijst, 2e druk is beschikbaar.

Prijs: 5 euro (exclusief verzendkosten)

Bestellen bij: Minerva-secretariaat
 UZ 1K3, De Pintelaan 185
 9000 Gent
 nico.devos@ugent.be
<http://www.minerva-ebm.be>

Sertraline bij kinderen en jongeren met een majeure depressie?

Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, et al. for the Sertraline Pediatric Depression Study Group. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder. Two randomised controlled trials. *JAMA* 2003;290:1033-41.

Duiding: M. De Meyere



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en veiligheid van sertraline versus placebo bij een pediatrie populatie met een majeure depressie?

Achtergrond

De prevalentie van majeure depressie bij kinderen zou 3% bedragen en stijgen tot 8% bij adolescenten. De kans op herval is twee- à viermaal groter dan bij jongeren die geen majeure depressie doormaakten. In tegenstelling tot het gebruik bij volwassenen is er weinig bekend over de werkzaamheid en veiligheid van SSRI's bij kinderen en adolescenten.

Bestudeerde populatie

De studiepopulatie bestond uit 376 kinderen en adolescenten tussen 6 en 17 jaar oud met majeure depressie volgens de criteria van DSM-IV.

Onderzoekopzet

Er werden twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies uitgevoerd in 53 hospitalen, huisartspraktijken en academische centra in de Verenigde Staten, Canada, India en Centraal-Amerika. Gedurende tien weken werd aan 189 patiënten een flexibele dosis van sertraline gegeven (50-200 mg/dag) en aan 187 patiënten een placebo.

Uitkomstmeting

Het effect werd gemeten aan de hand van de 'Children's Depression Rating Scale-Revised' (CDRS-R)

en de 'Clinical Global Impression of Severity of Illness' (CGI-S). Tevens werden de ongewenste effecten gerapporteerd.

Resultaten

Na tien weken was er een significant effect van sertraline op de CDRS-R totaalscore: -30,24 versus -25,83 ($p=0,001$). Op basis van een 40%-vermindering van de 'adjusted CDRS-R total score' reageerde 69% in de sertralinegroep versus 59% in de placebogroep. Sertraline werd goed verdragen: 9% stopte wegens ongewenste effecten versus 3% in de placebogroep. Ongewenste effecten traden op bij meer dan 5% van de deelnemers en kwamen tweemaal vaker voor in de sertralinegroep dan in de placebogroep: diarree, braken, anorexie en agitatie.

Conclusie van de auteurs

Uit de gepoolde analyse besluiten de auteurs dat sertraline effectief is en goed verdragen wordt bij kinderen en adolescenten met majeure depressie.

Financiering

De studie werd gesponsord door de firma Pfizer.

Belangenvermenging

De firma Pfizer nam deel aan de uitwerking van het studieprotocol, deed de follow-up, leverde de statistiek en assisteerde bij het schrijven van het artikel. Twee auteurs zijn werknemers van de firma Pfizer.

BESPREKING

Methodologisch bedenkelijk

Het meest merkwaardige aan deze studie is de vermelding in de ondertitel 'two randomised controlled trials'. Nergens is hier een beschrijving van te vinden. De flowchart van de studieopzet geeft aan dat het om één studie gaat: hier wordt reeds een mistgordijn opgetrokken. De populatie zou komen uit 53 hospitalen, huisartspraktijken en academische centra, maar nergens wordt vermeld wat de verdeling is van de 376 gerandomiseerde patiënten. Merkwaardig is dat in de V.S. tot 297 patiënten werden gerekruteerd, terwijl in Mexico amper vijf patiënten werden geïncludeerd. We weten niet over hoeveel centra zij zijn verdeeld. Een blijvend probleem is de

variabele dosis sertraline die werd toegepast, gaande van 25 mg tot 200 mg/dag. Over de aan te bevelen dosis zal men dus geen besluit kunnen trekken. Ten slotte is het ook jammer dat kinderen en adolescenten worden samengenomen. Enerzijds geven de auteurs toe dat de power te zwak is om afzonderlijke besluiten te trekken voor kinderen en adolescenten. Anderzijds wijst deze studie erop dat het effect duidelijker zou zijn bij adolescenten en zelfs niét significant bij kinderen.

Zijn de resultaten hoopvol?

De curves die de werkzaamheid in de sertralinegroep en de placebogroep aangeven overlappen vrijwel geheel; enkel in week 4 is er een significant verschil

($p=0,008$), maar dit verdwijnt dan weer in week 6 tot en met week 8. De auteurs nemen dan week 10 als eindpunt van de studie ($p=0,001$) en besluiten hieruit dat sertraline een effectief antidepressivum is bij majeure depressie van kinderen en jongeren. De vraag is wat de klinische betekenis is van een antidepressivum dat slechts een licht significant effect heeft op het verloop van de depressie op sommige tijdstippen (week 5-6, week 10)? En waarom is het effect op langere duur niet bekend? De auteurs geven zelf toe dat een follow-up van tien weken veel te kort is om de behandeling van een depressie te beoordelen en dat het effect veel kleiner is dan bij volwassenen. Hier dienen we speciaal te wijzen op het placebo-effect: na acht weken is in de placebogroep de depressiescore van 65 naar 40 gedaald, net zoals in de sertraline-groep.

Misschien zouden we nog het voordeel van de twijfel kunnen geven, als het goed zit met de *bijwerkingen*. Men rapporteert dat in de sertralinegroep meer dan 10% van de deelnemers ongewenste nevenwerkingen ervaart, de helft meer dan in de placebogroep. Het zijn vooral, zoals te verwachten is, gastro-intestinale en neurologische bijwerkingen. De auteurs vergeten te wijzen op zes patiënten die urinaire incontinentie vertonen en vijf patiënten met purpura.

