

# Serotonine-noradrenalineheropnameremmers bij chronische niet-maligne pijnsyndromen; een systematisch overzicht

H. VOSSEN\*, D. MONSIEUR\*, J. VAN OS, C. LEUE

**ACHTERGROND** Chronische pijn en depressieve klachten komen regelmatig comorbide voor. Antidepressiva lijken behalve op stemmingsklachten ook invloed te hebben op pijnbeleving.

**DOEL** Een systematisch overzicht geven van effectiviteit en veiligheid van het gebruik van serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) in de behandeling van chronische niet-maligne pijnsyndromen.

**METHODE** Literatuuronderzoek met behulp van PubMed en PsycInfo, met combinaties van de volgende trefwoorden: 'pain', 'venlafaxine' en 'duloxetine'. Klinische studies werden geselecteerd die de invloed van SNRI's op de modulatie van pijnbeleving onderzochten.

**RESULTATEN** Er voldeden 14 artikelen aan de selectiecriteria. Indicatiegebieden waren fibromyalgie, diabetische neuropathie en mastectomiepijn. Van deze studies konden 12 de effectiviteit van venlafaxine en duloxetine bij de behandeling van niet-maligne pijn aantonen.

**CONCLUSIE** De bevindingen laten zien dat bij vooral neuropathische pijn een behandeling met SNRI's tot vermindering van de pijnklachten leidt. Bij de overige indicatiegebieden zijn de resultaten minder eenduidig. Meer onderzoek is nodig om te achterhalen bij welke pijntypen SNRI's mogelijk pijnbestrijding kunnen bieden en waarom dit niet voor andere pijntypen geldt.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)11, 831-840]

**TREFWOORDEN** duloxetine, pijn, venlafaxine

De International Association for the Study of Pain (IASP) omschrijft pijn als een onaangename sensorische en emotionele ervaring, gepaard gaande met actuele of potentiële weefselbeschadiging (Merskey & Bogduk 1994). Zoals deze definitie aangeeft, gaat pijn niet altijd gepaard met daadwerkelijke weefselschade. Bij zowel neuropathische als functionele pijn ervaart de patiënt pijn zonder dat er een duidelijke pijnstimulus aanwezig is. Neuropathische pijn wordt gedefinieerd als pijn veroorzaakt door een beschadiging van het centrale dan wel perifere zenuwstelsel. Bij functionele pijn is er sprake van een verstoring in de

centrale pijnverwerking (hypersensitiviteit).

Al geruime tijd is bekend dat tricyclische antidepressiva (TCA's) een pijnstillend effect hebben bij neuropathische en functionele pijn (Carette e.a. 1986; Kempnaers e.a. 1994). Deze middelen kunnen echter ernstige bijwerkingen hebben. Tegenwoordig is er een nieuwe klasse van antidepressiva met tevens serotonerge en noradrenerge werking, die minder ernstige bijwerkingen geeft, de serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's).

In dit overzichtsartikel inventariseren wij of SNRI's effectief en veilig zijn gebleken in de

behandeling van chronische niet-maligne pijn-syndromen. Ons primaire doel is om uit te zoeken bij welke pijntypen klinische behandeling met SNRI's bestudeerd is. Tevens zullen wij de kwaliteit van deze klinische onderzoeken beoordelen conform gangbare criteria (Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO). Eerst kijken wij of deze studies valide zijn en of de resultaten toepasbaar zijn voor de Europese bevolking. Vervolgens zullen wij andere bevindingen die in de artikelen aan bod kwamen, wegen zoals de veiligheid van SNRI's en de invloed van deze middelen op comorbide psychiatrische symptomen.

## METHODE

Wij verrichtten literatuuronderzoek in de database van PubMed en PsycInfo met combinaties van de volgende trefwoorden: 'pain', 'venlafaxine' en 'duloxetine'. Zoektermen dienden in de titel of in het abstract voor te komen om niet-relevante artikelen uit te sluiten. Bovendien werd enkel gezocht naar 'clinical trials' bij 'humans'. In totaal vonden we 33 artikelen over venlafaxine en 31 over duloxetine. Exclusiecriteria waren: pijnsyndromen waarbij de effecten op pijnbeleving tevens verbonden kunnen zijn met effecten op

darmmotiliteit, hormonale veranderingen en vasculaire fenomenen, zoals prikkelbaredarmsyndroom, premenstrueel syndroom, migraine en andere hoofdpijnsyndromen. We excludeerden ook studies waarbij de onderzoekspopulatie patiënten met een depressie of gezonde mensen betrof (tabel 1).

