



Zijn antidepressiva nuttig bij rugpijn en knie- of heupartrose?

Referentie

Ferreira GE, McLachlan AJ, Lin CW, et al. Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of back pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2021;372:m4825.
DOI: 10.1136/bmj.m4825

Duiding

Marc Lemiengre, Huisartsenpraktijk De Wijngaard Roeselare; Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

De prevalentie van lage rugpijn bedraagt 7,3% (1), van knie- en heupartrose respectievelijk 3,8% en 0,85% (2). Deze hoge prevalentie heeft een indrukwekkend economisch kostenplaatje als gevolg. De meeste interventies voor zowel rugpijn als knie- en heupartrosepijn hebben ofwel een beperkt ofwel geen effect. Ook de evidentie die een rationele behandeling stuurt, is heel beperkt. Dat kan je nalezen in de veertien bijdragen over lage rugpijn en ruim dertig bijdragen over heup- en knieartrose die we door de jaren heen in Minerva verzameld hebben. Zo worden ook antidepressiva ingezet voor de behandeling van lage rugpijn (met of zonder uitstraling) en knie- en heupartrose. Een in Minerva besproken meta-analyse toonde echter geen voordeel aan van een behandeling met antidepressiva bij volwassenen met (in hoofdzaak) chronische niet-specifieke (zonder vastgestelde oorzaak) lage rugpijn. We wezen er ook op dat de potentiële ongewenste effecten van antidepressiva onvoldoende onderzocht zijn (3,4). Dat neemt niet weg dat heel wat aanbevelingen het gebruik van antidepressiva bij deze aandoeningen ondersteunen (5,6).

Een recente systematische review en meta-analyse over de doeltreffendheid en de veiligheid van antidepressiva bij de behandeling van lage rugpijn, knie- en heupartrose probeert deze problematiek opnieuw te verhelderen (7). Twee onderzoekers zochten tot 12 mei 2020 in verschillende databanken (Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL, International Pharmaceutical Abstracts, ClinicalTrials.gov, WHO International Trials Registry Platform) naar placebogecontroleerde RCT's die het effect (op pijn en/of functioneren) en/of de veiligheid van antidepressiva onderzochten bij patiënten met rugpijn (nek- of lage rugpijn met of zonder radiculare uitstraling) en/of knie- of heupartrose. Met de duur van de symptomen hield men geen rekening bij de inclusie. Zowel gepubliceerde studies in peer-reviewed tijdschriften als niet gepubliceerde studies werden opgenomen en er was evenmin een restrictie in taal of publicatiedatum. Studies met uitsluitend patiënten die lijden aan ernstige spinale (zoals breuken of kanker) en reumatische aandoeningen, alsook studies die het effect op postoperatieve pijn onderzochten, werden uitgesloten. Twee onderzoekers scoorden het risico van bias van de geïncludeerde studies en de bewijskracht van de gevonden resultaten aan de hand van de Cochrane Collaboration risk of bias tool en het GRADE framework (8,9). 26 van de 33 geïncludeerde studies hadden een hoog risico van bias voor minstens één domein van de risk of bias tool. De scores voor pijn en functioneren van de verschillende studies werden omgezet naar een schaal van 0 (geen last) tot 100 (onuitstaanbare last). Een verschil van 10 punten tussen de behandelde en de placebogroep beschouwde men als de drempel voor het kleinste klinisch relevant effect op pijn en functioneren (10).

In totaal includeerde men 33 RCT's, 28 met parallelle groepen en 5 met een cross-over design, met een totale inclusie van 5 318 patiënten met chronische pijn die gedurende mediaan 8 weken behandeld werden met antidepressiva (serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers SNRI's ((voornamelijk) duloxetine en milnacipran) (N=15), tricyclische antidepressiva TCA's (amitriptyline, nortriptyline, imipramine, desimapriline, doxepine) (N=14), selectieve serotonine-heropnameremmers SSRI's¹ (N=3), noradrenaline- en dopamine-heropnameremmers NDRI's² (N=1), serotonine- antagonist en heropnameremmers SARI's³ (N=1), tetracyclische antidepressiva⁴ (N=1)).