Er werd geen groter gevaar voor suïcide gevonden, maar de power van de studie was hiervoor te klein. Een FDA-rapport stelt dat er voorlopig geen groter suïciderisico voor sertraline is gesignaleerd, maar roept wel op om dit verder te blijven opvolgen voor alle antidepressiva bij kinderen ¹.

Terug naar de praktijk

De vraag is of deze studie iets zal wijzigen aan het beleid van huisartsen, pediaters en (kinder)psychia-

ters. Clinical Evidence stelt dat vooral cognitieve therapie effectief is bij *lichte tot milde* depressie van kinderen en adolescenten: dit blijft hiervoor een eerstekeusaanpak ². Voor een *majeure* depressie bleek uit een systematische review ³ dat TCAs een licht positief effect hebben bij adolescenten, maar niet bij kinderen. Van de drie RCT's met fluoxetine is er één negatief en rapporteren de twee andere een licht effect, maar er wordt melding gemaakt van gewichtsverlies en hoofdpijn ². De enige studie met paroxetine toont een effect na acht weken, maar hierbij worden heel wat bijwerkingen vermeld (slapeloosheid, tremor, dervingsverschijnselen). De discussie over verhoogd gevaar van suïcide werd al aangestipt ¹. Uit klinisch oogpunt zou een effectief én veilig antidepressivum bij majeure depressie dus welkom zijn. Echter, *ook sertraline biedt slechts een verwaarloosbare klinische meerwaarde, met meer dan 10% kans op belangrijke nevenwerkingen*. We hebben dus, naast RCT's met andere antidepressiva, dringend studies nodig over het effect van de niet-medicamenteuze aanpak van majeure depressie bij jongeren en adolescenten.

Het besluit van de auteurs is merkwaardig, maar niet onverwacht: "sertraline is effectief, veilig en wordt goed verdragen bij kinderen en adolescenten met majeure depressie." In hun eigen commentaar lezen we dat het effect voor kinderen zeker niet bewezen is. Hun gunstige conclusie kan verband houden met de sponsoring en realisatie van de studie. De meeste auteurs hebben heel wat 'conflict of interest' en twee auteurs zijn zelfs werkzaam bij de firma Pfizer en verweven in alle fases van de studie (protocol, gegevensverzameling, verwerking, interpretatie). Het is recent nog eens aangetoond dat dit een effect heeft op de eindconclusie ⁴.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



De auteurs van deze studie komen tot het besluit dat sertraline voor majeure depressie bij kinderen en adolescenten een werkzaam, veilig en goed verdragen antidepressivum is. Uit de bespreking blijkt daarentegen dat de meerwaarde van sertraline klinisch niet relevant is en dat hierbij heel wat ongewenste effecten kunnen optreden: een verhoogd risico van zelfmoordgedachten is op dit ogenblik niet uit te sluiten. De power van de studie is te klein om voor kinderen en adolescenten afzonderlijke besluiten te trekken. Het gebruik bij kinderen en adolescenten van antidepressiva, ook van sertraline, wordt daarom best overgelaten aan een kinderpsychiater.

De redactie

Literatuur

1. FDA discusses pediatric drug safety with its advisory subcommittee under best pharmaceuticals for children act. Washington DC: US Food and Drug Administration; 2003. FDA Talk Paper T03-41.
2. Hazell P. Depression in children and adolescents. *Clin Evid* 2003;10:375-85.
3. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, et al. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
4. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine - Selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.

Preventie van herhal van een depressie

Geddes J, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;361:653-61.

Duiding: M. De Meyere



SAMENVATTING

Klinische vraag

Kan het voortzetten van een behandeling met antidepressiva het risico van herhal reduceren?

Achtergrond

Klinische richtlijnen bevelen aan om gedurende vier tot zes maanden na een acute episode van een depressie de behandeling met antidepressiva voort te zetten. Het is echter niet duidelijk of met een langere behandelingsduur het risico van herhal kan worden gereduceerd. De auteurs onderzoeken dit in een systematische review en meta-analyse.

Methode

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten onder andere in de databank van de 'Cochrane Collaboration depression, anxiety and neurosis group', Medline, Embase en PsycLIT.

Geselecteerde studies

Het inclusiecriteria voor de studies was: behandeling van een depressief syndroom dat positief reageerde op antidepressiva, met vervolgens randomisatie van de patiënten in een groep die continu of discontinu therapie kreeg gedurende minstens één maand. Na methodologische beoordeling voldeden 37 studies aan de inclusiecriteria, waarvan er 31 in de meta-analyse werden opgenomen.

Bestudeerde populatie

In totaal werden de gegevens van 4 410 patiënten in de meta-analyse verwerkt.

Uitkomstmeting

De odds ratio (OR) voor herhal tussen de groepen die verder antidepressiva kregen en de placebo-

groepen werd berekend volgens het fixed-effects model.

Resultaten

De gemiddelde kans op herhal was 41% in de placebogroep versus 18% in de groep die verder antidepressiva kreeg. Dit betekent een vermindering van het risico van herhal met 70% (95% BI 62 tot 78; $p < 0,00001$). Dit risico was onafhankelijk van het onderliggend risico van herhal, de duur van de behandeling vóór randomisatie of de duur van de behandeling na randomisatie. In vergelijking met de placebogroep stopten meer patiënten die verder antidepressiva namen, hun behandeling (uitval) (18% versus 15%, OR 1,30; 95% BI 1,07 tot 1,59).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een langere behandeling met antidepressiva de kans op herhal van depressie kan voorkomen. Er dienen nog verdere studies te gebeuren om de optimale duur vast te leggen, ook met patiënten die niet goed vertegenwoordigd zijn in de studies, vooral diegenen met een lager risico van herhal.