Uiteindelijk leverde de zoekprocedure, die onafhankelijk werd uitgevoerd door twee auteurs (DM en HV), 7 studies met venlafaxine op (Evren e.a. 2006; Reuben e.a. 2004; Rowbotham e.a. 2004; Sayar e.a. 2003; Sindrup e.a. 2003; Tasmuth e.a. 2002; Yucel e.a. 2005). Ook vonden we 7 onderzoeken met duloxetine (Arnold e.a. 2004, 2005; Goldstein e.a. 2005; Raskin e.a. 2006a; 2006b; Wernicke e.a. 2006; 2007).

De resultaten van deze studies zullen wij kritisch bespreken waarbij achtereenvolgens de indicatiegebieden, de validiteit, de toepasbaarheid en de resultaten in engere zin aan bod komen.

## RESULTATEN

**Indicatiegebieden** Venlafaxine werd voornamelijk bestudeerd bij neuropathische pijn (Rowbotham e.a. 2004; Sindrup e.a. 2003; Yucel e.a. 2005). Tevens vond onderzoek plaats naar neuro-

TABEL 1 Overzicht van selectieprocedure van artikelen

	Venlafaxine	Duloxetine
Totaal aantal gevonden artikelen	33	31
Geëxcludeerd vanwege:		
Depressieve stoornis	9	17
Migraine of spanningshoofdpijn	4	1
Psychiatrische stoornis	3	1
Geen SNRI in klinische trial gebruikt	3	1
Andere SNRI gebruikt	2	
Onderzoek naar roken	1	
Onderzoek naar PMS	1	
Uitsluitend gezonde mensen onderzocht	2	2
Onderzoek naar incontinentie		1
Onderzoek naar chronische blaasontsteking		1
Totaal aantal geïnccludeerde artikelen	7	7

SNRI = serotonine-noradrenalinetheropnameremmers; PMS = premenstrueel syndroom.

pathie na een mastectomie, ook wel postmastectomiepijnsyndroom (PMPS) genoemd (Reuben e.a. 2004; Tasmuth e.a. 2002), en bij fibromyalgie (Evren e.a. 2006; Sayar e.a. 2003). Duloxetine werd voornamelijk ook bij neuropathie bestudeerd (Goldstein e.a. 2005; Raskin e.a. 2006a; 2006b; Wernicke e.a. 2006), maar ook bij fibromyalgie (Arnold e.a. 2004; 2005). De indicatiegebieden bestrijken dus neuropathische pijn en functionele pijn (tabel 2).

TABEL 2 Geïnccludeerde onderzochte indicatiegebieden

Indicatiegebieden	Venlafaxine	Duloxetine
neuropathische pijn	postmastectomiepijnsyndroom; diabetische en andere vormen van neuropathie	diabetische neuropathie
functionele pijn	fibromyalgie	fibromyalgie

**Validiteit** Van de studies met venlafaxine waren er 2 niet gecontroleerd uitgevoerd (Evren e.a. 2006; Sayar e.a. 2003). De 5 andere studies waren placebogecontroleerde studies (Reuben e.a. 2004; Rowbotham e.a. 2004; Sindrup e.a. 2003; Tasmuth e.a. 2002; Yucel e.a. 2005), waarvan twee met een gekruiste opzet (Sindrup e.a. 2003; Tasmuth e.a. 2002). Eén onderzoek had naast placebocontrole ook een TCA-controlegroep (Sindrup e.a. 2003). Alle gecontroleerde studies waren geblindeerd en werden gerandomiseerd uitgevoerd, hoewel de randomisatieprocedures meestal niet zo duidelijk werden beschreven dat ze controleerbaar waren. Slechts bij ongeveer de helft van de studies werd gecontroleerd of de groepen bij aanvang vergelijkbaar waren betreffende onder andere leeftijd en geslacht (Rowbotham e.a. 2004; Sindrup e.a. 2003; Yucel e.a. 2005). Bovendien corrigeerde men maar in 1 studie voor patiënten die uit de follow-up verdwenen waren, met een aangepaste statistische methode, te weten *last observation carried forward* (LOCF; Rowbotham e.a. 2004).

Bij duloxetine vond 1 studie ongecontroleerd plaats (Raskin e.a. 2006a) en 2 studies hadden als controlegroep een groep met gebruikelijke zorg in

plaats van een placebogroep (Raskin e.a. 2006a; Wernicke e.a. 2007). De rest van de studies vond wel geblindeerd, gerandomiseerd en placebogecontroleerd plaats (Arnold e.a. 2004; 2005; Goldstein e.a. 2005; Wernicke e.a. 2006). In al deze studies controleerde men ook de vergelijkbaarheid van de groepen wat betreft leeftijd, sekse, ras, en pijn bij aanvang. Bovendien corrigeerde men in de meeste van deze studies voor uitval uit de follow-up met *mixed-effects model repeated measure* (MMRM), hetgeen volgens Mallinckrodt e.a. (2001) validere voorspellingen biedt dan LOCF.

