

# Antidepressiva nuttig om pijn te behandelen?

## Referentie

Ferreira GE, Abdel-Shaheed C, Underwood M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of antidepressants for pain in adults: overview of systematic reviews. *BMJ* 2023;380:e072415. DOI: 10.1136/bmj-2022-072415

## Duiding

Pauline Stas, klinisch psycholoog, wetenschappelijk medewerker Vlaams Expertisecentrum Suïcidepreventie  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is het effect van antidepressiva in vergelijking met placebo voor de behandeling van pijn bij volwassenen?

## Achtergrond

Het effect van antidepressiva voor de behandeling van verschillende vormen van pijn kwam reeds meermaals aan bod in Minerva. In een recente duiding (2021) bespraken we de resultaten van een systematische review en meta-analyse van goede methodologische kwaliteit die aantoonde dat serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) de pijn verlichten en het functioneren verbeteren bij rugpijn en knieartrose (1,2). De bewijskracht hiervoor was echter matig tot laag. Ook voor SNRI's en tricyclische antidepressiva (TCA's) kon een klinisch significant gunstig effect op ischiaspijn aangetoond worden, maar ook hier was de bewijskracht laag tot zeer laag (1,2). Een andere meta-analyse kon geen voordeel aantonen van antidepressiva bij volwassenen met (in hoofdzaak) chronische niet-specifieke (zonder vastgestelde oorzaak) lagerugpijn (3,4). Voor de behandeling van neuropathische pijn was er slechts evidentie van lage kwaliteit dat amitriptyline beter is dan placebo (5,6). Als profylactische behandeling van migraine en spanningshoofdpijn bleken TCA's werkzamer te zijn dan placebo en dan SSRI's (zeer zwak niveau van bewijskracht). Voor de vergelijking met andere behandelingen en met niet-medicamenteuze behandelingen waren er echter onvoldoende gegevens om conclusies te kunnen trekken (7,8). Ook voor de behandeling van prikkelbaredarmsyndroom werd een effect van antidepressiva aangetoond (9-12). Amitriptyline en duloxetine bleken ten slotte effectief te zijn voor de behandeling van fibromyalgie (13-18). Een uitgebreid overzicht van effectiviteit en veiligheid van antidepressiva voor verschillende pijnandoeningen lijkt dus zinvol (19).

## Samenvatting

### Methodologie

Umbrella systematische review.

### Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Embase, PsycINFO, Cochrane Database of Systematic reviews, tot 20 februari 2022
- geen grijze literatuur.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: systematische reviews met/zonder meta-analyse, gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften, die de werkzaamheid van eender welk antidepressivum vergeleken met placebo voor de behandeling van eender welke vorm van pijn bij volwassenen
- exclusiecriteria: systematische reviews die kinderen en/of jongeren includeerden of die niet rapporteerden over pijn of veiligheid; geen Engelse vertaling van de publicatie beschikbaar; netwerk meta-analyses zonder directe vergelijkingen tussen antidepressiva en placebo
- wanneer meerdere reviews over hetzelfde onderwerp beschikbaar waren, selecteerde men de review met de meeste studies die relevant waren voor de vergelijking tussen antidepressiva en placebo; wanneer zowel een Cochrane als een niet-Cochrane review met dezelfde studies gepubliceerd was, ging de voorkeur uit naar de Cochrane review