Financiering

De sponsors van de studie worden niet genoemd, maar de auteurs vermelden dat deze geen aandeel hadden in de opzet, dataverzameling, data-analyse, interpretatie en publicatie van de studie.

Belangenvermenging

Geen aangegeven door de auteurs. Eén van de auteurs werd gesponsord door de Wellcome Trust.

BESPREKING

Methodologie: beperkingen ingebouwd

Dit is een systematische review van auteurs die ook verantwoordelijk zijn voor het hoofdstuk over depressie in *Clinical Evidence*¹. Merkwaardig en jammer is dat in de inclusiecriteria enkel het 'depressief syndroom' is opgenomen. Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen mineure en majeure depressie. Een gemiste kans die misschien nog hersteld kan worden, aangezien de auteurs nog een meta-analyse plannen om het effect bij subgroepen te onderzoeken.

Het effect van antidepressiva werd gemeten volgens het risico van herhal (terugkeer van de symptomen na een periode van remissie) of op recidief van de depressie (nieuwe episode na een periode van herstel).

Wat brengt deze studie bij?

De auteurs vermelden zelf dat weinig interventies in de psychiatrie berusten op zoveel studies ($n=33$) en zoveel patiënten ($n=4\ 410$). De aanbeveling is dat vooral patiënten met een risico om te hervallen,

na de behandeling met antidepressiva gedurende vier tot zes maanden, een jaar langer behandeld zouden worden. Hierbij een tweetal bedenkingen. Het soort studies dat deze aanbeveling ondersteunt moet zeker achttien maanden bestrijken: zes maanden behandeling van de acute fase én nog één jaar voortgezette therapie. Hierover zijn er nog dertien studies met 946 patiënten, dit is niet meer de grote groep (n=4 410). De belangrijkste beperking wordt door de auteurs zelf vermeld. De studies werden vooral verricht met patiënten uit de tweede lijn, die een hoger risico hebben om te hervallen. De auteurs geven zelf toe dat ze hun besluit niet durven doortrekken tot de vele patiënten in de eerste lijn, die juist ondervertegenwoordigd zijn in deze studies, vooral de patiënten die een mineure depressie hebben met een lager risico van herval. Het voorzichti-

ge besluit uit deze belangrijke studie kan dus niet zomaar worden doorgetrokken naar de eerste lijn.

Kaderen in wat we al wisten

Uit een systematische review én een bijkomende RCT¹ blijkt dat cognitieve therapie de kans op herval kan verminderen over de duur van één à twee jaar bij milde tot matige depressie. Dit zijn juist de patiënten die zich aanbieden in de eerste lijn. Het ligt dus voor de hand dat we de meerderheid van de patiënten met depressie in de eerste lijn zullen kunnen behandelen met cognitieve gedragstherapie². In de marge vermelden we nog dat er ook in deze uitgebreide studie geen verschil werd gevonden tussen TCA's en SSRI's, noch in werkzaamheid, noch in uitvalspercentage⁴.

BESLUIT



Uit deze systematische review blijkt dat patiënten met een risico van herval voor depressie baat kunnen hebben bij een langere toediening van antidepressiva, eventueel gedurende één jaar. Dit besluit kan echter niet worden geëxtrapoleerd naar de eerste lijn, omdat het in de studie vooral ging om patiënten uit de tweede lijn.

Literatuur

1. Geddes J, Butler R, Hatcher S. Depressive disorders. *Clin Evid* 2003;10:1121-44.
2. Rogiers R. Unipolaire depressie: niet-medicamenteuze aanpak door de huisarts. *Tijdschr Geneeskunde* 2002;58:1426-34.
3. Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, et al. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus tricyclic antidepressants (TCAs) (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
4. Donoghue J. Commentary on: "Review: Continuing antidepressants for 12 months following acute treatment may reduce the risk of relapse in depression." *Evidence-Based Mental Health* 2003;6:84. Comment on: Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;361:653-61.

Fluoxetine werkzaam bij fibromyalgie?

Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002;112:191-7.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is fluoxetine werkzaam bij patiënten met fibromyalgie?

Achtergrond

Fibromyalgie wordt gekarakteriseerd door chronische musculoskeletale pijn, vaak vergezeld van vermoeidheid, slaapstoornissen en ochtendstijfheid. Twee re-

cente meta-analyses toonden een matig effect van tricyclische antidepressiva. De studies met SSRI's gaven tegenstrijdige resultaten.

Bestudeerde populatie

Uit ambulante klinieken voor reumatologie rekruteerde men personen van achttien jaar en ouder die



na de behandeling met antidepressiva gedurende vier tot zes maanden, een jaar langer behandeld zouden worden. Hierbij een tweetal bedenkingen. Het soort studies dat deze aanbeveling ondersteunt moet zeker achttien maanden bestrijken: zes maanden behandeling van de acute fase én nog één jaar voortgezette therapie. Hierover zijn er nog dertien studies met 946 patiënten, dit is niet meer de grote groep (n=4 410). De belangrijkste beperking wordt door de auteurs zelf vermeld. De studies werden vooral verricht met patiënten uit de tweede lijn, die een hoger risico hebben om te hervallen. De auteurs geven zelf toe dat ze hun besluit niet durven doortrekken tot de vele patiënten in de eerste lijn, die juist ondervertegenwoordigd zijn in deze studies, vooral de patiënten die een mineure depressie hebben met een lager risico van herval. Het voorzichti-

ge besluit uit deze belangrijke studie kan dus niet zomaar worden doorgetrokken naar de eerste lijn.