SNRI's (waarbij duloxetine veruit het meest onderzocht werd) verlichten rugpijn en artrosepijn van de knie statistisch significant meer dan placebo na 3 tot 13 weken. De drempel voor klinische relevantie wordt echter niet gehaald. Voor knieartrose ligt een daling van 10 punten in pijn op een schaal van 0 tot 100 wel binnen het 95% betrouwbaarheidsinterval en is een klinisch relevant effect dus niet uitgesloten. Daarnaast is de bewijskracht matig voor rugpijn en laag voor artrosepijn omdat minstens 25% van de geïncludeerde deelnemers uit studies kwamen met een hoog risico van bias en er voor het effect op artrosepijn een hoge heterogeniteit ($I^2 > 50\%$) of inconsistentie bestond (zie tabel). Met SNRI's ziet men wel een klinisch relevante daling van ischiasspijn na 2 weken behandeling maar de bewijskracht hiervoor is zeer laag omdat het om slechts één kleine studie gaat met een hoog risico van bias. Het effect

na 3-13 weken is trouwens niet langer statistisch significant (N=3; n=96; GRADE zeer laag). Er is geen klinisch relevant effect van SNRI's op functioneren bij lage rugpijn (GRADE matig) en artrosepijn (GRADE laag) (zie tabel). TCA's zijn statistisch significant niet verschillend van placebo in verlichting van rugpijn, noch na 3 tot 13 weken (N=7; n=591; GRADE zeer laag), noch na 3 tot 12 maanden (N=1; n=118; GRADE laag). TCA's hebben zowel een statistisch significant als klinisch relevant effect op ischiasspijn na 3 tot 13 weken en na 13 tot 52 weken maar het niveau van bewijskracht hiervoor is respectievelijk zeer laag en laag omdat de studies klein zijn, een hoog risico van bias hebben en (bij de effectmeting na 3-13 weken) niet consistent en niet nauwkeurig zijn (zie tabel). Daarnaast zien we met TCA's wel een klinisch relevante verbetering van functioneren bij ischiasspijn na 3 tot 12 maanden (GRADE zeer laag) (zie tabel).

SSRI's, NDRI's, SARI's en tetracyclische antidepressiva hebben geen effect op pijn en functioneren bij patiënten met rugpijn na 3 tot 13 weken maar de bewijskracht hiervoor is laag.

Geen enkele studie onderzocht het effect van antidepressiva na meer dan 12 maanden. Alleen met SNRI's zag men een statistisch significante toename van ongewenste effecten (RR 1,23 met 95% BI van 1,16 tot 2,07) en van uitval door ongewenste effecten (RR 2,16 met 95% BI van 1,71 tot 2,73) in vergelijking met placebo. Het beperkte aantal studies laat echter niet toe om een uitspraak te doen over het voorkomen van ongewenste effecten met andere antidepressiva. Een sensitiviteitsanalyse toonde aan dat het voordeel van antidepressiva bij rugpijnpatiënten met een diagnose van depressie niet groter was.

Tabel. Statistisch significante resultaten van SNRI's en TCA's versus placebo voor rug- en knieartrosepijn en voor functioneren na minstens 3 weken behandeling en voor ischiasspijn vanaf 2 weken behandeling.

	Uitkomst	Follow-up	Reductie (95% BI)	N	n	Klinisch relevant?	GRADE
*SNRI's versus placebo	rugpijn	3-13 weken	-5,3 (-7,21 tot -3,30)	4	1 415	nee	matig
	knie-artrosepijn	3-13 weken	-9,72 (-22,7 tot -6,69)	8	1 941	nee	laag
	ischiasspijn	≤2 weken	-18,6 (-31,8 tot -5,33)	1	50	ja	zeer laag
	verminderd functioneren door rugpijn	3-13 weken	-3,55 (-5,22 tot -1,88)	4	1433	nee	matig
	verminderd functioneren door knieartrose	3-13 weken	-6,07 (-8,13 tot -4,02)	7	1810	nee	laag
**TCA's versus placebo	ischiasspijn	3-13 weken	-15,95 (-31,5 tot -0,39)	2	114	ja	zeer laag
	ischiasspijn	13-52 weken	-27,0 (-36,11 tot -17,89)	1	60	ja	laag
	verminderd functioneren door ischiasspijn	3-12 maanden	-20,0 (-27,74 tot -12,26)	1	60	ja	zeer laag

*(voornamelijk) duloxetine en milnacipran **amitriptyline, nortriptyline, imipramine, desimapriline, doxepine