**Toepasbaarheid** Studies met venlafaxine werden uitgevoerd in verschillende landen met onder andere raciale verschillen tussen de populaties. Bij de venlafaxineonderzoeken werden voor de inclusie gevalideerde diagnostische criteria gebruikt. Meestal werd het gebruik van pijnmedicatie zo nodig toegelaten. Exclusiecriteria bevatten voornamelijk ernstige stoornissen op DSM-IV-as I en -as III (American Psychiatric Association 2000). De gebruikte doseringen in de interventiegroepen varieerden van 75 tot 225 mg venlafaxine. Uitkomstmaten werden gemeten na een tijdsduur van 4 tot 12 weken. Slechts in één studie volgde men de resultaten op langere termijn (Reuben e.a. 2004). Als uitkomstmaten werden gevalideerde schalen voor pijn gebruikt, te weten: visuele-analoge schaal of VAS, Patient Health Questionnaire (PHQ-15), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) (Burckhardt e.a. 1991; Kroenke e.a. 2002; Price e.a. 1983). Bij slechts 2 van de studies werden veiligheidsevaluaties uitgevoerd (Rowbotham e.a. 2004; Yucel e.a. 2005). In meer dan de helft van de studies werd gevraagd naar bijwerkingen (Rowbotham e.a. 2004; Sayar e.a. 2003; Tasmuth e.a. 2002; Yucel e.a. 2005). In 2 studies controleerde men venlafaxinespiegels (Sindrup e.a. 2003; Tasmuth e.a. 2002).

Studies met duloxetine werden op 2 na (Raskin e.a. 2006a; 2006b) enkel uitgevoerd in de Verenigde Staten. Inclusiecriteria waren vergelijkbaar met die in de studies met venlafaxine en ook bij behandeling met duloxetine was het gebruik van pijn-

TABEL 3 Criteria voor kwaliteitsbeoordeling van onderzoeken\*

Interventie	Diagnostisch accuratesseonderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1 Systematische review van ten minste twee onafhankelijk uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2 Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote groep van opeenvolgende patiënten die allen de index- en de referentietest hebben ondergaan	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en met voldoende follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor <i>confounding</i> en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten
B Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder vallen ook patiënt-controle- en cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort- of patiënt-controleonderzoek
C Niet-vergelijkend onderzoek		
D Mening van deskundigen		

\*Bron: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (2007).

medicatie zo nodig toegelaten. Bij 2 studies werden patiënten die medicatieresistent waren, uitgesloten (Arnold e.a. 2004; 2005). De gebruikte doseringen in de interventiegroepen varieerden van 60 tot 120 mg duloxetine. Uitkomsten werden gemeten na een tijdsduur van 12 tot 52 weken. Eén studie volgde resultaten op langere termijn (Raskin e.a. 2006a). Als uitkomstmaten werden ook hier gevalideerde schalen voor pijn gebruikt, te weten Euro Quality of Life (EuroQoL), FIQ, Brief Pain Inventory (BPI) (Burckhardt e.a. 1991; Cleeland & Ryan 1994; Kind 1996). In alle studies werden veiligheidsanalyses uitgevoerd en in alle studies werd naar bijwerkingen gevraagd. In één studie controleerde men de duloxetinespiegels (Wernicke e.a. 2006).

Studieresultaten in engere zin Vervolgens evalueerden wij de individuele studieresultaten en kenden volgens gangbare kwaliteitsnormen niveaus van wetenschappelijke bewijsvoering toe (Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; tabel 3). Uitgebreide resultaten van de studies met venlafaxine worden weergegeven in tabel 4.

Zoals in tabel 4 te zien is, varieerde het percentage uitvallers door bijwerkingen van 8 tot 27. Over de veiligheid van venlafaxine werden in 4 van de 7 studies uitspraken gedaan (Rowbotham e.a. 2004; Sindrup e.a. 2003; Tasmuth e.a. 2002; Yucel e.a. 2005). In de meeste studies vond men geen significant verschil in bijwerkingen tussen controle- en interventiegroep, maar in 1 studie vond men bij venlafaxine een significant hogere uitval door bijwerkingen in vergelijking tot de controlegroep (Yucel e.a. 2005).