Kaderen in wat we al wisten

Uit een systematische review én een bijkomende RCT¹ blijkt dat cognitieve therapie de kans op herval kan verminderen over de duur van één à twee jaar bij milde tot matige depressie. Dit zijn juist de patiënten die zich aanbieden in de eerste lijn. Het ligt dus voor de hand dat we de meerderheid van de patiënten met depressie in de eerste lijn zullen kunnen behandelen met cognitieve gedragstherapie². In de marge vermelden we nog dat er ook in deze uitgebreide studie geen verschil werd gevonden tussen TCA's en SSRI's, noch in werkzaamheid, noch in uitvalspercentage⁴.

BESLUIT



Uit deze systematische review blijkt dat patiënten met een risico van herval voor depressie baat kunnen hebben bij een langere toediening van antidepressiva, eventueel gedurende één jaar. Dit besluit kan echter niet worden geëxtrapoleerd naar de eerste lijn, omdat het in de studie vooral ging om patiënten uit de tweede lijn.

Literatuur

1. Geddes J, Butler R, Hatcher S. Depressive disorders. *Clin Evid* 2003;10:1121-44.
2. Rogiers R. Unipolaire depressie: niet-medicamenteuze aanpak door de huisarts. *Tijdschr Geneeskunde* 2002;58:1426-34.
3. Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, et al. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus tricyclic antidepressants (TCAs) (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
4. Donoghue J. Commentary on: "Review: Continuing antidepressants for 12 months following acute treatment may reduce the risk of relapse in depression." *Evidence-Based Mental Health* 2003;6:84. Comment on: Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;361:653-61.

Fluoxetine werkzaam bij fibromyalgie?

Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002;112:191-7.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is fluoxetine werkzaam bij patiënten met fibromyalgie?

Achtergrond

Fibromyalgie wordt gekarakteriseerd door chronische musculoskeletale pijn, vaak vergezeld van vermoeidheid, slaapproblemen en ochtendstijfheid. Twee re-

cente meta-analyses toonden een matig effect van tricyclische antidepressiva. De studies met SSRI's gaven tegenstrijdige resultaten.

Bestudeerde populatie

Uit ambulante klinieken voor reumatologie rekruteerde men personen van achttien jaar en ouder die



volgens de criteria van het 'American College of Rheumatology' (1990) leden aan fibromyalgie. Exclusiecriteria waren onder andere reumatische aandoeningen, psychose, dementie, alcoholmisbruik en een score van meer dan 10 op de **Hamilton Depression Rating Scale**. Uiteindelijk werden zestig vrouwen, die gedurende gemiddeld elf jaar leden aan fibromyalgie in de studie opgenomen. Hun gemiddelde leeftijd was 46 jaar (21-71 jaar); 42 (70%) vrouwen waren buitenhuis werkzaam en 37 (60%) hadden een voorgeschiedenis van majeure depressie. De uitgangsscores op de gebruikte schalen waren voor beide groepen niet significant verschillend (zie tabel).

Onderzoeksopzet

In deze dubbelblinde, gerandomiseerde placebogecontroleerde studie kregen de vrouwen gedurende twaalf weken placebo of een stijgende dosis fluoxetine (van 10 mg tot 80 mg opgetitreerd om de twee weken volgens de tolerantie van de patiënte en de door de arts ingeschatte nood). De deelnemers werden om de twee weken door een reumatoloog gevolgd.

Uitkomstmeting

Primaire uitkomsten waren de totale score en pijnscore van de **Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)**. Secundaire uitkomsten waren de **McGill Pain Questionnaire (MPQ)**, het aantal pijnpunten en de totale myalgiescore, gemeten met de **Fischer dolorimeter**. Met behulp van intention-to-treat ana-

lyse vergeleek men tussen beide groepen het gemiddelde verschil tussen de meting bij aanvang van de studie en de laatste meting na twaalf weken.

Resultaten

In de fluoxetinegroep staakten negentien vrouwen en in de placebogroep achttien vrouwen de studie voortijdig (de helft door een ongewenst effect). De intention-to-treat analyse van het primaire eindpunt kon maar gebeuren met 51 deelnemers, omdat van negen vrouwen essentiële meetwaarden ontbraken. De gemiddelde dosis fluoxetine die werd gebruikt was 45 ± 25 mg/dag. Volgens de intention-to-treat analyse was er een significant verschil voor de totale score, de pijn-, vermoeidheid- en depressiescore op de 'Fibromyalgia Impact Questionnaire'. Ook de score op de 'McGill pain questionnaire' werd significant beter in de fluoxetinegroep. Er was geen significant verschil in de registratie van het aantal pijnpunten en de pijnscore volgens de dolorimetertest (zie tabel).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling van twaalf weken met een flexibele dosis fluoxetine bij patiënten met fibromyalgie effectief is voor de meeste uitkomsten en in het algemeen goed verdragen wordt.

Financiering

De studie werd gesponsord door de firma Eli Lilly.

Belangenvermenging

Niet vermeld

Tabel: Meting bij baseline en verandering ten opzichte van baseline voor de **Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)** totale score, pijn-, vermoeidheid- en depressiescore en de **McGill pain questionnaire (MPQ)** score en het aantal pijnpunten en de totale myalgiescore in de fluoxetinegroep vergeleken met de placebogroep volgens intention-to-treat analyse.

