

De plaats van antidepressiva bij de behandeling van opvliegers bij patiënten met borstkanker in de voorgeschiedenis

M. BANNINK, A.R. VAN GOOL, M. BONTENBAL, C. SEYNAEVE

SAMENVATTING Opvliegers vormen een veelvoorkomende klacht bij vrouwen in en na de menopauze. Deze klachten kunnen worden veroorzaakt of verergerd door de behandeling van borstkanker. De meest effectieve behandeling voor deze klachten, hormonale therapie, is bij vrouwen met borstkanker gewoonlijk (relatief) gecontra-indiceerd. Een aantal antidepressiva kan de opvliegers in aantal en ernst doen verminderen. Het voorschrijven van die antidepressiva moet gebeuren door een arts die vertrouwd is met deze medicatie, en met goede registratie van de opvliegerfrequentie. Als voorbeeld wordt een patiënte beschreven die behandeld wordt met venlafaxine.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 3, 161-165]

TREFWOORDEN antidepressiva, borstkanker, opvliegers

De menopauze bij de vrouw wordt gekenmerkt door een drastische daling van de oestrogeenproductie. Daardoor worden veel vrouwen in en na de menopauze geconfronteerd met vasomotorische klachten, urogenitale problemen, stemmingswisselingen en vergrote kans op osteoporose en cardiale morbiditeit (Matthews 1992). Bij het natuurlijke optreden van de menopauze is dit een proces van jaren. Bij jonge vrouwen met borstkanker kan dit onder invloed van de behandeling plotseling optreden tijdens of na behandeling met chemotherapie en/of hormonale therapie (Barton e.a. 2002). Bij oudere, postmenopauzale vrouwen met borstkanker kunnen hun postmenopauzale klachten (weer) toenemen onder invloed van eventueel te geven hormonale therapie.

Als meest hinderlijke postmenopauzale klacht worden de opvliegers ervaren, waarbij de vrouw meerdere keren per dag wordt overvallen door een opstijgend gevoel van warmte in het bovenlichaam en door roodheid en transpiratie

(Barton e.a. 2001). Dit kan dusdanige vormen aannemen, dat de vrouw zich meerdere malen per dag moet verkleden en 's nachts haar beddengoed moet vervangen. Deze postmenopauzale klachten kunnen een duidelijk negatief effect hebben op de ervaren kwaliteit van leven en het gevoel van welbevinden van de vrouw.

De meest geëigende behandeling voor deze postmenopauzale klachten bestaat uit hormoonsubstitutie (Carranza-Lira & Cortés-Fuentes 2001). Bij borstkankerpatiënten is hormoonsubstitutie echter relatief gecontra-indiceerd in verband met mogelijke stimulering van de nog aanwezige kankercellen, zeker bij hormoongevoelige borstkanker (Barton e.a. 2002; Pritchard 2001). Van de niet-hormonale therapiemogelijkheden zijn clonidine, methyl dopa, vitamine E en veralipride onderzocht (Barton e.a. 1998; Carranza-Lira & Cortés-Fuentes 2001; David e.a. 1988; Goldberg e.a. 1994; Nesheim & Saetre 1981). Het effect is echter meestal beperkt. Recenter zijn diverse antidepressiva

siva onderzocht, waaronder venlafaxine, mirtazapine, paroxetine en fluoxetine (Loprinzi e.a. 2000; Loprinzi e.a. 2002; Stearns e.a. 2000; Waldinger e.a. 2000).