In alle 3 de studies met neuropathie als indicatiegebied kon men een statistisch significante relatie tussen het gebruik van SNRI's en vermindering van pijn aantonen (Rowbotham e.a. 2004; Sindrup e.a. 2003; Yucel e.a. 2005). In beide studies met fibromyalgie als indicatiegebied vond men een significant effect van SNRI's op de VAS-scores van pijn (Evren e.a. 2006; Sayar e.a. 2003). Echter, de kwaliteit van deze twee studies was beperkt, aangezien beide studies geen controlegroep hadden. Wat betreft neuropathische pijn na een mastectomie waren de resultaten niet eenduidig. Reuben e.a. (2002) vonden dat preoperatieve inname van

TABEL 4 Overzicht van geïncludeerde studies met venlafaxine

Eerste auteur, jaar	Indicatie	n	Dosis (in mg)	Duur	Uitkomsten: interventie- vs. controlegroep	p	NNT of effectgrootte	Uitval wegens bijwerkingen	Mate van bewijs
Evren, 2006	fibromyalgie	21	75	10 w	VAS: geen controlegroep; daling van 63,3 naar 26,0 in interventiegroep	*	ng	ng	C
Reuben, 2004	postmastectomie- pijnsyndroom	93	75	6 m	VAS: 2,3 vs. 3,2 chronische pijn na 6 maanden: 29 vs. 72% analgeticagebruik: 17 vs. 55%	**	EG = 0,57 NNT = 2,3	ng	B
Rowbotham, 2004	diabetische neuropathie	242	75/150-225	8 w	VAS pijnintensiteit: in interventie- (150-225 mg) meer daling dan in controlegroep VAS pijnverlichting: in interventie- (150-225 mg) groter dan in controlegroep	*	NNT = 4,5 ng	8%	A2
Sayar, 2003	fibromyalgie	15	75	12 w	VAS: geen controlegroep, wel daling 58,8 naar 37,4 in interventiegroep	**	ng	27%	C
Sindrup, 2003	polyneuropathie, allerlei vormen	30	225	4 w	pijnverlichting: in interventiegroep trend tot meer pijnverlichting dan in controlegroep pijnscores: in interventie- lager dan in controlegroep	***	NNT = 5,2 EG = 0,48	ng	B
Tasmuth, 2002	postmastectomie- pijnsyndroom	13	75	4 w	VAS: geen significant verschil vs. controlegroep	***	ng	8%	B
Yucel, 2005	neuropathie	55	75/150	8 w	VAS: geen significant verschil vs. controlegroep allodynie en hyperalgesie: 16-18 vs. 68-79%	***	ng NNT = 1,8	18%	A2

ng = niet gegeven, EG = effectgrootte, NNT = number needed to treat.

\*p < 0,001.

\*\*p < 0,01.

\*\*\*p > 0,05.

venlafaxine tot een verminderde incidentie van neuropathische pijn na de operatie leidt. Tasmuth e.a. (2002) onderzochten patiënten met neuropathische pijnklachten na mastectomie, maar zij vonden geen pijnverminderend effect van venlafaxine.

Tot slot was er in de studie van Tasmuth e.a. (2002) een duidelijk verband tussen non-respons en lage venlafaxinespiegels (22-26 nM). Ook Sindrup e.a. (2003) toonden een verband aan tussen venlafaxinespiegels (200-400 nM) en respons.

Uitgebreide resultaten van de studies met duloxetine worden weergegeven in tabel 5. Zoals in deze tabel te zien is, varieerde het percentage uitvallers door bijwerkingen van 9 tot 35. In bijna alle studies onderzocht men de veiligheid van duloxetine (behalve Goldstein e.a. 2005). De meeste studies vonden geen significant verschil in uitvallers door bijwerkingen tussen de interventie- en de controlegroep. Arnold e.a. 2005 vonden echter wel een significant hogere uitval door bijwerkingen in de interventiegroep.

TABEL 5 Overzicht van geïncludeerde studies met duloxetine									
Eerste auteur, jaar	Indicatie	n	Dosis (in mg)	Duur	Uitkomsten: interventie- vs. controlegroep	P	NNT of effectgrootte	Uitval wegens bijwerkingen	Mate van bewijs
Arnold, 2004	fibromyalgie	207	120	12W	FIQ-totaalscore: daling 13,46 vs. 7,93	*	EG = 0,31	17%	A2
Arnold, 2005	fibromyalgie	354	60-120	12W	BPI-pain: daling 1,83 vs. 0,94 FIQ-totaalscore: daling 16,81 vs. 8,35	*	EG = 0,38		A2
Goldstein, 2005	diabetische neuropathie	457	30/60/120	12W	BPI-pain: daling 2,39 vs. 1,16	**	EG = 0,51	22%	A2
Raskin, 2006a	diabetische neuropathie	237	60-120	52W	BPI-pain: daling 3,07 vs. 2,04 analgeticagebruik: 74 vs. 335 mg	**	EG = 0,46	ng	A2
Raskin, 2006b	diabetische neuropathie	449	120	28W	SF-36 bodily pain: geen significant verschil interventie- vs. controlegroep	***	EG = 0,17	9%	A2
Wernicke, 2006	diabetische neuropathie	334	60/120	12W	BPI: geen controlegroep, wel significante daling BPI average pain: daling van 3,05 vs. 1,48	**	EG = 0,64	15%	A2
Wernicke, 2007	diabetische neuropathie	293	60	52W	SF-36 bodily pain: daling 20,59 vs. 12,17 SF-36 bodily pain: daling 3,08 vs. -3,27 EuroQoL: geen significant verschil interventie- vs. controlegroep	*	EG = 0,40		B
						*	EG = 0,35	12%	B
						***	EG = 0,26		