	Meting bij baseline ±SD		Verandering t.o.v. baseline ±SD		Verskil tussen placebo en fluoxetine	p-waarde
	Fluoxetine	Placebo	Fluoxetine	Placebo		
FIQ totale score	42±14	44±14	-8,6±14,5	2,9±13,6	-11,5 (-19,4 tot -3,6)	0,005
FIQ pijnscore	6,1±1,9	6,0±1,9	-1,8±2,4	0,4±2,4	-2,2 (-3,6 tot -0,9)	0,002
FIQ vermoeidheidscore	7,5±2,1	7,5±2,7	-1,2±3,0	0,3±2,3	-1,5 (-3,0 tot 0,0)	0,05
FIQ depressiescore	2,7±2,7	2,5±2,0	-0,9±2,8	1,1±2,5	-2,0 (-3,5 tot -0,5)	0,01
MPQ score	26±13	27±12	-10,8±12,3	-1,8±11,9	-9,1 (-15,9 tot -2,3)	0,01
Pijnpunten	17±2	17±2	-1,9±3,7	-0,4±2,6	-1,5 (-3,7 tot 0,7)	0,17
Myalgiescore	36±13	35±11	7,4±16,8	2,5±12,1	4,9 (-4 tot 13,8)	0,27

BESPREKING

Het betreft een kleine studie met een grote uitval van deelnemers, die gedurende een relatief korte periode dubbelblind werden gevolgd. Opvallend is dat, om niet gepreciseerde reden, de pijnpunten van de eerste tien deelnemers niet volgens de gestandaardiseerde methode¹ werden gemeten, en dus ook niet in aanmerking kwamen voor analyse! Wat er met deze vrouwen verder gebeurde is niet duidelijk,

maar wij veronderstellen dat ze deel uitmaakten van de grote groep patiënten die niet voor analyse werden behouden.

De significante verbetering van de score op de 'Fibromyalgia Impact Questionnaire' (FIQ) werd enkel veroorzaakt door drie subscores: pijn, vermoeidheid en depressie. Deze zijn eigenlijk aan elkaar verwant: depressie en de psychosomatische equivalente symp-

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, placebocontroleerde, 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.



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.



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 (d-thiopine, 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 allerhande 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.



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 allerhande 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.



Financiering

Deze meta-analyse werd gefinancierd door het 'National Heart Lung and Blood Institute', het 'National Institute on Aging', de 'American Heart Association' en het 'AHA Pharmaceutical Roundtable Outcomes Research Program' (V.S.).

BESPREKING

Het belang van een 'netwerk meta-analyse'

Een directe gerandomiseerde vergelijking is de meest betrouwbare manier om twee behandelingen te evalueren. Maar door de veelheid aan beschikbare therapieën voor een zelfde aandoening, is deze manier van onderzoek niet langer haalbaar. Daarenboven is het uitvoeren van een placebogecontroleerd onderzoek in het geval van een nieuw antihypertensivum niet langer ethisch verantwoord. Daarom beperkt men zich dikwijls tot een vergelijkend onderzoek van de werkzaamheid van een medicament met een 'standaardbehandeling'. Op die manier ontstaan 'netwerken' van trials, waarbij opvalt dat sommige onderzoekslijnen tegenstrijdige resultaten opleveren. Bekende redenen voor deze 'inconsistentie' zijn het verschil in onderzoekspopulaties, open-labeling of ineffectieve blindering en onvoldoende power. Deze methodologische ongelijkheden (samen met bijvoorbeeld verschillen in uitkomstmetingen, studieduur, studieopzet,...) leveren, ondanks wegingen en berekeningen voor heterogeniteit, minder betrouwbare meta-analyses op. Daarnaast bestaat er een ander benoembaar verschil tussen studies dat niet in de klassieke meta-analyse wordt verrekend, namelijk het mogelijk individueel reageren op een specifieke behandeling, ook al behoren de proefpersonen tot consistente (gestratificeerde) onderzoeksgroepen. Dit 'individueel verschil van reageren' zou enkel kunnen worden uitgeschakeld als telkens dezelfde proefpersonen alle trials zouden ondergaan.

Een netwerk meta-analyse biedt een oplossing voor deze beperkingen. In eerste instantie door het inschatten en mathematiseren van deze 'factor of incoherence'². Het model implementeert een geschatte 'incoherence parameter' ω , een beproefde methodologie die ontleend is aan de variantieanalyse en die ook haar toepassing vindt in de generaliseerbaarheidstheorie uit de psychometrie³. Echter, in deze netwerk meta-analyse is de schatting van de 'incoherence' klein voor elke vorm van uitkomstmeting, zodat het niet nodig is om correctiefactoren aan de berekeningen toe te voegen. Deze methode betekent ook een meerwaarde voor de klassieke meta-analytische rekenmethode, omdat ze toelaat besluiten te trekken uit alle onderling min of meer 'incoherente' studies, op voorwaarde dat ze van goede kwaliteit zijn en deel uitmaken van een zelfde netwerk rond een specifieke wetenschappelijke vraagstelling. Inderdaad, een netwerk meta-analyse is in staat om besluiten te formuleren op basis van de directe (RR tussen studie A en studie B) en indirecte (RR

Belangenvermenging

Alle auteurs vermelden financiële banden met farmaceutische firma's (Merck, Pfizer, Bristol-Myers Squibb en Novartis).

tussen studie A en studie C, via studie B) vergelijkingen van studies. De auteurs van deze netwerk meta-analyse schetsen daarom het noodzakelijke gesloten netwerk van de 42 geïncludeerde studies.

ALLHAT beïnvloedt de resultaten

Dit is de eerste meta-analyse die de grote (n=33 357) en belangrijke ALLHAT-studie in zijn berekeningen kan includeren^{4,5}. De auteurs geven daarom de meest interessante resultaten mét en zonder de ALLHAT-gegevens. Enkele opmerkingen: de ALLHAT-cijfers (RR 0,98; 95% BI 0,90 tot 1,07) zorgen ervoor dat de calciumantagonisten net niet significant beter zijn dan lage dosissen diuretica in de preventie van coronaire accidenten (RR 0,89; 95% BI 0,76 tot 1,01). Bovendien zorgen de ALLHAT-resultaten ervoor dat lage dosissen diuretica een significant beter keuze zijn voor de preventie van beroerte dan een behandeling met ACE-inhibitoren (RR 0,86; 95% BI 0,77 tot 0,97). Het bekende gegeven dat bij zwarten het antihypertensief effect van de ACE-inhibitoren minder uitgesproken is dan bij blanken, dringt dus ook door tot in deze netwerk meta-analyse. In de ALLHAT zijn namelijk 32% Amerikaanse zwarten (n=10 702) geïncludeerd en werden geen β -blokkers als eerstelijnsbehandeling onderzocht.