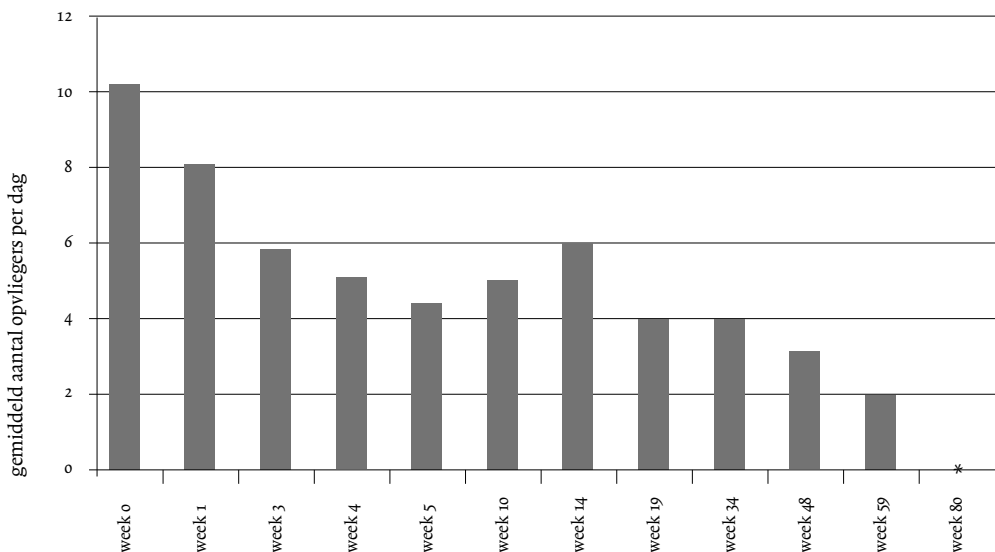
GEVALSBESCHRIJVING

Poliklinisch werd een 44-jarige patiënte doorverwezen naar het Erasmus MC Daniel den Hoed Oncologisch Centrum te Rotterdam in verband met opvliegers en met de vraag of zij voor behandeling met antidepressiva in aanmerking kwam. Patiënte had 11 jaar geleden een lumpectomie met okselkliertoilet ondergaan, gevolgd door nabestraling in verband met mammapcarcinoom. Drie jaar geleden bleek bij erfelijkheidsonderzoek dat patiënte een BRCA-1-genmutatie had (BRCA staat voor *B*Reast *C*ANcer). Hierop had zij beiderzijds mastectomie met directe reconstructie laten verrichten en ovariëctomie. Nadien werd patiënte gehinderd door opvliegers, slaapproblemen en was zij snel prikkelbaar. Patiënte had 8 tot 10 keer per dag een opvlieger, bestaande uit een warm opstijgend gevoel, waarbij zij rood werd en

het zweet haar uitbrak. Na 2 tot 3 minuten zakte dit gevoel weer af en verdween enkele minuten later. 's Nachts werd patiënte 2 (soms 3) keer wakker door een opvlieger en moest het beddengoed dan verschonen. Patiënte was er in eerste instantie van uitgegaan dat deze hinderlijke overgangsverschijnselen van tijdelijke aard zouden zijn en was teleurgesteld dat ze nu reeds 2 jaar aanhielden. Patiënte was door haar oncoloog voor deze klachten reeds behandeld met clonidine en had ook zelf enige tijd homeopatische middelen tegen overgangsverschijnselen gebruikt, maar na mogelijk aanvankelijk enige verbetering te hebben opgemerkt, leek het probleem na een half jaar weer toegenomen.

De psychiater besprak met patiënte dat de klachten mogelijk verminderd konden worden door haar in te stellen op venlafaxine. Patiënte moest de clonidine staken en een goede basisregistratie bij te houden door driemaal per dag op vaste tijden het aantal opvliegers van dat dagdeel te noteren en het aantal keren dat zij 's nachts wakker werd van een opvlieger. Ze voldeed niet aan de criteria voor een depressieve episode vol-

FIGUUR 1 Opvliegerfrequentie



* In week 80 was de opvliegerfrequentie 0

gens de DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*); de score van 31 op de Zung-zelfbeoordelingslijst was hiermee in overeenstemming. De psychiatrische voorgeschiedenis was blanco. Na een week basisregistratie met een gemiddeld aantal opvliegers van 10,2 per dag, startte zij met venlafaxine 75 mg XR. Figuur 1 geeft de afname van het (gemiddelde) aantal opvliegers per dag weer. Verder was de Zung-score 5 weken na het starten van venlafaxine gedaald tot 20, vooral door daling van de score op de items over slaapproblemen en dagschommeling. Patiënte was zeer tevreden met de halvering van het aantal opvliegers per dag. Zoals gezegd, zij sliep 's nachts beter en voelde zich mede daardoor meer uitgerust en opgewekter; de prikkelbaarheid was grotendeels verdwenen. De nog wel optredende opvliegers werden als minder heftig en vervelend ervaren. Patiënte bleef gedurende ongeveer 1 jaar het aantal opvliegers per dag registreren, aanvankelijk 1 dag van elke maand, later per 3 maanden tot op het laatst per halfjaar.