ng = niet gegeven, EG = effectgrootte, NNT = number needed to treat; FIQ = Fibromyalgia Impact Questionnaire; BPI = Brief Pain Inventory; SF = Short Form; EuroQoL = Euro Quality of Life.

\*p < 0,01.  
\*\*p < 0,001.  
\*\*\*p > 0,05.

In 4 van de 5 studies met neuropathie als indicatiegebied vond men een positief effect van SNRI's op pijnklachten (Goldstein e.a. 2005; Raskin e.a. 2006b; Wernicke e.a. 2006; 2007). Raskin e.a. (2006a) vergeleken SNRI's met routinezorg in een onderzoeksgroep van patiënten van gemiddeld 60 jaar. Hierbij kregen zij geen positieve resultaten.

Arnold e.a. (2004; 2005) voerden 2 studies uit naar de werking van SNRI's bij fibromyalgie. In beide studies bleken SNRI's effectief in de behandeling van pijn bij fibromyalgie. Zij includeerden voornamelijk vrouwen. Vanaf een dosering van 60 mg werd een duidelijk effect aangetoond, dat in de tweede studie significant was vanaf week 1 tot aan week 12 (Arnold e.a. 2005). De tweede studie liet zien dat er vanaf een hoge dosering van 120 mg een significante daling van het aantal drukgevoelige

plaatsen (drukpunten of tender points) was; deze drukkunten zijn kenmerkend voor de functionele pijn bij fibromyalgie (Arnold e.a. 2005).

Alleen Wernicke e.a. (2006; 2007) meldden de duloxetinespiegels; deze varieerden sterk: van 41,4 (bij 60 mg) tot 96,6 ng/ml (bij 120 mg) met bijna even grote standaarddeviatie (SD). Goldstein e.a. (2005) toonden een dosis-responscurve aan, waarbij betere resultaten werden bereikt met 120 mg duloxetine per dag.

## DISCUSSIE

Het doel van ons literatuuronderzoek is een overzicht te bieden van studies waarin men de effectiviteit en de veiligheid van SNRI's in de behandeling van chronische niet-maligne pijn

onderzocht. De zoekprocedure leverde 7 originele artikelen op over studies met venlafaxine en 7 over studies met duloxetine. De studies bleken als indicatiegebied vooral neuropathie en fibromyalgie te bestrijken.

**Validiteit** De validiteit van de studies met venlafaxine was niet hoog, aangezien er weinig tot geen rekening werd gehouden met de aantallen patiënten die uit de follow-up verdwenen. Dit had een vergroting van de foutmarge in de schatting van het venlafaxine-effect tot gevolg (Evren e.a. 2006; Reuben e.a. 2004; Sayar e.a. 2003; Sindrup e.a. 2003; Tasmuth e.a. 2002; Yucel e.a. 2005).

De validiteit van de studies naar duloxetine was daarentegen beter, aangezien hier de vergelijkbaarheid van groepen beter werd gedocumenteerd en er een betere controle was voor patiënten die verdwenen uit de follow-up. Bij de studies met duloxetine is het echter de vraag of de resultaten ook toepasbaar zijn in de dagelijkse Europese praktijk. Duloxetine werd voornamelijk in Amerika onderzocht, hetgeen inhoudt dat er duidelijkere rasverschillen en een grotere incidentie van diabetes mellitus zijn ten opzichte van Europa. Tevens werden therapieresistente patiënten uitgesloten (Arnold e.a. 2004; 2005), terwijl men deze groep in de praktijk uiteraard ook tracht te helpen.

