

Op mindfulness gebaseerde stressreductie als behandeling voor migraine?

Referentie

Wells RE, O'Connell N, Pierce CR, et al. Effectiveness of mindfulness meditation vs headache education for adults with migraine: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:317-28. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.7090

Duiding

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

Klinische vraag

Is op mindfulness gebaseerde stressreductie werkzamer dan hoofdpijneducatie voor de behandeling van migraine bij volwassenen?

Achtergrond

Migraine treft wereldwijd 14-15% van de bevolking en betekent een aanzienlijke gezondheidslast (1-3). In 2012 bespraken we een RCT omtrent de effectiviteit van gedragstherapie bij frequente migraineaanvallen. Uit de resultaten bleek dat gedragstherapie in combinatie met een bèta-blokker het aantal migraineaanvallen meer deed dalen dan placebo, een bèta-blokker in monotherapie of alleen gedragstherapie (4,5). Het belang van een multidisciplinaire aanpak werd hiermee geïllustreerd. Op mindfulness gebaseerde stressreductie combineert technieken uit mindfulnessmeditatie en yoga. De focus ligt hierbij op bewuster door het leven gaan en zintuiglijke sensaties opmerken zonder hier een oordeel over te vellen (6). Aangezien stress de meest voorkomende trigger is voor migraine, kan op mindfulness gebaseerde stressreductie voor deze aandoening een interessante behandeling zijn (7). Op mindfulness gebaseerde stressreductie werd voor verschillende chronische pijnandoeningen gelinkt aan verbeteringen op vlak van pijn, levenskwaliteit en mentaal welbevinden (8-11). Ook in een eerdere duiding van Minerva kwam mindfulnessmeditatie aan bod in het kader van chronische pijn (12,13). In de besproken open-label RCT zag men met mindfulnessmeditatie net na de behandeling geen, maar 6 maanden na het stoppen van de behandeling wel, een sterkere afname van pijn en invloed van pijn op het functioneren in vergelijking met pijneducatie.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassenen (≥ 18 jaar) met een diagnose van migraine (op basis van de International Classification of Headache Disorders (ICHD)-2 criteria) sinds ≥ 1 jaar, die 4 tot 20 migrainedagen per maand hebben en kunnen deelnemen aan 8 wekelijkse live sessies
- exclusiecriteria: reeds regelmatige deelname aan mind-bodyoefeningen (mindfulness, yoga en dergelijke), instabiele medische/psychiatrische toestand, ernstige klinische depressie (PHQ-9 > 20), niet-migrainegerelateerde chronische hoofdpijn, hoofdpijn door overmatig gebruik van pijnmedicatie, huidige of geplande zwangerschap, nieuwe medicatie voor migraine opgestart binnen de 4 weken, niet in staat om gedurende de duur van de studie volgens een vast schema medicatie in te nemen, niet voltooiën van hoofdpijndagboek bij begin van de studie, afwezigheid van pijninschatting voor schadelijke stimuli (49°C)
- uiteindelijk includeerde men 89 Amerikaanse deelnemers, in hoofdzaak vrouwen (92%), met een gemiddelde leeftijd van 43,9 jaar (SD 13); gemiddeld was er een voorgeschiedenis van 24 jaar (SD 13 en 14) met migraine en waren er gemiddeld 7,3 (SD 2,7) migrainedagen/maand; 40% van de deelnemers uit de interventiegroep en 71% uit de controlegroep kreeg een profylactische behandeling, waarbij respectievelijk 24% en 50% dagelijks profylactische medicatie innam; 91% in de interventiegroep en 82% in de controlegroep gebruikte acute medicatie.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee groepen die elk 8 wekelijkse live sessies van 2 uur kregen (14):