Een andere beperking van deze studie is dat meerdere RCT's over secundaire preventie zijn opgenomen. Studies met patiënten na myocardinfarct en hartfalen worden uitgesloten, maar patiënten met beroerte en nierinsufficiëntie niet. Dit maakt de extrapolatie van de resultaten naar primaire preventie van essentiële niet-gecompliceerde hypertensie, moeilijker. Opvallend is dat de resultaten van deze meta-analyse in overeenstemming zijn met vroegere bevindingen die zijn besproken in Minerva, namelijk dat de nieuwere behandelingsmethoden niet beter zijn dan de oudere, beproefde middelen^{6,7}.

Evenals de ALLHAT-studie, beklemtoont deze studie de superioriteit van lage dosissen diuretica (equivalenten van 12,5 mg tot 25 mg chloortalidon of hydrochlorothiazide) in de behandeling van niet-gecompliceerde hypertensie. En wat nieuw is: de β -blokkers worden naar de tweede plaats verwezen!

We kunnen echter geen conclusies trekken voor patiënten die een myocardinfarct doormaakten of bij hartfalen. Een andere recente meta-analyse die alle studies poolt zonder vooraf te selecteren op basis van aanwezige comorbiditeit⁸, concludeert dat de verschillende klassen van antihypertensiva gelijkwaardig zijn.

Hierbij schaarst zij zich achter de wetenschappelijke onderbouwing van de WHO/ISH-richtlijn voor de behandeling van hypertensie en van de recente richtlijn van de 'European societies of hypertension and cardiology'⁹. De WVVH-aanbeveling van 2003¹⁰ is gebaseerd op wetenschappelijke literatuur verschenen vóór de publicatie van de ALLHAT-studie en deze meta-analyse van Psaty. Men concludeert daarin dat op basis van de beschikbare literatuur en kosten-effectiviteitsanalyses, laaggedoseerde diuretica en β -blokkers eerste keus zijn, terwijl calciumantagonisten, ACE-inhibitoren en sartanen geen eerste keus zijn.

Moet deze aanbeveling nu op basis van de ALLHAT-resultaten en deze netwerk meta-analyse aangepast worden? De herziene versie van de NHG-Standaard hypertensie¹¹, de Amerikaanse guideline van JNC7¹² en binnenkort ook NICE (prepublicatie) hebben hun richtlijn aangepast op basis van deze recente gegevens: laaggedoseerde diuretica zijn voor hen de enige eerstekeusmedicatie bij ongecompliceerde hypertensie. Het is echter belangrijk om op te merken dat deze conclusies niet van toepassing zijn bij patiënten die een myocardinfarct doormaakten of in geval van hartfalen.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



De WVVH-Aanbeveling Hypertensie stelt dat laaggedoseerde (thiazide)diuretica en β -blokkers eerste keus zijn bij de behandeling van ongecompliceerde hypertensie¹⁰. De hier besproken meta-analyse onderschrijft de positie van laaggedoseerde diuretica, maar laat niet toe om een uitspraak te doen over de plaats van β -blokkers.

De redactie

Literatuur

1. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
2. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Statist Med* 2002;21:2313-24.
3. Cronbach LJ, Gleser GC, Nanda H, Rajaratnam N. The dependability of behavioral measurements: theory of generalizability for scores and profiles. New York: Wiley, 1972.
4. The ALLHAT officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97.
5. De Cort P. De ALLHAT-studie: diuretica eerste keus bij hypertensie. *Minerva* 2003;2(4):55-8.
6. De Cort P. Het effect van antihypertensiva: een overzicht. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(7):324-7.
7. De Cort P. Calciumantagonisten bij hypertensie: een meta-analyse. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(7):328-30.
8. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
9. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
10. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.
11. Walma EP, Grundmeijer HGLM. NHG-Standaard Hypertensie (derde herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:435-49.
12. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560-72.

Cardioselectieve β -blokkers bij astma en COPD

Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective β -blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002;137:716-28.

Duiding: P. De Cort



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van cardioselectieve β -blokkers op de respiratoire functie bij patiënten met reversibele luchtwegobstructie?

Achtergrond

In guidelines worden astma en COPD meestal genoemd als contra-indicaties voor gebruik van β -blokkers. Omdat cardioselectieve β -blokkers twintig keer meer affiniteit hebben voor β_1 - dan voor β_2 -receptoren zouden ze minder aanleiding geven tot bronchoconstrictie.

Methode

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in Embase, Medline en CINAHL.

Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, blinde, placebogecontroleerde studies die het effect onderzochten van cardioselectieve β -blokkers bij patiënten met reversibele luchtwegobstructie werden geselecteerd. Reversibele luchtwegobstructie werd gedefinieerd als een stijging met 15% van de éénsecondewaarde (FEV_1) na inhalatie van een β_2 -agonist, bronchospasme na inhalatie van metacholine of aanwezigheid van astma volgens de criteria van de 'American Thoracic Society'. Na methodologische beoordeling werden 29 RCT's geïncludeerd met gegevens over het effect van eenmalig (negentien studies) of continu van drie dagen tot vier weken (tien studies) gebruik van cardioselectieve β -blokkers op de longfunctie.

Onderzoekspopulatie

In de negentien studies over eenmalige toediening werden 240 patiënten (79% man) onderzocht met een gemiddelde leeftijd van 40,1 jaar (van 19,5 tot 65,1 jaar). Gemiddeld telde elke studie 12,6 patiënten. De tien studies over continu gebruik includeerden tezamen 141 patiënten (77% man) met een gemiddelde leeftijd van 51,3 jaar (gemiddeld 15,4 patiënten per studie).