BESPREKING

Deze casus laat zien dat venlafaxine bij de behandeling van postmenopauzale klachten met opvliegers als voornaamste probleem succesvol kan zijn. De vraag is waarom venlafaxine als antidepressivum effectief is en of venlafaxine effectiever is dan andere antidepressiva. Zoals in de inleiding reeds is gesteld, zijn er ook publicaties bekend over paroxetine, mirtazapine en fluoxetine bij opvliegers (Stearns e.a. 2000; Waldinger e.a. 2000; Loprinzi e.a. 2002). In het Erasmus MC Daniel den Hoed Oncologisch Centrum te Rotterdam werd voor venlafaxine gekozen omdat eind 2000 het onderzoek van Loprinzi (2000) het enige dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoek met antidepressiva was, waarbij 75 mg venlafaxine bleek te resulteren in een reductie van 61% van de opvliegersscore (= aantal opvliegers \times de ernst van de opvliegers) over een periode van 4 weken. De publicatie van Waldinger e.a. (2000) met mirtazapine betreft 4

gevalsbeschrijvingen, terwijl het onderzoek van Stearns e.a. (2000) met paroxetine een open pilot study is. Het meest recente onderzoek van Loprinzi e.a. (2002) met fluoxetine was nog niet bekend ten tijde van de casus en betreft wel weer een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase-III-onderzoek. In dit onderzoek wordt bij het gebruik van fluoxetine een 50%-afname gezien van de opvliegersscore, zodat in afwachting van andere studieresultaten vooralsnog venlafaxine het antidepressivum lijkt met de beste onderbouwing en effect.

Waldinger e.a. (2000) suggereren dat de activiteit van het serotonerge systeem vermindert door de daling van oestrogeen na de menopauze, waarbij mogelijk specifiek de 5-hydroxytryptamine_{2A}-receptoren (5-HT_{2A}-receptoren) betrokken zijn bij de temperatuursregulatie van het lichaam. Blokkade van de 5-HT_{2A}-receptoren zou dan het optreden en de ernst van opvliegers verminderen. De meeste antidepressiva beïnvloeden verscheidene serotonerge en andere neurotransmitterreceptoren, zodat het effect van deze middelen mogelijk niet beperkt is door de blokkade van 5-HT_{2A}-receptoren alleen. Zo postuleren Kouriefs e.a. (2002) dat opvliegers ontstaan doordat bij het wegvallen van de negatieve feedback van de geslachtshormonen extra noradrenerge activiteit in de hypothalamus ontstaat. Deze verhoogde noradrenerge activiteit in de hypothalamus beïnvloedt de LHRH-neuronen (*luteinizing-hormone-releasing hormone*) in het naastgelegen thermoregulatiesysteem dusdanig, dat opvliegers ontstaan. Theoretisch gezien biedt het receptorbindingsprofiel van venlafaxine de mogelijkheid dat vermindering van het aantal opvliegers zowel via serotonerge, noradrenerge als dopaminerge heropnameremmende werking tot stand zou kunnen komen, maar dit blijft vooralsnog speculatief.

De behandeling van postmenopauzale klachten met antidepressiva als venlafaxine bij borstkankerpatiënten hoort bij voorkeur door een psychiater te geschieden, dan wel door een andere specialist met ervaring in de mogelijkheden en

beperkingen van de gebruikte antidepressiva, waarbij een goede registratie van de optredende klachten de basis is van de evaluatie van de behandeling. De follow-up van patiënten kan goed gedaan worden door een verpleegkundig specialist ingevoerd in deze problematiek. Dit kan gebeuren door een mamma-care verpleegkundige, een oncologisch verpleegkundige of een consultatief psychiatrisch verpleegkundige. Bij sommige patiënten is verwijzing naar een psychiater en de mogelijke behandeling met antidepressiva een drempel die zij niet makkelijk nemen. Goede uitleg en voorlichting door de verwijzende specialist is veelal afdoende om een patiënt deze drempel over te helpen. Voorts kan men zich afvragen of het probleem van de opvliegers wel zo ernstig is, indien een patiënte zich per se niet wil laten doorverwijzen.

Een basisregistratie van het aantal opvliegers per dag is van belang om de uitgangssituatie goed vast te leggen, te bezien of de klachten dusdanig ernstig zijn dat medicamenteuze maatregelen gerechtvaardigd zijn in zowel de optiek van de behandelaar als de patiënte, en om de interventie afdoende te kunnen evalueren. Bij goede basisregistratie blijkt soms dat de frequentie van de opvliegers dusdanig laag is, dat patiënte en arts van verdere interventie afzien. Ook blijken soms klachten die als postmenopauzaal worden gepresenteerd, eerder op angstequivalenten te berusten. Dit speelde overigens niet mee bij de patiënte van de beschreven casus. Verder moet men beoordelen of een stemmingsstoornis aanwezig is. Inventarisatie van mogelijke eerdere behandelingen met antidepressiva en de reactie van de patiënt op deze behandeling is van belang, naast het uitsluiten van een bipolaire stemmingsstoornis, waarbij het gebruik van antidepressiva zonder stemmingsstabilisator het risico oplevert van het induceren van een manie.