- interventiegroep (n=45): kreeg op mindfulness gebaseerde stressreductie, bestaande uit een combinatie van mindfulness en yogatechnieken; hierbij wordt aangeleerd om bewust te zijn in het hier en nu, en zintuiglijke waarnemingen zonder oordeel te benaderen; dit bereikte men aan de hand van discussies (voorbeeld over verschillende aspecten van stress, bewustzijn, aanpassen, ...), oefeningen (voorbeeld body scan, ademhalingsoefeningen, specifieke meditaties, yoga oefeningen,...) en gesprekken (voorbeeld over loslaten, vertrouwen, aanvaarding, communicatiestijlen,...); participanten kregen ook audio-fragmenten (begeleide meditatie) en werden aangemoedigd om minstens 5 dagen per week een halfuur te oefenen; daarnaast werd gestimuleerd om de geleerde technieken in het dagelijkse leven toe te passen
- controlegroep (n=44): kreeg informatieve lessen met ruimte voor vragen en discussie over hoofdpijn (types, prevalentie, symptomen), pathofysiologie, triggers, stress en mogelijke behandelingen, secundaire hoofdpijn, overmatig medicatiegebruik, impact van levensstijl en hormonen, en impact op mentaal welzijn en relaties
- deelnemers uit beide groepen mochten acute en onderhoudsmedicatie op een stabiele manier verderzetten tijdens de duur van de studie
- follow-up gebeurde via een dagelijks online hoofdpijndagboek (registratie van aanwezigheid, duur, intensiteit, onaangenaamheid, symptomen en medicatiegebruik).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in aantal migrainedagen/maand; migrainedagen werden gedefinieerd als aantal dagen met matige tot ernstige hoofdpijn (6-10 op een VAS-schaal van 0 tot 10) gedurende >4u of behandeld met acute medicatie
- secundaire uitkomstmaten: hoofdpijnfrequentie, -duur, -intensiteit en onaangenaamheid (via hoofdpijndagboek); hoofdpijn gerelateerde invaliditeit, levenskwaliteit, zelfredzaamheid, catastroferen van pijn, depressie, angst, mindful zijn (via gevalideerde online zelfrapportagevragenlijsten bij de start, na 12, 24 en 36 weken; experimenteel geïnduceerde pijnintensiteit (affectieve pijn) en onaangenaamheid (zintuiglijke pijn) (gemeten aan de hand van Kwantitatief Sensorisch Testen (QST)*)
- therapeutische relatie, therapietrouw en -tevredenheid
- ongewenste effecten, bevestigd en bijgehouden bij elk bezoek (op 12, 24 en 36 weken)
- multivariaat lineair mixed model
- aangepaste (minstens 1 les en minstens 1 hoofdpijndagboek ingevuld) intention-to-treat-analyse met multiple imputatie voor ontbrekende gegevens
- sensitiviteitsanalyses: 1) assumptie dat er tijdens dagen met ontbrekend hoofdpijndagboek geen hoofdpijn was; 2) alleen gebruik van volledige gegevens (zonder imputatie) om de gemiddelde hoofdpijnfrequentie te berekenen; 3) aangepast model voor gebruik van profylactische behandeling.

* Hierbij worden koude- en warmteprikkels toegediend (<50°C) die op een VAS-schaal worden gescoord door deelnemers als 'geen pijngevoel' tot 'meest intense pijn denkbaar' en 'totaal niet onaangenaam' tot 'meest onaangenaam denkbaar'.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: geen significant verschil tussen beide groepen (p=0,50) na 12 weken (interventiegroep -1,6 migrainedagen per maand met 95% BI van -0,7 tot -2,5 versus controlegroep -2,0 migrainedagen per maand met 95% BI van -1,1 tot -2,9) en evenmin na 24 en 36 weken
- secundaire uitkomstmaten:

- statistisch significante verbetering in de interventiegroep versus de controlegroep voor invaliditeit (gemiddeld verschil van 5,92 met 95% BI van 2,8 tot 9,0; $p < 0,001$), levenskwaliteit (gemiddeld verschil van 5,1 met 95% BI van 1,2 tot 8,9; $p = 0,01$), zelfredzaamheid (gemiddeld verschil van 8,2 met 95% BI van 0,3 tot 16,1; $p = 0,04$), catastroferen van pijn (gemiddeld verschil van 5,8 met 95% BI van 2,9 tot 8,8; $p < 0,001$), depressieve symptomen (gemiddeld verschil van 1,6 met 95% BI van 0,4 tot 2,7; $p = 0,008$)
- statistisch significante daling van experimenteel geïnduceerde pijnintensiteit in de interventiegroep versus de controlegroep (daling van 36,3% met 95% BI van 12,3% tot 60,3% versus stijging van 13,5% met 95% BI van -9,9% tot 36,8%; $p = 0,004$), alsook van onaangenaamheid (daling van 30,4% met 95% BI van 9,9% tot 49,4% versus stijging van 11,2% met 95% BI van -8,9% tot 31,2%; $p = 0,005$) op 36 weken
- geen significante verschillen tussen beide groepen voor hoofdpijnfrequentie, hoofdpijnduur, intensiteit of onaangenaamheid
- geen significante verschillen tussen beide groepen voor angst of mindful zijn
- therapeutische relatie, therapietrouw en -tevredenheid:
 - deelnemers hadden gemiddeld 7/8 lessen bijgewoond in beide groepen (interventiegroep 84% minstens 5/8, controlegroep 82% minstens 5/8)
 - geen significant verschil in therapeutische relatie tussen beide groepen
 - hogere programma tevredenheid in interventie- versus controlegroep (28,4 (SD 3,3) versus 25,1 (SD 5,1), $p = 0,001$).