Uitkomstmeting

Men berekende de verandering van de FEV_1 , zowel na eenmalige als na dagelijkse inname. Daarnaast vergeleek men de aanwezigheid van symptomen zoals dyspneu, wheezing of astmaexacerbatie en, bij studies die het effect van een dagelijkse toediening onderzochten, ook het wekelijkse gebruik van kortwerkende β_2 -agonisten. In subgroepanalyses onderzocht men het effect

van verschillende cardioselectieve β -blokkers met en zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit, het effect bij COPD-patiënten en bij patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit.

Resultaten

Enmalig gebruik van cardioselectieve β -blokkers

Vergeleken met placebo daalde de FEV_1 gemiddeld 7,46% (95% BI -9,32% tot -5,59%; $p < 0,001$) meer na inname van een cardioselectieve β -blokker en steeg de FEV_1 4,63% (95% BI 2,47% tot 6,78%; $p < 0,001$) meer na gebruik van een β_2 -mimeticum. De daling van de FEV_1 was 6,5% (95% BI 2,2 tot 10,7) sterker en de stijging na gebruik van een β_2 -mimeticum 9,7% (95% BI 5,6 tot 13,7) meer uitgesproken in de groep die cardioselectieve β -blokkers zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA) kreeg.

Continue (drie dagen tot vier weken) behandeling met cardioselectieve β -blokkers

In vergelijking met placebo werd op langere termijn geen significant verschil in FEV_1 vastgesteld (-0,42%; 95% BI -3,74 tot 2,91; $p > 0,2$), maar wel een significant betere respons op β_2 -mimetica (8,74%; 95% BI 1,96 tot 15,52; $p = 0,01$), vooral in de niet-ISA-groep (12,6%; 95% BI 0,30 tot 25,6; $p = 0,003$). Er was geen significant verschil in optreden van symptomen of gebruik van β_2 -mimetica.

Men voerde een aparte analyse uit met tien studies die enkel COPD-patiënten includeerden. In acht ervan hadden de deelnemers een comorbiditeit zoals hypertensie. Er was geen significant verschil in FEV_1 of optreden van symptomen tussen interventie- of placebogroepen, noch bij eenmalig, noch bij continu gebruik van β -blokkers.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat cardioselectieve β -blokkers geen significante toename van de klinische symptomen van een reversibele luchtwegobstructie veroorzaken. Dit geldt ook voor de subgroep van patiënten met COPD. Deze middelen mogen dus niet onthouden worden aan patiënten met milde tot matige reversibele luchtwegobstructie die nood hebben aan deze medicatie omwille van hypertensie, aritmie en hartfalen.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

Niet vermeld

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

De berekeningen van deze meta-analyse zijn uitgevoerd op relatief kleine en oudere studies (vooral uit de jaren 1970-'80). Het gevolg is dat geen enkele studie aan de strengste inclusiecriteria voor deze meta-analyse, zoals de aanwezigheid van een gedetailleerde beschrijving van het randomisatieproces, voldoet. Om toch een aanvaardbare homogeniteit te bekomen, moest een pool van 200 potentiële studies gereduceerd worden tot 29! Het aantal betrokken patiënten is dan ook eerder beperkt en van middelbare leeftijd en niemand vertoont een ernstige en irreversibele longpathologie. De 'continue behandeling met β -blokkers' beslaat toch maar maximum vier weken! Over de eventuele aanwezigheid van comorbiditeit wordt niets gezegd, enkel in geval van de bijkomende COPD-studie! Een overzichtstabel met de karakteristieken van de geïncludeerde patiënten ontbreekt, zodat er ook onduidelijkheid bestaat over de gebruikte dosissen van de β -blokkers. Alhoewel dit toch een belangrijk element is, wordt hierover in de resultaten niets vermeld. We kunnen onrechtstreeks afleiden dat het over kleinere dosissen moet gaan (equivalent van 50 mg atenolol), want in de bespreking vermelden de auteurs dat het maken van een lineaire regressieanalyse, bedoeld om een indruk te krijgen van het ' β -blokkereffect' bij hogere dosissen, onmogelijk is door het ontbreken van gegevens met hogere dosissen. Wat nog meer opvalt in deze studies is het beperkte aantal deelnemers in de studie op lange termijn. Van de 141 initieel vermelde proefpersonen, konden er in deze analyse 54 (38%) niet worden behouden omdat gegevens over hun FEV₁-waarden ontbraken. Daarom telt de tabel die het effect van langduriger gebruik van β -blokkers op FEV₁ weergeeft, slechts 87 deelnemers (43 zonder ISA, 44 met ISA) en de tabel over het

effect van de β_2 -mimetica slechts 40 (30 zonder ISA en 10 met ISA). Voor het verschil in aantallen tussen deze twee tabellen wordt daarenboven nergens een verklaring gegeven. Als gevolg van deze kleine aantallen zijn de betrouwbaarheidsintervallen van de berekeningen groot en moet men dus de nodige reserve inbouwen bij het interpreteren van dit onderzoeksluik.