- uiteindelijke selectie van 26 systematische reviews gepubliceerd tussen 2012 en 2022 met inclusie van 156 unieke studies en >25 000 deelnemers, met 42 afzonderlijke vergelijkingen tussen 8 klassen van antidepressiva en placebo voor 22 verschillende aandoeningen die met pijn gepaard gaan.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in pijn tussen beide groepen, gemeten met eender welk instrument, geconverteerd naar een gemiddeld verschil met 95% BI op een schaal van 0 (geen pijn) tot 100 (ergste pijn) voor continue uitkomsten en naar een risk ratio met 95% BI voor dichotome uitkomsten; voor ruim de helft van de studies met meerdere meetmomenten koos men de meting die in tijd het dichtst bij het einde van de behandeling plaatsvond; voor hoofdpijn (migraine, spanningshoofdpijn) extraheerde men de frequentie van aanvallen
- secundaire uitkomstmaten: veiligheid: ongewenste effecten en studie-uitval door ongewenste effecten, uitgedrukt in risk ratio's
- **random effects model**
- classificatie van de vergelijkingen tussen een antidepressivum en placebo als werkzaam (statistisch significant voordeel voor het antidepressivum en minstens lage zekerheid van bewijs), niet werkzaam (geen statistisch significant verschil tussen het antidepressivum en placebo en minstens lage zekerheid van bewijs) en niet conclusief (zeer lage zekerheid van bewijs of steunend op slechts één kleine studie met <100 proefpersonen per arm)
- sensitiviteitsanalyse: beschrijving van de geïnccludeerde studies en de effectgroottes van systematische reviews die waren uitgesloten omwille van overlap en binnen de 5 jaar voor/na de geïnccludeerde review gepubliceerd waren; herberekening van de gemiddelde verschillen of risk ratio's na exclusie van studies die in meerdere van de geïnccludeerde reviews voorkwamen.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
  - in 11 vergelijkingen met placebo waren antidepressiva werkzaam (*zie tabel 1*):
    - selectieve serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) waren werkzaam voor rugpijn, postoperatieve pijn, fibromyalgie en neuropathische pijn (matige zekerheid van bewijs)
    - SNRI's waren werkzaam voor aromatase-inhibitoren gerelateerde pijn bij borstkanker, comorbide chronische pijn bij depressie en knieartrose (lage zekerheid van bewijs)
    - selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI) waren werkzaam voor comorbide chronische pijn bij depressie (lage zekerheid van bewijs) en tricyclische antidepressiva (TCA) waren werkzaam bij prikkelbaredarmsyndroom, neuropathische pijn en chronische spanningshoofdpijn (lage zekerheid van bewijs)
  - in 5 vergelijkingen met placebo waren antidepressiva niet werkzaam:
    - SSRI's waren niet werkzaam voor rugpijn, fibromyalgie, functionele dyspepsie en niet-cardiale pijn op de borst (lage zekerheid van bewijs)
    - TCA's waren niet werkzaam voor functionele dyspepsie (matige zekerheid van bewijs)
  - 26 vergelijkingen waren niet conclusief voor de werkzaamheid van antidepressiva
- secundaire uitkomstmaten:
  - de meeste gegevens over veiligheid en tolerantie waren onnauwkeurig
  - een verhoogd risico van ongewenste effecten werd gevonden voor SNRI's, TCA's en noradrenaline-en dopamine-heropnameremmers (NDRI's) (*zie tabel 2*)
  - minder studie-uitval door ongewenste effecten met SNRI's, SSRI's, TCA's en tetracyclische/atypische antidepressiva (*zie tabel 3*).

Tabel 1. Gemiddeld verschil (MD) of Risk ratio (RR) (met 95% BI) (met zekerheid van bewijs) tussen antidepressiva en placebo voor verschillende pijnandoeningen.

Antidepressivum	Pijnaandoening	Gemiddeld verschil (MD)/risk ratio (RR) en 95% betrouwbaarheidsinterval (BI)	Zekerheid van bewijs
SNRI	rugpijn	MD -5,3 (-7,3 tot -3,3)	matig
SNRI	postoperatieve pijn	MD -7,3 (-12,9 tot -1,7)	matig
SNRI	fibromyalgie	RR 1,4 (1,3-1,6)	matig
SNRI	neuropathische pijn	MD -6,8 (-8,7 tot -4,8)	matig
SNRI	aromatase-inhibitoren gerelateerde pijn bij borstkanker	MD -6,3 (-9,7 tot -2,9)	laag
SNRI	comorbide chronische pijn bij depressie	MD -6,4 (-7,7 tot -5,1)	laag
SNRI	knieartrose	MD -9,6 (-12,3 tot -6,9)	laag
SSRI	comorbide chronische pijn bij depressie	MD -5,9 (-10,1 tot -1,7)	laag
TCA	prikkelbaredarmsyndroom	RR 0,6 (0,4 tot 0,8)	laag
TCA	neuropathische pijn	RR 3,4 (2,1 tot 5,5)	laag
TCA	chronische spanningshoofdpijn	MD -4,8 (-6,6 tot -3)	laag

Tabel 2. Risk ratio (RR) (met 95% BI) in voorkomen van ongewenste effecten tussen antidepressiva en placebo voor verschillende pijnandoeningen met aantal studies (aantal deelnemers).

