

Spanningshoofdpijn: is een profylactische behandeling zinvol?

Duiding: A. Vanwelde, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Referentie: Verhagen AP, Damen L, Berger MY, et al. Lack of benefit for prophylactic drugs of tension-type headache in adults: a systematic review. *Fam Pract* 2010;27:151-65.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van medicamenteuze behandelingen voor de preventie van spanningshoofdpijn bij volwassenen?

Achtergrond

Spanningshoofdpijn is de meest frequente vorm van hoofdpijn. Chronische spanningshoofdpijn is hoofdpijn die gedurende meer dan drie maanden minstens vijftien dagen per maand optreedt¹. Wanneer men kiest voor een preventieve behandeling, gaat de voorkeur naar tricyclische antidepressiva (meer bepaald amitriptyline 25 tot 150 mg per dag)¹. Er zijn te weinig of tegenstrijdige gegevens over de werkzaamheid van andere geneesmiddelen. Een systematische review van alle preventieve geneesmiddelen voor spanningshoofdpijn bij volwassenen was tot nu toe niet uitgevoerd.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, PubMed, CINAHL, Cochrane, EMBASE (tot augustus 2009), Cochrane Controlled Trials Register (uitgave 2, 2009)
- referentielijsten van reviews en geïncludeerde studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die het preventieve effect van een orale medicamenteuze behandeling bij chronische spanningshoofdpijn vergeleken met het effect van placebo, andere geneesmiddelen of een niet-medicamenteuze behandeling bij volwassenen (≥ 18 jaar)
- kenmerken voor chronische spanningshoofdpijn: bilateraal, geen braken of nausea, milde tot matige intensiteit en niet toenemend met inspanning om te differentiëren met migraine; één van de volgende uitkomstmaten aanwezig: hoofdpijn (intensiteit, duur, frequentie, index, verbetering), gebruik van analgetica, depressie, ongewenste effecten
- inclusie van 44 studies (3399 patiënten) op 2439 potentieel relevante publicaties, in 15 studies (34,1%) was het risico van bias gering, 13 studies hadden een cross-over design
- 16 tot 375 patiënten per studie (gemiddeld ongeveer 773), slechts 3 van de 44 studies includeerden meer dan 50 patiënten in elke studie-arm
- belangrijkste geëvalueerde geneesmiddelenklassen: antidepressiva (tricyclische, SSRI's en andere), spierrelaxantia (tizanidine), benzodiazepines, propranolol, clonidine, nifedipine
- geen taalrestrictie.

Bestudeerde populatie

- patiënten tussen 18 en 87 jaar (in twee studies zelfs vanaf 15 jaar)
- gemiddeld 45,5 tot 100% vrouwen per studie.

Uitkomstmeting

- evaluatie van hoofdpijn (via dagboek en **Likertschaal**): intensiteit, frequentie, duur, index, verbetering; de uitkomstmaten in de oorspronkelijke studies waren verschillend gedefinieerd; alle studies rapporteerden één van de bovenvermelde criteria voor

pijn, 21 vermeldden het gebruik van analgetica, 21 het optreden van depressie en 29 ongewenste effecten

- sensitiviteitsanalyse voor de studies met voldoende power (≥ 25 patiënten per studie-arm), die de **criteria van de International Headache Society (IHS)** of het Ad Hoc Committee hanteerden en met een gering risico van bias.

Resultaten

- studie-uitval: gemiddeld 18,1% (0 tot 52%)
- gemiddelde studieduur: 12,8 weken (SD $\pm 7,2$), waarvan 2,3 weken (SD $\pm 1,2$) inclusieperiode, 8,2 weken (SD $\pm 4,7$) behandelingsperiode en 1,9 weken (SD $\pm 4,4$) opvolging
- evaluatie van hoofdpijn:
 - ~ antidepressiva (N=18): niet effectiever dan placebo en geen significant verschil tussen antidepressiva onderling; geen verschil tussen antidepressiva en andere geneesmiddelen en geen verschil tussen amitriptyline en vertebrale manipulatie
 - ~ benzodiazepines (N=3) en vasodilatoren (N=4): tegenstrijdig bewijs over de werkzaamheid versus placebo
 - ~ propranolol: effectiever dan placebo of biofeedback; negatief effect op depressie bij patiënten met spanningshoofdpijn (beperkt bewijs, één studie met hoog risico van bias)
 - ~ spierrelaxantia (N=3): geen bewijs van effect.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat antidepressiva niet beter zijn dan placebo op het vlak van intensiteit en frequentie van hoofdpijn of gebruik van pijnstillers. Bij patiënten met spanningshoofdpijn lijkt propranolol in vergelijking met placebo of biofeedback een negatief effect te hebben op depressie. Voor het gebruik van spierrelaxantia alleen is er geen bewijs.

Financiering van de studie: Netherlands Organization for Health Research and Development (ZONMw)

