

Folia Pharmacotherapeutica februari 2024

Antidepressiva bij chronische pijn: een nieuwe Cochrane review

Kernboodschap

Antidepressiva worden in de praktijk vaak gebruikt voor andere indicaties dan depressie, onder meer bij patiënten met chronische pijn (fibromyalgie, neuropathische pijn, artrose, enz...). Een nieuwe *Cochrane review* concludeert dat er alleen voor duloxetine met zekerheid aangetoond is dat het werkt bij chronische pijn, en dan nog enkel op korte termijn. Voor geen enkel antidepressivum is betrouwbaar bewijs gevonden dat het werkt bij langdurig gebruik en veilig is. De auteurs van de *Cochrane review* merken op dat er niet zoiets bestaat als een 'one size fits all' antidepressivum voor chronische pijn en dat een patiëntgerichte benadering essentieel is.

Waarom is deze studie belangrijk?

- Chronische pijn (fibromyalgie, neuropathische pijn, gewrichtspijn, enz...) heeft een aanzienlijke impact op de levenskwaliteit en het dagelijks functioneren van patiënten en is een van de meest voorkomende oorzaken van werkverzuim. De prevalentie van chronische pijn wordt geschat op één op vijf volwassenen wereldwijd.¹
- Naast klassieke pijnmedicatie zoals analgetica en NSAID's worden ook antidepressiva gebruikt in de behandeling van chronische pijn. In België gaat het dan meestal over off-label gebruik, behalve bij amitriptyline (TCA) en duloxetine (SNRI).



De SKP's vermelden pijngerelateerde indicaties voor volgende antidepressiva:

- Amitriptyline: neuropathische pijn; profylaxe van chronische spanningshoofdpijn; profylaxe van migraine
- Duloxetine: diabetische perifere neuropathische pijn

- Een nieuwe *Cochrane review* onderzocht wat de evidentie is voor de werkzaamheid en veiligheid van antidepressiva bij de behandeling van chronische pijn.¹

Opzet van de studie

- De *Cochrane review* includeerde alle gerandomiseerde studies over antidepressiva in vergelijking met placebo of met andere behandelingen bij **volwassenen met chronische pijn, uitgezonderd hoofdpijn en migraine**. Alleen studies met een opvolgingsduur van minstens 2 weken en met minstens 10 patiënten per studiearm kwamen in aanmerking voor de review.
- De **primaire eindpunten** van de *Cochrane review* waren: aantal patiënten met substantiële pijnvermindering (minstens 50% verbetering op een pijnschaal), pijnintensiteit, stemming, aantal patiënten met ongewenste effecten. **Secundaire eindpunten** waren: 30% pijnvermindering, fysiek functioneren, slaap, levenskwaliteit, globale verbetering, ernstige ongewenste effecten, studie-uitval.
- Voor de pijngerelateerde eindpunten en ongewenste effecten werden de resultaten gerapporteerd **per dosering** van het antidepressivum (laag, standaard, hoog), omdat de analyse voor alle doseringen samen meer heterogeniteit en inconsistenties vertoonde.
- De auteurs presenteerden alleen **resultaten** in de tekst en overzichtstabel wanneer er **minstens 200 patiënten** konden geanalyseerd worden voor een bepaald antidepressivum (per dosering). De andere gegevens werden gepresenteerd in een forest plot zonder verdere details over het aantal studies, aantal patiënten, enz.

Resultaten in het kort

- De *Cochrane review* includeerde 176 **dubbelblinde studies** over antidepressiva bij in totaal 28 664 patiënten met chronische pijn (gemiddelde leeftijd 50,6 jaar). De gemiddelde behandelingsduur bedroeg **10 weken** (variërend van 2 weken tot 9 maand).
- De meest bestudeerde **aandoeningen** waren fibromyalgie (59 studies), neuropathische pijn (49

studies), en musculoskeletale pijn (artrose, lage rugpijn, enz..., 40 studies).