De bijwerkingen van venlafaxine bij deze dosis en deze indicatie waren droge mond, verminderde eetlust, (tijdelijke) misselijkheid en obstipatie (Loprinzi e.a. 2000). Deze bijwerkingen werden goed verdragen door deze patiënten-

groep. Bij hogere doseringen venlafaxine werden meer bijwerkingen geconstateerd en géén verdere toename van het effect van venlafaxine op de verbetering van de opvliegersscore.

CONCLUSIE

Antidepressiva lijken een belangrijke verbetering te kunnen geven bij hinderlijke opvliegers in de overgang bij vrouwen met borstkanker, waarbij hormonale behandeling (relatief) is gecontra-indiceerd. Van de onderzochte antidepressiva is de effectiviteit van venlafaxine voor deze indicatie tot nu toe het beste onderzocht. Deze casus laat zien dat venlafaxine, als gekozen antidepressivum, ook op langere termijn effectief kan zijn.

LITERATUUR

- Barton, D.L., Loprinzi, C., & Gostout, B. (2002). Current management of menopausal symptoms in cancer patients. *Oncology (Huntington, NY)*, 16, 67-72.
- Barton, D.L., Loprinzi, C.L., Quella, S.K., e.a. (1998). Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 16, 495-500.
- Barton, D., Loprinzi, C., & Wahner-Roedler, D. (2001). Hot flashes: aetiology and management. *Drugs & Aging*, 18, 597-606.
- Carranza-Lira, S., & Cortés-Fuentes, E. (2001). Modification of vasomotor symptoms after various treatment modalities in the postmenopause. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 73, 169-171.
- David, A., Don, R., Tajchner, G., e.a. (1988). Veralipride: alternative antidopaminergic treatment for menopausal symptoms. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 158, 1107-1115.
- Goldberg, R.M., Loprinzi, C.L., O'Fallon, J.R., e.a. (1994). Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *Journal of Clinical Oncology*, 12, 155-158.
- Kouriefs, C., Georgiou, M., & Ravi, R. (2002). Hot flushes and prostate cancer: pathogenesis and treatment. *British Journal of Urology*, 89, 379-383.
- Loprinzi, C.L., Kugler, J.W., Sloan, J.A., e.a. (2000). Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 356, 2059-2063.
- Loprinzi, C.L., Sloan, J.A., Perez, E.A., e.a. (2002). Phase III evaluation

of fluoxetine for treatment of hot flashes. *Journal of Clinical Oncology*, 20, 1578-1583.

Matthews, K.A. (1992). Myths and realities of the menopause. *Psychosomatic Medicine*, 54, 1-9.

Nesheim, B.I., & Saetre, T. (1981). Reduction of menopausal hot flashes by methyl dopa. A double blind crossover trial. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 20, 413-416.

Pritchard, K.I. (2001). Hormone replacement in women with a history of breast cancer. *The Oncologist*, 6, 353-362.

Stearns, V., Isaacs, C., Rowland, J., e.a. (2000). A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Annals of Oncology*, 11, 17-22.

Waldinger, M.D., Berendsen, H.H., & Schweitzer, D.H. (2000). Treatment of hot flashes with mirtazapine: four case reports. *Maturitas*, 36, 165-168.

M. BONTENBAL is internist-oncoloog in het Erasmus MC Daniel den Hoed Oncologisch Centrum te Rotterdam.

C. SEYNAEVE is internist-oncoloog in het Erasmus MC Daniel den Hoed Oncologisch Centrum te Rotterdam.

Correspondentieadres: M. Bannink, Erasmus MC Daniel den Hoed Oncologisch Centrum, Postbus 5201, 3008 AE Rotterdam. Telefoon: (010) 4391752.

E-mail: m.bannink@erasmusmc.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 24-9-2002.

AUTEURS

M. BANNINK, psychiater, is hoofd van de afdeling psychosociale oncologie van het Erasmus MC Daniel den Hoed Oncologisch Centrum te Rotterdam.

A.R. VAN GOOL is als psychiater verbonden aan het Erasmus MC Daniel den Hoed Oncologisch Centrum te Rotterdam.

SUMMARY

The use of antidepressants for hot flashes in women with a history of breast cancer. A case study – M. Bannink, A.R. van Gool, M. Bontenbal, C. Seynaeve –
Hot flashes are common peri- or post-menopausal symptoms for women. These symptoms may be caused or worsened by the systemic treatment administered in breast cancer patients. The most effective treatment for these symptoms, hormonal therapy, is (relatively) contra-indicated for (ex-)breast cancer patients. Antidepressants may lower the frequency and severity of the hot flashes. Antidepressants should be prescribed by a physician experienced in the use of this drug, while the frequency of the hot flashes should be registered adequately.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 3, 161-165]

KEY WORDS antidepressants, breast cancer, hot flashes