**Effectgrootte** Zowel venlafaxine als duloxetine is voornamelijk onderzocht bij patiënten met diabetische neuropathie en beide hadden positieve resultaten bij deze indicatie. Matige tot grote effectgroottes (*effect sizes*) worden gevonden voor SNRI's in vergelijking tot placebo. Met venlafaxine lijkt men bij een dosis van 150-225 mg een belangrijke vermindering van neuropathische en functionele pijn te kunnen bereiken. Duloxetine lijkt in alle studies met neuropathie, uitgezonderd die van Raskin e.a. (2006a), bij een dosis van 60-120 mg voor een vermindering van pijnklachten te zorgen. Hieruit blijkt dat SNRI's goed zijn toe te passen in de behandeling van neuropathische pijn. Een dosis-responseffect werd echter niet aangetoond.

Verskillende meta-analysen zijn uitgevoerd over de door ons beschreven duloxetinstudies (Armstrong e.a. 2007; Pritchett e.a. 2007; Ziegler e.a. 2007). Opmerkelijk is dat al deze 3 onderzoeken een meta-analyse uitvoeren over dezelfde 3 RCT's en dat er overlap is in auteurs (Goldstein e.a. 2005; Raskin e.a. 2006; Wernicke e.a. 2006). Deze meta-analysen tonen aan dat duloxetine een effectief middel blijkt in de bestrijding van pijn bij diabetische neuropathie (Pritchett e.a. 2007). De beste voorspeller voor de effectiviteit van duloxetine blijken niet diabetes mellitus of variabelen die samenhangen met de neuropathie te zijn, maar is de sterkte van de pijn zelf (Ziegler e.a. 2007). Verder werd aangetoond dat duloxetine niet alleen een pijnverminderend effect heeft, maar ook een positief effect op de kwaliteit van leven (Armstrong e.a. 2007).

Bij fibromyalgie is het gebruik van SNRI's minder uitgebreid onderzocht dan bij neuropathie. Over het algemeen vindt men een positief effect, met een matige tot grote effectgrootte van SNRI's ten opzichte van placebo voor pijnvermindering. Twee studies met venlafaxine hadden echter geen controlegroep en geven dus weinig valide resultaten (Evren e.a. 2006; Sayar e.a. 2003). Vooral duloxetine lijkt hiermee een goede kandidaat in de behandeling van fibromyalgie naast revalidatie en cognitieve gedragstherapie.

Bij pijn na mastectomie werd venlafaxine ook onderzocht. Deze studies werden geïncludeerd aangezien het hier specifiek ging om neuropathische pijn na mastectomie. Er werden slechts kleine, statistisch niet significante verschuivingen op de pijnschalen gevonden. Er werden echter na 6 maanden wel significante verschillen in de incidentie van chronische pijn en VAS-scores bij beweging gevonden.

Men zou niet verwachten dat een SNRI een evident effect heeft in de behandeling van chronische pijnsyndromen, terwijl de *evidence* voor een pijnverminderend effect bij een depressieve stoornis beperkter is (Brannan e.a. 2005; Detke e.a. 2004; Sir e.a. 2005). Of dit fenomeen te verklaren valt door ernstverschillen binnen een continuüm van

depressieve klachten, waarin pijn een voorspeller van depressie vormt, of door verschillen in pathofysiologische aspecten van pijn en depressie blijft aandachtspunt van verder wetenschappelijk onderzoek.

*Vergelijking met andere middelen* Verder is het van belang om te weten hoe de effectiviteit en de veiligheid van SNRI's zich verhouden ten opzichte van TCA's. Zoals we in de introductie al hebben aangegeven, zijn TCA's al effectief gebleken in de behandeling van niet-maligne pijnsyndromen (Isomerie e.a.1993; Jaeschke e.a.1991). Slechts in 1 studie uit ons overzichtsartikel vergeleek men een SNRI (venlafaxine) met een TCA (imipramine) (Sindrup e.a. 2003). Deze studie liet zien dat er geen significant verschil is in effectiviteit tussen venlafaxine en imipramine. Ook waren de bijwerkingen van venlafaxine en imipramine vergelijkbaar; wel waren er meer uitvallers door bijwerkingen in de venlafaxine- dan in de TCA-groep.

Dit komt overeen met de resultaten van een zeer recente meta-analyse naar het effect van TCA's, SSRI's, SNRI's en monoamine-oxidase(MAO)-remmers bij fibromyalgie (Häuser e.a. 2009). Deze meta-analyse toont dat amitriptyline (TCA) en duloxetine (SNRI) effectief zijn in de behandeling van fibromyalgie. De resultaten laten grotere effectmaten van TCA's dan van SNRI's zien. Echter, de doses die in de TCA-studies zijn gebruikt, zijn te laag om een antidepressief effect te kunnen bewerkstelligen. Dit verklaart waarom TCA's het effectiefst zijn in de pijnbehandeling wanneer er geen comorbide depressieve klachten aanwezig zijn. Daarentegen, de doses gebruikt voor de SNRI-studies waren gelijk aan die voor de behandeling van een depressie en lijken dus geschikter in de veel voorkomende gevallen van comorbide pijnsyndromen en depressieve stoornis.