Besluit van de auteurs

Op mindfulness gebaseerde stressreductie deed het aantal migrainedagen per maand niet meer dalen dan hoofdpijneducatie. In beide groepen zag men een vergelijkbare daling. Op mindfulness gebaseerde stressreductie verbeterde echter wel invaliditeit, levenskwaliteit, zelfredzaamheid, catastroferen van pijn en depressieve symptomen tot 36 weken follow-up. De verminderde experimenteel geïnduceerde pijn bij op mindfulness gebaseerde stressreductie duidt mogelijk op een verschuiving in pijnbeoordeling. Concluderend kan op mindfulness gebaseerde stressreductie helpen bij het behandelen van de globale ziektelast bij migraine. Er is echter een grotere, meer sluitende studie nodig om deze resultaten verder te onderzoeken.

Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd door een subsidie van het Sharon S. Keller Chronic Pain Research Program, alsook door het National Center for Complementary and Integrative Health.

Belangenconflicten van de auteurs

Twee auteurs kregen subsidies van de National Institutes of Health tijdens de uitvoering van het onderzoek; één auteur ontving persoonlijke vergoedingen van GlaxoSmithKline, Eli Lilly en StatReviewer buiten deze studie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee studiearmen is methodologisch correct uitgevoerd. Men stratificeerde bij de randomisatie voor baseline hoofdpijnfrequentie (4-9 dagen/maand=laag, 10-20/maand = hoog) en men zorgde voor concealment of allocation. De op mindfulness gebaseerde stressreductie werd in deze studie uitgevoerd volgens een eerder gepubliceerd protocol (6). De onderzoekers, data-analisten en uitvoerders van de kwantitatief sensorische testen waren geblindeerd. Rapportering gebeurde volgens de CONSORT-richtlijnen voor rapportering van RCT's.

Rekrutering van de deelnemers gebeurde via meerdere kanalen, namelijk in een groot academisch medisch centrum voor tertiaire zorg (via flyers, brochures, presentaties,...), via het uitnodigen van

personen die aan eerder onderzoek hadden deelgenomen en de toestemming hadden gegeven om verder gecontacteerd te worden en via wijdverspreide advertenties (sociale media, lokale advertenties, krant, televisie, magazines,...). Bij de rekrutering beschreef men de behandelingen in beide studieroeperen als ‘lessen met informatie die kan helpen bij hoofdpijn, zonder gebruik van medicatie’. Op die manier trachtte men selectiebias van deelnemers met specifieke interesse in mindfulness te reduceren, om uiteindelijk deelnemers met interesse in en motivatie voor een niet-medicamenteuze behandeling maximaal te kunnen bereiken. Door de gelijkaardige duur, format en groepsgrootte van beide behandelingen waren de deelnemers tot op zekere hoogte geblindeerd voor de studiegroep waaraan ze toegewezen waren. Dat beperkt performance en attrition bias. Men gebruikte vooraf bepaalde en verdedigbare in- en exclusiecriteria die werden nagegaan aan de hand van telefonische screening, individuele evaluatie door een neuroloog of gecertificeerd hoofdpijnspecialist en via een hoofdpijndagboek gedurende 4 weken. De uitkomstmaten (met uitzondering van de kwantitatief sensorische testen) evalueerde men met zelfrapportage via gevalideerde vragenlijsten.