Selecte populatie

Deze studie toont aan dat na een eerste toediening van een lage dosis β -blokker bij een patiënt met astma de longfunctie (FEV₁) significant, maar klinisch niet relevant (geen symptoomontwikkeling) daalt met gemiddeld 7,5%. Maar deze daling van de FEV₁ wordt min of meer gecompenseerd door een gemiddeld positief effect van 4,6% door de inhalatie van een β -mimeticum. Voor β -blokkers met ISA-effect zijn deze fenomenen minder uitgesproken. Dit is het enige bewezen resultaat van deze studie en het geeft voldoende tegenwicht aan vroegere klinische vaststellingen van bronchospasmen na toediening van hoge dosissen niet-selectieve β -blokkers¹. Maar deze meta-analyse doet enkel uitspraken over kleine dosissen β -blokkers bij patiënten van middelbare leeftijd en met weinig ernstig astma. Over langetermijnbehandelingen is de bewijsvoering van deze studie volledig ontoereikend. In dit verband blijft het aangewezen om het langdurig gebruik van selectieve β -blokkers in geval van astma af te raden. De relatieve contra-indicatie voor het gebruik van selectieve β -blokkers in geval van hypertensie, zoals beschreven in de aanbevelingen, blijft dus van toepassing². Eveneens blijft het toedienen van een eenmalige hoge dosis van selectieve β -blokkers in geval van astma twijfelachtig en bestaat hiervoor geen afdoende wetenschappelijke onderbouwing.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze meta-analyse toont aan dat een eenmalige toediening van een lage dosis van een cardio-selectieve β -blokker een beperkte en klinisch weinig relevante weerslag heeft op de longfunctie van patiënten met niet-ernstige vormen van COPD en astma. Het effect is bijna volledig reversibel door de toediening van een β_2 -mimeticum. Over de veiligheid van een éénmalige behandeling met een hoge dosis of het langdurig gebruik van een therapeutische dosis kan op basis van deze studie geen uitspraak worden gedaan.

De redactie

Literatuur

1. Raine JM, Palazzo MG, Kerr JH, Sleight P. Near-fatal bronchospasm after oral nadolol in a young asthmatic and response to ventilation with halothane. *BMJ* 1981;382:548-9.
2. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.

Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)

Door middel van een semi-gestructureerd interview worden met het kind (>6 jaar) of de ouder veertien symptomen van depressie, waaronder de DSM-IV-criteria gescoord op een zevenpuntsschaal. Daarnaast worden door de onderzoeker nog drie items van non-verbaal gedrag van het kind gescoord op een vijf-puntsschaal. De totale score varieert van 17 tot 113.

Clinical Global Impression (CGI)

Op deze schaal scoort de arts de verbetering van de klinische toestand van de patiënt als gevolg van een behandeling: 1 (zeer sterk verbeterd) tot 7 (zeer veel verergerd). Op de CGI-Severity (CGI-S) schaal scoort de arts de ernst van de klinische toestand: 1 (normaal) tot 7 (zeer ernstig ziek).

DSM-IV

'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders' is een handboek ontwikkeld door de American Psychiatric Association (APA) en bevat de op systematische en gestandaardiseerde wijze verzamelde definities van psychiatrische aandoeningen. Per psychiatrische diagnose worden de klinische en de andere criteria vermeld die behulpzaam kunnen zijn bij het stellen van de diagnose. De vierde druk, DSM-IV, is gepubliceerd in 1994.

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Deze vragenlijst met negentien items wordt door de patiënt zelf ingevuld. De lijst bevat tien vragen over fysiek functioneren (op een vierpuntsschaal). Items 11 en 12 registreren het aantal dagen dat men zich goed voelde en het aantal dagen werkverzuim en worden niet in de totale score opgenomen. Daarnaast geeft de patiënt op een visueel analoge schaal aan in hoeverre hij belemmerd wordt bij het uitoefenen van zijn werk en hoe ernstig de pijn, moeheid, moeheid 's morgens, stijfheid, angst en depressie zijn. De totale score varieert van 0 (geen impact) tot 80 (maximale impact).

Fischer dolorimeter

Met een rubberen schijf van 1 cm² wordt onder een hoek van 90° met toenemende (telkens + 1 kg/s) kracht gedrukt op achttien pijnpunten. De druk waarbij de patiënt pijn vermeldt, wordt genoteerd. De som van de achttien geregistreerde drukken is de totale myalgische score.

Gestandaardiseerd gewogen gemiddelde

Wanneer uitkomsten in verschillende studies op een verschillende schaal zijn gemeten, moeten zij voordat men kan poolen eerst worden gestandaardiseerd. Hiertoe gebruikt men de schatting van de standaarddeviatie in elke groep. Bij uitkomsten op een continue schaal kunnen zij als gemiddelde worden weergegeven. Bij pooling houdt men rekening met de precisie van de puntschatting van de afzonderlijke studies door een wegingsfactor (1/variantie) toe te passen. Het resultaat is een gewogen gemiddelde.

Hamilton Depression Rating Scale

Door middel van een semi-gestructureerd interview wordt de ernst van een depressie gescoord. Men scoort op driepunts- en vijfpuntsschalen depressieve stemming, vegetatieve (bijvoorbeeld gastro-intestinale symptomen) en cognitieve (bijvoorbeeld schuldgevoelens) symptomen van depressie en symptomen van angst. Er bestaat een 6-, 17-, 21- en 24-itemlijst. Op de 17-itemlijst kan men 0 tot maximaal 54 punten scoren: 10-13 lichte depressie, 14-17 lichte tot matige depressie, >17 matige tot ernstige depressie.

McGill Pain Questionnaire (MPQ)

Deze vragenlijst bestaat uit 78 adjectieven bij pijn. Ze worden geordend in 20 groepen die zelf worden onderverdeeld in de drie pijndimensies: het zintuiglijke (bijvoorbeeld bonzend), het affectieve (bijvoorbeeld angstgevend) en het evaluatieve (bijvoorbeeld kwellend). Er kunnen twee scores worden berekend: ofwel moet de patiënt uit iedere groep één woord kiezen en berekent men de som van de waarden (bepaald door de plaats in de groep) van de gekozen woorden, ofwel telt men het aantal adjectieven op dat de patiënt kiest. Deze laatste score varieert van 0 tot 78.