Antidepressivum/pijnaandoening	Ongewenst effect	RR (95% BI)	Aantal studies (totaal aantal deelnemers)
<b>SNRI</b>			
Aromataseremmertherapie veroorzaakte pijn bij borstkanker	elk ongewenst effect	1,58 (1,3-1,9)	1 (279)
Rugpijn, ischias en knie artrose	elk ongewenst effect	1,23 (1,16-1,30)	13 (3447)
<b>TCA</b>			
Functionele dyspepsie	elk ongewenst effect	1,65 (1,11-2,45)	2 (232)
Prikkelbare darm syndroom	elk ongewenst effect	1,59 (1,23-2,06)	6 (388)
Acute orale mucositis	prikkend of brandend gevoel slaperigheid	5,6 (2,9-8,3) 1,7 (-1,2-4,6)	1 (127)
Vulvodynie	droge mond opvliegers duizeligheid pijn tachycardie (+100 bpm) leverenzymen hypertensie	2,89 (1,11-7,58) 4,08 (1,20-13,85) 3,06 (1,04-9,04) 0,40 (0,15-1,03) 8,91 (1,15-68,87) 3,33 (0,14-80,11) 3,33 (0,14-80,11)	1 (112)
Spanningshoofdpijn	buikpijn wazig zicht duizeligheid slaperigheid droge mond misselijkheid/braken verstoorde slaap diaforese gewichtstoename	1,4 (0,84-2,4) 1,04 (0,56-1,9) 1,1 (0,71-1,7) 1,9 (1,2-2,9) 2,3 (1,6-3,3) 0,73 (0,25-2,2) 0,6 (0,34-1,1) 1,1 (0,39-3,1) 1,5 (0,63-3,4)	5 (415) 3 (366) 6 (366) 6 (578) 3 (203) 7 (564) 2 (221) 2 (193) 3 (268)
<b>NDRI</b>			
Rugpijn	elk ongewenst effect	2,80 (1,30-6,02)	1 (99)

Tabel 3. Risk ratio (RR) (met 95% BI) in studie-uitval door ongewenste effecten tussen antidepressiva en placebo voor verschillende pijnandoeningen met aantal studies (aantal deelnemers).

Antidepressivum/Pijnandoening	Risk ratio (95% BI)	Aantal studies (totaal aantal deelnemers)
<b>SNRI</b>		
Functionele dyspepsie	4,25 (1,50-12,07)	1 (160)
Neuropathische pijn	2,66 (1,98-3,57)	13 (2 743)
Fibromyalgie	1,94 (1,60-2,35)	15 (7 029)
Rugpijn, ischias en artrose	2,16 (1,71-2,73)	12 (3 638)
<b>SSRI</b>		
Functionele dyspepsie	1,94 (1,03-3,67)	2 (388)
<b>TCA</b>		
Neuropathische pijn	2,69 (1,57-4,61)	13 (931)
<b>Tertacyclische/atypische antidepressiva</b>		
Spanningshoofdpijn	4 (1,5-10,9)	1 (76)

### Besluit van de auteurs

In deze review van systematische reviews werd bewijs gevonden voor de werkzaamheid van antidepressiva in 11 van de 42 vergelijkingen, waarvan er 7 de werkzaamheid van SNRI's onderzochten. Voor de andere 31 vergelijkingen waren antidepressiva niet werkzaam of was de evidentie niet conclusief. De resultaten suggereren dat bij het voorschrijven van antidepressiva voor pijn een meer genuanceerde aanpak nodig is.

### Financiering van de studie

De studie kreeg geen specifieke subsidie. Drie auteurs (GEF, JZ, CM), waaronder de twee onafhankelijke reviewers, werden gefinancierd door beurzen van de National Health and Medical Research Council (NHMRC) en één van die auteurs (CM) werd eveneens gefinancierd door subsidies van de Centre for Research Excellence. Nog een auteur (NBF) rapporteerde financiering van de Lundbeck Foundation.