*Beperking* Een beperking van ons overzichtsartikel is dat we zelf geen meta-analyse hebben uitgevoerd. Een reden hiervoor is dat bij

neuropathie, zoals we beschreven, reeds 3 meta-analysen zijn uitgevoerd en we op navraag bij de auteurs geen data konden verkrijgen. Wat betreft de andere indicatiegebieden zijn de studies beperkt en verschillen ze sterk van elkaar op het gebied van onderzoeksmaten en rapportage van onderzoeksresultaten. Voor toekomstig onderzoek is het van belang om hier rekening mee te houden zodat er ook op het meta-analytische niveau uitspraken gedaan kunnen worden over de plaats van SNRI's bij chronische niet-maligne pijnsyndromen.

## CONCLUSIE

Uit ons systematische overzicht van studies naar SNRI's in de behandeling van chronische niet-maligne pijnsyndromen blijkt dat de meeste evidence is gevonden voor een effect bij de behandeling van neuropathische pijn. Verder is vooral duloxetine effectief en veilig gebleken bij de behandeling van fibromyalgie. Voor het effect van SNRI's in de behandeling van postmastectomiepijn zijn er weinig wetenschappelijke gegevens. Verder onderzoek is nodig om te achterhalen bij welke andere pijntypen SNRI's pijnbestrijding kunnen bieden. Tevens moet men rekening houden met comorbide depressieve symptomen, ten einde antidepressieve en analgetische effecten te kunnen onderscheiden.

## LITERATUUR

- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4de, herz. druk). Washington: American Psychiatric Association.
- Armstrong, D.G., Chappell, A.S., Le, T.K., e.a. (2007). Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evaluation of functional outcomes. *Pain Medicine*, 8, 410-418.
- Arnold, L.M., Lu, Y., Crofford, L.J., e.a. (2004). A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis & Rheumatism*, 50, 2974-2984.
- Arnold, L.M., Rosen, A., Pritchett, Y.L., e.a. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treat-



- ment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*, 119, 5-15.
- Brannan, S.K., Mallinckrodt, C.H., Brown, E.B., e.a. (2005). Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 39, 43-53.
- Burckhardt, C.S., Clark, S.R., & Bennett, R.M. (1991). The Fibromyalgia Impact Questionnaire: development and validation. *Journal of Rheumatology*, 18, 728-733.
- Carette, S., McCain, G.A., Bell, D.A., e.a. (1986). Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis: a double-blind placebo-controlled study. *Arthritis and Rheumatism*, 29, 655-659.
- Cleeland, C.S., & Ryan, K.M. (1994). Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *The Annals of Academic Medicine Singapore*, 23, 129-138.
- Detke, M.J., Wiltse, C.G., Mallinckrodt, C.H., e.a. (2004). Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 14, 457-470.
- Evren, B., Evren, C., & Guler, M.H. (2006). An open clinical trial of venlafaxine in the treatment of pain, depressive and anxiety symptoms in fibromyalgia. *The Pain Clinic*, 18, 167-173.
- Goldstein, D.J., Lu, Y., Detke, M.J., e.a. (2005). Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*, 116, 109-118.
- Häuser, W., Bernardy, K., Üçeyler, N., e.a. (2009) Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants. *JAMA*, 301, 198-209.
- Isomeri, R., Mikkelsen, M., Latikka, P., e.a. (1993). Effects of amitriptyline and cardiovascular fitness training on the patients with primary fibromyalgia. *Journal of Muscular Pain*, 1, 253-260.
- Jaeschke, R., Adachi, J., Guyatt, G., e.a. (1991). Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: the results of 23 N-of-1 randomized controlled trials. *Journal of Rheumatology*, 18, 447-451.
- Kempenaers, C., Simenon, G., Vander Elst, M., e.a. (1994). Effect of an antidiacephalon immune serum on pain and sleep in primary fibromyalgia. *Neuropsychobiology*, 30, 66-72.
- Kind, P. (1996). The EuroQoL instrument: an index of health-related quality of life. In B. Spiker (Red.), *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials* (2de druk). (pp. 191-201). Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Kroenke, K., Spitzer, R.L., & Williams, J.B. (2002). The PHQ-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosomatic Medicine*, 64, 258-266.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (2007). *Evidence-based richtlijnontwikkeling. Handleiding voor werkgroepleden*. Utrecht: CBO.
- Mallinckrodt, C.H., Clark, W.S., & David, S.R. (2001). Accounting for dropout bias using mixed-effects models. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 11, 9-21.
- Merskey, H., & Bogduk, N. (Red.). (1994). *Classification of Chronic Pain* (2de druk). (pp. 209-214). Seattle: IASP Press.
- Price, D.D., McGrath, P.A., Rafii, A., e.a. (1983). The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 17, 45-56.
- Pritchett, Y.L., McCarberg, B.H., Watkin, J.G., e.a. (2007). Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: response profile. *Pain Medicine*, 8, 397-409.
- Raskin, J., Smith, T.R., Wong, K., e.a. (2006a). Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Journal of Palliative Medicine*, 9, 29-40.
- Raskin, J., Wang, F., Pritchett, Y.L., e.a. (2006b). Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study. *Pain Medicine*, 7, 373-385.
- Reuben, S.S., Makari-Judson, G., & Lurie, S.D. (2004). Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine XR in the prevention of postmastectomy pain syndrome. *Journal of Pain and Symptom Management*, 27, 133-139.
- Rowbotham, M.C., Goli, V., Kunz, N.R., e.a. (2004). Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain*, 110, 697-706.
- Sayar, K., Aksu, G., Ak, I., e.a. (2003). Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *The Annals of Pharmacotherapy*, 37, 1561-1565.
- Sindrup, S.H., Bach, F.W., Madsen, C., e.a. (2003). Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 60, 1284-1289.
- Sir, A., D'Souza, R.F., Uguz, S., e.a. (2005). Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1312-1320.
- Tasmuth, T., Härtel, B., & Kalso, E. (2002). Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *European Journal of Pain*, 6, 17-24.
- Wernicke, J.F., Pritchett, Y.L., D'Souza, D.N., e.a. (2006). A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*, 67, 1411-1420.
- Wernicke, J.F., Wang, F., Pritchett, Y.L., e.a. (2007). An open-label 52-week clinical extension comparing duloxetine with routine care in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine*, 8, 503-513.
- Yucel, A., Ozyalcin, S., Koknel Talu, G., e.a. (2005). The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study.