- **Amitriptyline** (43 studies, n= 1 843) en **duloxetine** (43 studies, n= 6 362) waren de meest onderzochte antidepressiva.
- De meeste studies waren **gesponsord** door een farmaceutische firma. Patiënten met psychische aandoeningen zoals depressie waren meestal uitgesloten.
- Twee op drie studies vertoonden een hoog risico van **bias**, voornamelijk *attrition bias* en rapporteringsbias.
- Voor het primaire eindpunt **substantiële pijnvermindering** (pijnintensiteit minstens 50% gedaald) konden er 42 studies opgenomen worden in de netwerkmeta-analyse.



Substantiële pijnvermindering:

- 42 RCT's (n= 14 626), hoofdzakelijk placebogecontroleerd (aantal niet vermeld).
- Duloxetine lage dosering (6 RCT's, n= 1 116): OR 1,71 (95% BI 1,36 tot 2,20), *number needed to benefit* (NNTB) 8,3, *moderate certainty evidence*
- Duloxetine standaard dosering (16 RCT's, n= 4 490): OR 1,91 (95% BI 1,69 tot 2,17), NNTB 7,1, *moderate certainty evidence*
- Duloxetine hoge dosering (14 RCT's, n= 3 692): OR 1,91 (95% BI 1,66 tot 2,21), NNTB 7,4, *moderate certainty evidence*
- Mirtazapine standaard dosering (1 RCT, n= 422): OR 1,30 (95% BI 0,79 tot 2,15), *low certainty evidence*
- Venlafaxine: de forest plot van de netwerkmeta-analyse toonde meer kans op substantiële pijnvermindering bij een hoge of flexibele dosering van venlafaxine, maar minder kans op pijnvermindering bij een standaard dosering.

- Veruit de meeste studies die dit eindpunt rapporteerden, onderzochten **duloxetine**. Duloxetine gaf bijna twee keer meer kans op substantiële pijnvermindering dan placebo (*moderate certainty evidence*), zowel in een lage dosering (<60 mg/d) als in een standaard (60 mg/d) of hoge dosering (>60 mg/d), met een *number needed to treat to benefit* van 7 à 8.
- **Mirtazapine** gaf niet meer kans op substantiële pijnverbetering dan placebo (*low certainty evidence* voor een dosering van 30 mg/d, geen gegevens over andere doseringen).
- Over **andere** in België beschikbare antidepressiva waren er niet genoeg gegevens om de resultaten te presenteren in de tekst of overzichtstabel. De forest plot van **venlafaxine**, het enige andere in België gecommercialiseerde SNRI, toonde tegenstrijdige bevindingen naargelang de onderzochte dosering. In geen enkele placebogecontroleerde studie met **amitriptyline** was substantiële pijnvermindering een eindpunt; de vergelijkende studie met duloxetine was te klein om er conclusies uit te trekken.
- Voor het primaire eindpunt '**pijnintensiteit**' konden de gegevens van 49 studies opgenomen worden in de netwerkmeta-analyse.



Pijnintensiteit:

- 49 studies (n= 14 504) waarvan 28 placebogecontroleerd
- Duloxetine lage dosering (6 RCT's, n= 1 104): SMD -0,11 (95% CrI -0,25 tot 0,03), *moderate certainty evidence*
- Duloxetine standaard dosering (18 RCT's, n= 4 959): SMD -0,31 (95% CrI -0,39 tot -0,24), klein-tot-matig effect, *moderate certainty evidence*
- Duloxetine hoge dosering (14 RCT's, n= 3 683): SMD -0,37 (95% CrI -0,45 tot -0,28), klein-tot-matig effect, *low certainty evidence*
- Amitriptyline: de forest plot toonde geen winst van een hoge of standaard dosering, maar wel van een flexibele dosering. Analyse voor alle doseringen samen: SMD -0,37 (CrI -0,71 tot -0,02), *very low certainty evidence*

- Veruit de meeste studies die dit eindpunt rapporteerden, waren studies met **duloxetine**. Duloxetine had een klein-tot-matig gunstig effect op de pijnintensiteit in vergelijking met placebo, zowel in een standaard (*moderate certainty evidence*) als hoge dosering (*low certainty evidence*), maar niet in een lage dosering (*moderate certainty evidence*).