### Belangenconflicten van de auteurs

Auteurs rapporteerden geen steun van een organisatie voor dit artikel. Ze rapporteerden wel een aantal samenwerkingen in het verleden die mogelijk relevant zijn om te vermelden, waaronder financiering van en consulting voor farmaceutische bedrijven zoals GlaxoSmithKline, Almirall, NeuroPN, Vertex, Novartis, Pharma, Nanobiotix.

## Bespreking

### Beoordeling van de methodologie

Zoals in een methodologisch artikel van Minerva besproken moet ook een umbrella review aan de methodologische eisen voor een systematische review voldoen (20). Het protocol voor de studie werd op voorhand geregistreerd en volgens PRIOR opgesteld. De auteurs zijn transparant over twee afwijkingen van het protocol. Ten eerste werden invaliditeit en ernstige ongewenste effecten van het oorspronkelijke protocol niet als secundaire uitkomstmaat in de studie onderzocht. Dat komt omdat er een gebrek was aan data omtrent invaliditeit en omdat de power om ernstige ongewenste effecten te detecteren in de afzonderlijke studies onvoldoende was. Nochtans zou deze informatie bij de onderzoeksvraag gepast hebben. Toekomstig onderzoek met meer aandacht voor deze uitkomstmaten is dan ook aangewezen. Ten tweede werd de uitkomstmeting voor pijn aangepast. In het protocol staat als eindpunt voor pijn 3-12 maanden en dichtst bij 6 maanden, maar de meeste reviews hadden slechts één meting op het einde van de behandeling (meestal na 6-12 weken). Voor de uniformiteit werd voor alle studies gekozen om de meting die in tijd het dichtst bij het einde van de behandeling plaatsvond als eindpunt te nemen. De uitkomstmaat (pijn) werd duidelijk en uniform gedefinieerd voor verschillende type metingen over alle reviews heen. De resultaten worden op een transparante

wijze weergegeven. Er waren twee onafhankelijke reviewers die instonden voor de studie-selectie, data-extractie en beoordeling van methodologische kwaliteit. Tegenstrijdigheden loste men op via consensus met een andere onderzoeker. De kwaliteit van de reviews werd beoordeeld met de AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)-2 tool. Hieruit bleek dat 12 reviews een zeer lage, 5 een lage en 9 een hoge methodologische kwaliteit hadden. Ook het risico van bias van de originele studies werd beoordeeld (indien nog niet beoordeeld in de oorspronkelijke review) met de Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias. Het risico van bias was voor de meeste studies op verschillende domeinen onduidelijk. Voor de evaluatie van de kwaliteit van het bewijs gebruikte men de GRADE-criteria. Hierbij werd voor 8 vergelijkingen de evidentie als zeer laag beoordeeld, 28 als laag en 6 als matig. Er werd geen publicatiebias opgespoord aangezien er voor slechts 5 van de 42 vergelijkingen 10 of meer studies beschikbaar waren. De uitgevoerde sensitiviteitsanalyse leverde vergelijkbare effectgroottes op voor de niet-geïnccludeerde reviews. De meerwaarde van deze analyse is echter onduidelijk. De 2<sup>de</sup> sensitiviteitsanalyse, namelijk de herberekening van effecten na exclusie van overlappende originele studies uit de geïnccludeerde reviews, wordt niet verder besproken in het artikel, terwijl deze ons net belangrijker lijkt.

### **Beoordeling van de resultaten**

Wegens de heterogeniteit van pijnandoeningen hebben de auteurs er bewust voor gekozen om geen drempel voor klinische relevantie te bepalen. Dit maakt de klinische interpretatie van de resultaten moeilijk. Men kan zich dan ook afvragen of het dan wel relevant was om een overzicht van reviews uit te voeren die alle pijnandoeningen op een hoopje gooit.