Belangenconflicten van de auteurs: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Voor het opsporen van studies baseerden de auteurs zich onder meer op de zoekstrategie van Robinson en Dickersin². Ze gebruikten meerdere geïndexeerde gegevensbanken, zonder taalrestrictie en met goed omschreven en correcte inclusiecriteria. Twee onderzoekers evalueerden en selecteerden de studies onafhankelijk van elkaar aan de hand van een niet-gevalideerde Delphi-techniek³. Bij discrepantie schakelde men een derde onderzoeker in. De methodologische Delphi-lijst bevat 9 items, o.a. randomisatie, dubbele blindering, vergelijkbare groepen bij aanvang, specifieke inclusiecriteria, intention to treat analyse,... De auteurs voegden studie-uitval als tiende item toe aan de lijst. Voor de evaluatie van het risico van bias was de overeenkomst tussen de onderzoekers zeer groot ($\kappa=0,83$). In slechts 15 studies (34%) was het risico van bias gering. De belangrijkste methodologische beperkingen van de oorspronkelijke studies bevonden zich op het niveau van de randomisatie, de dubbele blindering en de intention to treat analyse (bij 66% van de studies afwezig en bij 25% van de studies niet duidelijk, waardoor het resultaat mogelijk overschat is). Slechts 3 studies includeerden meer dan 50 patiënten per studie-arm, 25 studies minder dan 25 deelnemers per arm, waarvan 3 studies met minder dan 10 patiënten per arm. Het grootste deel van de studies had dus onvoldoende power om statistisch significante verschillen te kunnen vaststellen. Het therapeutische effect van een profylactische behandeling kunnen we maar correct evalueren na drie maanden⁴. Een gemiddelde totale studieduur van 13 weken (variërend van 2 tot 42) lijkt dus kort. 66% van de studies voorzag bovendien geen opvolgperiode, waardoor het onmogelijk is het risico van afhankelijkheid te evalueren. Er was een grote klinische heterogeniteit tussen de studies op het vlak van populatie, diagnostiek, uitkomstmaten of interventies. De interventies met geneesmiddelen verschilden qua groep (amitriptyline en citalopram), dosering of innamefrequentie. Omwille van deze heterogeniteit moesten de auteurs zich beperken tot een review (in functie van het soort geneesmiddel) zonder meta-analyse. Ze voerden verschillende analyses uit (volgens gradatie of sensitiviteitsanalyse), maar slaagden er niet in een betrouwbare synthese van de resultaten te maken. Ondanks hun goede intenties kunnen de auteurs in hun systematische review geen enkel cijfer presenteren.

Interpretatie van de resultaten

In deze systematische review waren geen specifieke, vooropgestelde diagnostische criteria voor spanningshoofdpijn vereist. De diagnose van spanningshoofdpijn diende wel minstens gebaseerd te zijn op enkele criteria waarmee men spanningshoofdpijn kan onderscheiden van migraine (bilaterale locatie, geen nausea of braken, pijn met milde tot matige intensiteit, geen exacerbatie bij inspanning). Voor de diagnostiek van spanningshoofdpijn baseerde men zich onder meer op de criteria van de IHS en het Ad Hoc Committee. De auteurs gebruikten niet-gevalideerde meetinstrumenten. In meerdere studies was 'klinische verbetering' gedefinieerd als 50% vermindering van de hoofdpijn terwijl men wellicht ook een lagere cut-off kan gebruiken. De studies vonden meestal plaats in de tweede lijn wat de extrapoleerbaarheid naar de huisartspraktijk bemoeilijkt. De meeste geneesmiddelen zijn slechts in één of twee studies geëvalueerd, zodat we de resultaten moeilijk kunnen veralgemenen. Nieuwe, goed opgezette studies zijn nodig om de meest belovende profylactische behandelingen van spanningshoofdpijn te evalueren en medicamenteuze behandelingen te vergelijken met frequent toegepaste niet-medicamenteuze interventies (biofeedback, stressmanagement, vertebrale manipulatie, cognitieve gedragstherapie).

Resultaten in perspectief

In 2011 besprak Minerva een systematisch literatuuroverzicht van Jackson et al. over het effect van tricyclische antidepressiva (TCA's) op chronische hoofdpijn, waarbij de auteurs migraine en spanningshoofdpijn afzonderlijk analyseerden^{5,6}. Voor spanningshoofdpijn includeerden ze slechts acht studies met TCA's versus placebo (in de hier besproken studie includeerde men 18 studies met antidepressiva). Door de gegevens te standaardiseren, slaagden de auteurs er wel in om de nodige meta-analyses uit te voeren. TCA's waren effectiever dan placebo voor de preventie van spanningshoofdpijn en dit effect leek toe te nemen met de behandelingsduur. TCA's waren ook effectiever dan SSRI's, maar hadden meer ongewenste effecten. Bij patiënten met spanningshoofdpijn lijkt tizanidine meer effect te hebben dan placebo op het vlak van vermindering van de hoofdpijn¹. De hier besproken review spreekt deze stelling tegen.

Besluit Minerva

Deze systematische review bevat geen cijfergegevens, is gebaseerd op opinies van experts en kan niet aantonen dat een preventieve medicamenteuze behandeling van chronische spanningshoofdpijn bij volwassenen zinvol is.

Voor de praktijk

Voor de preventie van spanningshoofdpijn (volgens de criteria van de IHS) beveelt SIGN als eerste keuze TCA's aan (specifiek amitriptyline 25 tot 150 mg per dag (niveau van aanbeveling A))¹. TCA's hebben meer effect dan SSRI's op het vlak van vermindering van chronische hoofdpijn (significant minder gebruik van pijnstillers, vermindering van duur, frequentie en ernst van de hoofdpijn)¹. Ook Jackson et al. besloten in hun meta-analyse dat TCA's een preventief effect hebben op spanningshoofdpijn, een effect dat leek toe te nemen met de behandelingsduur. TCA's waren superieur aan SSRI's maar hadden meer ongewenste effecten. Over het nut van anti-epileptica (valproaat, topiramaat of gabapentine) ontbreekt elk wetenschappelijk bewijs. De hier besproken systematische review zonder meta-analyse stelt de huidige aanbevelingen niet in vraag.

Referenties

1. SIGN. Diagnosis and management of headache in adults. A national clinical guideline, November 2008.
2. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol* 2002;31:150-3.
3. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1235-41.
4. RIZIV. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine. Consensusvergadering, 26 november 2009.
5. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c5222.
6. Chevalier P, Vanwelde A. Behandeling van chronische hoofdpijn met antidepressiva. *Minerva* 2011;10(8):93-4.