Beoordeling van de resultaten

De brede rekrutering, alsook het toelaten van medicatiegebruik tijdens de studie, faciliteert de extrapolatie van de resultaten. Ondanks de correcte randomisatie zien we toch een statistisch significant baselineverschil tussen beide groepen in profylactische behandeling (40% in de interventiegroep versus 71% in de controlegroep, $p=0,01$) met een aanzienlijk verschil in dagelijks medicatiegebruik (24% in de interventiegroep versus 50% in controlegroep). De controlegroep ervaarde dus mogelijk al meer verbetering door de profylactische behandeling, wat kan geleid hebben tot een verdunning van het effect van de interventie versus de controle. Een sensitiviteitsanalyse die rekening hield met dit verschil leverde echter vergelijkbare resultaten op. Het aantal migrainedagen per maand werd als primaire uitkomstmaat geselecteerd. Voor hun steekproefberekening vertrok men van een verschil van 1,3 migrainedagen als klinisch relevante reductie, gebaseerd op een eerdere pilotstudie (15). Bij aanvang van de studie hadden de deelnemers gemiddeld 7,3 migrainedagen per maand. Een daling van 1,3 migrainedagen per maand zou dus overeenkomen met een daling van ongeveer slechts 18%. Ter vergelijking, bij medicatiegebruik wordt een daling van 50% in migrainedagen als een klinisch relevante reductie beschouwd (16,17). Deze richtlijn wordt trouwens ook aangewend in het kader van vergoedingsvoorwaarden voor profylactische behandeling in België. De International Headache Society daarentegen benadrukt dat het eindpunt van 50% daling niet gebruikt kan worden om te beoordelen of individuele patiënten een klinisch relevant effect ervaren (16,17). Vandaar dat het misschien nuttiger was geweest om het aantal personen in beide groepen met een vooraf bepaalde klinisch relevante verbetering te vergelijken. De klinische relevantie van de gevonden resultaten wordt trouwens niet verder besproken in het artikel. Dat is misschien ook niet verwonderlijk omdat het doel van op mindfulness gerelateerde aanpakken in eerste instantie niet bestaat uit symptoomreductie, maar wel uit het aanvaarden van en omgaan met symptomen. Uitkomstmaten gerelateerd aan levenskwaliteit, ervaren last en invaliditeit waren misschien relevanter geweest om te onderzoeken in deze studie.

Er werd in de studie ook gekeken naar therapeutische relatie, therapietrouw en -tevredenheid aan de hand van vooraf bepaalde criteria. Dat zijn belangrijke aspecten voor het inschatten van de bruikbaarheid van een behandeling in de praktijk. Therapietrouw en therapeutische relatie waren vergelijkbaar voor beide groepen. Er was minder tevredenheid over het programma in de controlegroep. Het is niet duidelijk wat hiervoor de verklaring zou kunnen zijn. Dit vraagt verder onderzoek.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de richtlijn ‘Migraine’ uit 2012 van Domus Medica op Ebpactienet wordt aanbevolen om gepaste niet-medicamenteuze maatregelen te zoeken en zelfzorg te stimuleren (18). Er wordt vermeld dat relaxatietherapie overwogen kan worden (GRADE 2C). Het farmacotherapeutisch kompas raadt aan om eerst een niet-medicamenteus beleid te bespreken, maar hierbij worden (mindfulness)meditatie en yoga niet concreet vermeld (19). De NHG raadt ook oefentherapie,

psychosomatische oefentherapie en gedragspsychologische interventies aan, maar spreekt evenmin expliciet over mindfulness (20).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde dubbelblinde RCT met twee studiermten toont geen effect van op mindfulness gebaseerde stressreductie op het aantal migrainedagen bij volwassenen met migraine, in vergelijking met een controlegroep die hoofdpijneductie kreeg. Men zag wel een verbetering in secundaire uitkomstmaten zoals invaliditeit, levenskwaliteit, zelfredzaamheid, catastroferen van pijn en depressieve symptomen na 36 weken. Ook werd experimenteel geïnduceerde pijn als minder intens en onaangenaam beoordeeld. Omdat we deze uitkomstmaten als relevanter kunnen beschouwen voor het effect van mindfulness bij migraine, is verder onderzoek met primaire focus op deze uitkomstmaten zeker nuttig.

Referenties: zie website