*European Journal of Pain*, 9, 407-416.

Ziegler, D., Pritchett, Y.L., Wang, F., e.a. (2007). Impact of disease characteristics on the efficacy of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Care*, 30, 664-669.

#### AUTEURS

\*Vanwege gelijke bijdrage aan dit artikel, delen de eerste twee auteurs het eerste-auteurschap.

H. VOSSSEN is als psycholoog en assistent-in-opleiding verbonden aan de Afdeling Psychiatrie en Medische Psychologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht.

D. MONSIEUR is arts in opleiding tot psychiater aan het UPC KU Leuven, Kortenberg.

J. VAN OS is als hoogleraar en psychiater verbonden aan de Afdeling Psychiatrie en Neuropsychologie, EURON,

Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht en aan de Division of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Londen.

C. LEUE is psychiater en verbonden aan de zorglijn psychische en somatische comorbiditeit van de RVE GGZ, Afdeling Psychiatrie en Medische Psychologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht.

Correspondentieadres: dr. C. Leue, Afdeling Psychiatrie en Medische Psychologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Postbus 616 (DRT 10), 6200 MD Maastricht.

E-mail: c.leue@pn.unimaas.nl,  
c.leue@mumc.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-03-2009.

#### SUMMARY

Serotonin-noradrenalin reuptake inhibitors in the treatment of non-malignant pain syndromes; a systematic review – H. Vossen, D. Monsieur, J. van Os, C. Leue –

**BACKGROUND** Chronic pain and depressive symptoms are often comorbid. Antidepressants seem to influence not only the symptoms of depression but also the perception of pain.

**AIM** To give a systematic overview of the efficacy and safety of serotonin-noradrenalin reuptake inhibitors (SNRI) in the treatment of chronic non-malignant pain syndromes.

**METHODS** We reviewed the literature by means of PubMed and PsycInfo using combinations of the words ‘pain’ ‘venlafaxine’ and ‘duloxetine’. We selected clinical studies that investigated the influence of SNRIs on pain perception.

**RESULTS** Fourteen articles met our selection criteria. Medical conditions involved were fibromyalgia, diabetic neuropathy and post mastectomy pain. Twelve studies demonstrated the efficacy and safety of venlafaxine and duloxetine in the treatment of non-malignant pain.

**CONCLUSION** The results revealed that SNRIs are effective in reducing pain particularly in the treatment of diabetic neuropathy. Results with regard to the other medical conditions are less clear. More research is needed to find out in which medical conditions SNRIs have a significant pain reducing effect and why this effect does not hold in the case of other medical conditions.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)11, 831-840]

**KEY WORDS** duloxetine, pain, venlafaxine