Een nog recentere systematische review en meta-analyse die het effect van antidepressiva onderzocht bij lage rugpijn hanteerde een gelijkaardige methodologie en verwerking van de resultaten (11). Men zag een daling van de pijn met -4,33 (95% BI van -6,87 tot -2,5) op een schaal van 0 tot 100 (N=16 studies). Men berekende ook een odds ratio voor studie-uitval om gelijk welke reden van 1,27 (95% BI van 1,03 tot 1,56) (N=6 studies). In een post-hoc analyse met duloxetine versus placebo zag men een pijnvermindering van -5,87 (95% BI van -7,88 tot -3,26) en een odds ratio voor studie-uitval van 2,35 (95% BI van 1,7 tot 3,77). Ook in deze studie kwam men dus tot de conclusie dat het effect van antidepressiva op rugpijn misschien wel statistisch significant is maar dat de drempel van de klinische relevantie niet behaald wordt.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Antidepressiva en anti-epileptica worden niet aanbevolen voor de behandeling van lage rugpijn (met of zonder radiculare pijn) bij afwezigheid van een neuropathische component (sterke aanbeveling met matig tot zeer laag niveau van bewijskracht) (12,13). Brandende pijn of pijscheut, allodynie (pijn uitgelokt door een prikkel die normaal gesproken geen pijn zou mogen veroorzaken), hyperalgesie (overdreven reactie op een pijnprikkel), onvoorspelbare pijn en sensorische afwijkingen kunnen wijzen op neuropathie (14). Tricyclische antidepressiva en niet-selectieve

heropnameremmers voor serotonine en noradrenaline (SNRI's) kunnen helpen bij chronische pijn met centrale sensitiviteit (dus met een verhoogde activiteit van het centrale zenuwstelsel) (zwakke aanbeveling met matig tot zeer laag niveau van bewijskracht) (12). Het gebruik van antidepressiva bij artrosepijn wordt in de huidige richtlijnen niet opgenomen (15).

Besluit

Deze uitgebreide systematische review en meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont aan dat SNRI's bij rugpijn en knieartrose de pijn verlichten en het functioneren verbeteren maar de bewijskracht hiervoor is matig tot laag. Alleen voor de verlichting van pijn bij knieartrose is een klinisch relevant effect niet uitgesloten. Voor zowel SNRI's als voor TCA's kan er een klinisch relevant gunstig effect op ischiaspijn aangetoond worden, maar ook hier is de bewijskracht laag tot zeer laag. Het onzekere effect op pijn en functioneren van SNRI's en TCA's moet zeker afgewogen worden ten opzichte van de acceptabiliteit, de tolerantie en de veiligheid van deze moleculen.

¹ paroxetine en fluoxetine, ² bupropion, ³ trazodon, ⁴ maprotiline

Referenties

1. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al, Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet* 2018;391:2356-67. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X
2. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1323-30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204763
3. Chevalier P. Antidepressiva voor niet-specifieke lagerugpijn? *Minerva* 2008;7(6):84-5.
4. Urquhart DM, Hoving JL, Assendelft WW, et al. Antidepressants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD001703.pub3
5. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:220-33. DOI: 10.1002/art.41142
6. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166:514-30. DOI: 10.7326/M16-2367
7. Ferreira GE, McLachlan AJ, Lin CW, et al. Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of back pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2021;372:m4825. DOI: 10.1136/bmj.m4825
8. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al, Cochrane Bias Methods Group, Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al, GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
10. Ferreira ML, Herbert RD, Ferreira PH, et al. The smallest worthwhile effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and physiotherapy for chronic low back pain: a benefit-harm trade-off study. *J Clin Epidemiol* 2013;66:1397-404. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.018
11. Ferraro MC, Bagg MK, Wewege MA, et al. Efficacy, acceptability, and safety of antidepressants for low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2021;10:62. DOI: 10.1186/s13643-021-01599-4
12. Klinische richtlijn rond lage rugpijn en radiculare pijn. KCE 19/05/2017.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE guideline NG59. Published 2016. Last updated 2020.
14. Aanpak van chronische pijn in de eerste lijn. Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn 5/09/2017.
15. Artrose. Duodecim Medical Publications 1/01/2000. Laatste update: 29/05/2017. Laatste contextnabicht: 2/04/2018.