De resultaten over pijnreductie van comorbide pijn bij depressie dienen voorzichtig geïnterpreteerd te worden want bij 9 van de 14 geïnccludeerde studies in de review was pijn geen inclusiecriteria. Bovendien worden antidepressiva in het kader van pijnandoeningen niet altijd voorgeschreven in functie van pijn, maar ook om andere redenen zoals postprandiale (na de maaltijd) volheid, vermoeidheid of slaapproblemen. De klinische relevantie van pijn als primaire uitkomstmaat kan dus voor heel wat aandoeningen in vraag gesteld worden. Voor geen enkele vergelijking is de sterkte van het bewijs hoog. Er werd wel matige zekerheid van bewijs gevonden voor het gebruik van SNRI's bij een aantal pijnandoeningen. Merk wel op dat in 45% van de reviews (68% bestudeerde een SNRI) de auteurs banden hadden met de farmaceutische industrie. De bevindingen van de huidige umbrella review komen in grote lijnen overeen met verschillende richtlijnen (21,23), met uitzondering voor wat betreft het niet conclusieve nut van TCA's bij fibromyalgie en chronische lagerugpijn. Ook werd in de huidige studie evidentie gevonden voor de werkzaamheid van SNRI's bij postoperatieve pijn, pijn ten gevolge van aromatase-inhibitoren bij borstkanker en depressie met comorbide chronische pijn, alsook voor de werkzaamheid van TCA's bij prikkelbare darm syndroom en chronische spanningshoofdpijn. Deze zaken worden niet specifiek vernoemd in de huidige richtlijnen. Voor de resultaten die er op wijzen dat antidepressiva niet werkzaam zouden zijn, zien we kleine verschillen met relatief grote betrouwbaarheidsintervallen. Verder onderzoek van hogere methodologische kwaliteit in grotere representatieve steekproeven is hier dan ook vereist om sterkere conclusies te kunnen trekken.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Bij het bepalen van de gepaste medicamenteuze behandeling voor chronische pijn, wordt vaak de pijnladder van de WHO gebruikt (21,22). Hierbij wordt het belang van nauwkeurige diagnostiek en assessment en dus persoonsgerichte zorg benadrukt. Medicamenteus worden paracetamol en NSAID's als voornaamste behandeloptie aangeraden bij patiënten met artrose (GRADE 2B), chronische lagerugpijn (GRADE 2B), chronische musculoskeletale pijn (GRADE 1A) (23). Antidepressiva (SNRI en TCA) worden als bijkomende medicatie vernoemd, maar niet als primaire behandeling. Voor specifieke pijnsyndromen worden antidepressiva in verschillende richtlijnen toch als eerstelijnsbehandeling beschreven. TCA's (amitriptyline) worden aanbevolen voor neuropathische pijn en fibromyalgie (GRADE 1A), SNRI's (duloxetine) voor diabetische neuropathie en in mindere mate fibromyalgie of artrose (GRADE 1A, 1++) (21,23). TCA's worden best niet gebruikt bij chronische lage rugpijn (1++) (20). SSRI's (fluoxetine) dienen overwogen te worden bij fibromyalgie (1++) (21). Bij het behandelen van chronische pijn, is het aangewezen om

multidisciplinair te werk te gaan (23). Fysieke activiteit en oefentherapie zijn aanbevolen bij patiënten met chronische pijn (GRADE 2B). Ook andere niet-medicamenteuze aanpakken, zoals het geven van educatie (GRADE 2C), cognitieve gedragstherapie (GRADE 2C), acupunctuur (GRADE 2B) moeten overwogen worden.

## **Besluit van Minerva**

Deze umbrella review van goede methodologische kwaliteit toont aan dat het gebruik van antidepressiva niet eenduidig kan worden aanbevolen voor de behandeling van pijn. Er was matige zekerheid van bewijs dat selectieve serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) werkzaam zijn voor rugpijn, postoperatieve pijn, fibromyalgie en neuropathische pijn. Voor andere moleculen en pijnsyndromen steunde de werkzaamheid of niet-werkzaamheid op bewijs van lage zekerheid. Voor de meeste vergelijkingen waren de resultaten echter niet-conclusief. Een terughoudende aanpak bij het voorschrijven van antidepressiva bij pijnandoeningen is dus zeker aanbevolen.

**Referenties** zie website