- Over **andere** in België beschikbare antidepressiva waren er niet genoeg gegevens (geen voor **venlafaxine**) om de resultaten te presenteren in de tekst of overzichtstabel. De forest plot van **amitriptyline** toonde wisselende resultaten naargelang de dosering. Een analyse voor alle doseringen van amitriptyline samen gaf wel winst te zien, maar dit was gebaseerd op *very low certainty evidence*.
- Voor het primaire eindpunt '**stemming**' konden er 38 studies opgenomen worden in de netwerkmeta-analyse. De analyse voor dit eindpunt gebeurde per antidepressivum, ongeacht de dosering.



Stemming:

- Gegevens beschikbaar in 38 RCT's (n= 12 985) waarvan 22 placebogecontroleerd
- Duloxetine (26 RCT's, n= 7 952): SMD -0,16 (95% CrI -0,22 tot -0,10), klein effect, *moderate certainty evidence*
- Mirtazapine (1 RCT, n= 406): SMD -0,50 (95% CrI -0,78 tot -0,22), matig effect, *low certainty evidence*

- De meeste studies onderzochten **duloxetine**. Uit de analyse bleek een klein, positief effect van duloxetine op de stemming (*moderate certainty evidence*).
- **Mirtazapine** (30 mg) had volgens één RCT bij 406 patiënten een matig gunstig effect op de stemming (*low certainty evidence*).
- Over **andere** in België beschikbare antidepressiva waren er niet genoeg gegevens om de resultaten te presenteren in de tekst of overzichtstabel (geen gegevens over **amitriptyline** en over het SNRI **venlafaxine**).
- Voor het primaire eindpunt **optreden van ongewenste effecten** waren 93 studies beschikbaar voor de netwerkmeta-analyse.



Ongewenste effecten:

- Gegevens beschikbaar in 93 studies (22 558 patiënten) waarvan 47 placebogecontroleerd.
- Duloxetine lage dosering (6 RCT's, n= 1 031): OR 2,03 (95% BI 1,45 tot 2,62), *number needed to harm* (NNH) 7, *very low certainty evidence*
- Duloxetine standaard dosering (20 RCT's, n= 4 998): OR 1,88 (95% BI 1,58 tot 2,17), NNH 7, *very low certainty evidence*
- Duloxetine hoge dosering (10 RCT's, n= 4 000): OR 1,93 (95% BI 1,64 tot 2,23), NNH 7, *very low certainty evidence*
- Mirtazapine standaard dosering (2 RCT's, n= 457): OR 1,70 (95% BI 0,48 tot 2,91), *very low certainty evidence*
- Amitriptyline standaard dosering (10 RCT's, n= 997): OR 2,66 (95% BI 2,14 tot 3,19), NNH 4,5, *very low certainty evidence*

- De *number needed to harm* (NNH) bedroeg 7 voor **duloxetine** en 4,5 voor **amitriptyline** (beide gebaseerd op *very low certainty evidence*).
- **Mirtazapine** in een standaard dosering gaf geen hoger risico van ongewenste effecten dan placebo (*very low certainty evidence*).
- Over **andere** in België beschikbare antidepressiva waren er niet genoeg gegevens om de resultaten te presenteren in de tekst of overzichtstabel.
- Voor de meeste **secundaire werkzaamheidseindpunten** (fysiek functioneren, slaap, globale verbetering) kwam duloxetine (op basis van de netwerkmeta-analyse) naar voor als beste antidepressivum in de rangschikking (naast milnacipran, dat niet beschikbaar is in België). Het effect was meestal klein en duloxetine gaf geen enkele winst in levenskwaliteit (*low certainty evidence*).
- Voor het effect van de onderzochte antidepressiva op de **secundaire veiligheidseindpunten** (ernstige ongewenste effecten en studieuitval) was er alleen *very low certainty evidence* beschikbaar, die geen conclusies toeliet.
- Alleen voor duloxetine waren er voldoende studies om het risico van **publicatiebias** te onderzoeken: uit de *funnel plot* bleek enige evidentie van publicatiebias.

Beperkingen van de studie

- De evidentie in deze *Cochrane review* is hoofdzakelijk afkomstig uit **placebogecontroleerde studies**. Er waren veel minder rechtstreeks vergelijkende studies tussen antidepressiva onderling. Bovendien waren de studies vaak van **korte duur** en hadden de meeste een **hoog risico van bias**.
- De auteurs rapporteerden alleen resultaten voor **chronische pijn in het algemeen** en niet voor de afzonderlijke pijnandoeningen.

Commentaar van het BCFI

- De auteurs van deze nieuwe *Cochrane review* stellen dat duloxetine waarschijnlijk beter werkt dan andere antidepressiva bij patiënten met chronische pijn (fibromyalgie, neuropathische pijn, artrose, enz...). Een dosering van 60 mg duloxetine per dag is werkzaam gebleken en een hogere dosering lijkt geen voordeel te geven. De auteurs merken wel op dat er niet zoiets bestaat als een 'one size fits all' antidepressivum voor chronische pijn en dat een patiëntgerichte benadering essentieel is. Zo'n benadering houdt rekening met de individuele noden, ervaringen en voorkeuren van de patiënt bij de behandelingskeuze. Hoewel goede evidentie ontbreekt voor andere antidepressiva, bereiken sommige patiënten ook daarmee goede resultaten. Vooral met amitriptyline is er veel praktijkervaring. De studies over amitriptyline zijn vaak oude studies, die niet beantwoorden aan de huidige wetenschappelijke standaarden (bv. geen gegevens over substantiële pijnvermindering). Omdat amitriptyline uiterst goedkoop is en buiten patent valt, moeten we ook geen nieuwe commerciële studies meer verwachten. Niet-industriegesponsorde studies kunnen dat hiaat opvangen, zoals de OPTION-DM-studie die besproken is in de Folia van januari 2023. In die studie gaven amitriptyline en duloxetine vergelijkbare pijnstilling bij patiënten met diabetische neuropathie wiens monotherapie niet volstond.
- De beperkingen van deze *Cochrane review* (zie supra) bemoeilijken vertaling van de bevindingen naar de klinische praktijk. Andere *Cochrane reviews* die de werkzaamheid onderzochten van antidepressiva bij afzonderlijke pijnandoeningen, kwamen tot gelijkaardige bevindingen voor amitriptyline en duloxetine bij neuropathische pijn²⁻⁴, maar voor duloxetine bij fibromyalgie waren de resultaten minder overtuigend^{4,5}. De auteurs van de *Cochrane review* over amitriptyline bij neuropathische pijn (2015)² merkten op dat het gebrek aan evidentie niet noodzakelijk betekent dat amitriptyline niet werkt, maar dat de werkzaamheid allicht overschat wordt.
- De review laat geen uitspraken toe over de risico's en baten van antidepressiva versus andere medicatie voor chronische pijn, zoals het anti-epilepticum pregabaline, dat bewezen werkzaam is bij neuropathische pijn⁶.
- Ons zusterschrift Minerva besprak onlangs een *umbrella review* over antidepressiva bij pijn, die vorig jaar verscheen in de BMJ⁷. De conclusie van Minerva luidde dat enige terughoudendheid geboden is bij het voorschrijven van antidepressiva bij chronische pijnandoeningen.
- In de Belgische richtlijn Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn van 2017 (momenteel in herziening) wordt amitriptyline (25-125 mg/d) aanbevolen voor neuropathische pijn en fibromyalgie. Duloxetine (60 mg/d) komt in aanmerking voor diabetische neuropathie en in mindere mate voor fibromyalgie. In de KCE-richtlijn over lage-rugpijn en radiculare pijn luidt de aanbeveling als volgt: Bied niet routinematig tricyclische antidepressiva, of niet-selectieve serotonine-noradrenaline heropnameremmers (SNRI) aan voor de behandeling van lage rugpijn met of zonder radiculare pijn (matig tot zeer laag niveau van bewijskracht).

Bronnen

- 1 Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, Eccleston C, Serfaty M, Stewart G, White S, Moore RA, Phillippo D, Pincus T. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 5. Art. No.: CD014682. DOI: 10.1002/14651858.CD014682.pub2
- 2 Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD008242. DOI: 10.1002/14651858.CD008242.pub3
- 3 Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD011824. DOI: 10.1002/14651858.CD011824
- 4 Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD007115. DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.
- 5 Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD010292. DOI: 10.1002/14651858.CD010292.pub2

6 Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 1. Art. No.: CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub3

7 Stas P. Antidepressiva nuttig om pijn te behandelen? *Minerva* 2023;22:136-41

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.