

# Antidepressiva voor niet-specifieke lagerugpijn?

## Klinische vraag

Zijn antidepressiva effectiever dan placebo voor de behandeling van (vooral chronische) niet-specifieke lagerugpijn?

### Duiding

P. Chevalier

### Bespreking van

Urquhart DM, Hoving JL, Assendelft WW, et al. Antidepressants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 1.

### Achtergrond

We spreken van niet-specifieke lagerugpijn als er geen precieze etiologie kan worden aangetoond. Tot 30% van de gevallen van lagerugpijn recidiveert of wordt chronisch. Antidepressiva worden vaak voorgeschreven voor deze indicatie, ondanks het gebrek aan eenduidig bewijs. Een nieuwe systematische review was dus welkom.

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE en EMBASE (tot september 2007), PsychINFO (tot juni 2006) en Cochrane CENTRAL
- eerder gepubliceerde systematische reviews.

#### Geselecteerde studies

- RCT's die antidepressiva vergelijken met placebo
- met minstens één klinisch relevante uitkomstmaat (pijnintensiteit, algemene verbetering, functionele status, werkhervatting, depressie)
- exclusie van studies: bij patiënten met specifieke klinische beelden (infectie, kanker, metastase, osteoporose, reumatoïde artritis, fractuur); met evaluatie van het antidepressieve effect als primaire uitkomstmaat; na selectie van patiënten met majeure depressie
- inclusie van tien RCT's.

#### Bestudeerde populatie

- volwassenen met niet-specifieke lagerugpijn (gesitueerd onder de schouderbladen en boven de bilplooien), al dan niet uitstralend, met of zonder pijn in de onderste ledematen
- meestal door de auteurs (negen op tien studies) gespecificeerd als chronisch (méér dan zes maanden, maar vaak slechts méér dan zes weken)
- soms met depressieve symptomen
- met voortzetting van andere behandelingen (waaronder NSAID's).

### Uitkomstmeting

- effect op pijn, depressie en functionele capaciteiten, uitgedrukt als **gestandaardiseerd gemiddelde verschil** voor antidepressiva versus placebo of voor de verschillende klassen van antidepressiva onderling
- analyse volgens **random effects model**
- kwalitatieve analyse voor de studies waarvan de resultaten niet gepoold kunnen worden.

### Resultaten

- Meta-analyses
  - voor de verschillende uitkomstmaten: *zie tabel*; geen statistische heterogeniteit (**I<sup>2</sup> van Higgins**)
  - geen statistisch significant verschil versus placebo op het vlak van pijnintensiteit voor tricyclische antidepressiva (twee studies) en voor SSRI's (twee studies).
- Kwalitatieve analyse
  - pijn: tegenstrijdig bewijs voor de effectiviteit van antidepressiva op het vlak van pijnintensiteit bij chronische lagerugpijn
  - depressie: geen duidelijk bewijs van een antidepressief effect bij chronische lagerugpijn.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er geen duidelijk bewijs is dat antidepressiva effectiever zijn dan placebo voor de behandeling van patiënten met chronische lagerugpijn. Dit impliceert niet dat men aan patiënten met lagerugpijn en ernstige depressie geen antidepressiva mag toedienen. Bovendien zijn antidepressiva bewezen effectief voor andere vormen van chronische pijn.

**Financiering:** National Health and Medical Research Council (NHMRC) Australia en departementen van verschillende universiteiten.

**Belangenvermenging:** geen belangenvermenging; één auteur is lid van de editorial board van de Cochrane Back Review Group.

Tabel: **Gestandaardiseerd gemiddelde verschil (95% BI)** voor pijn, depressie en functionele status in de verschillende studies.

Uitkomstmaat	Aantal studies (N) Aantal patiënten (n)	Gestandaardiseerd gemiddelde verschil	95% BI
Pijn	N=6; n=343	-0,06	-0,28 tot 0,16
Depressie	N=2; n=132	0,06	-0,29 tot 0,40
Functionele status	N=2; n=132	-0,06	-0,40 tot 0,29

### Productnamen

- Desipramine: niet beschikbaar in België (was vroeger Pertrofan®)
- Nortriptyline: Nortrilen®
- Fluoxetine: Docfluoxetine®, Fluox®, Fluoxemed®, Fluoxetine EG®, Fluoxetine Sandoz®, Fluoxetine Teva®, Fluoxetine Topgen®, Fluoxone®, Fontex®, Merck-Fluoxetine®, Prosimed®, Prozac®

## Methodologische bedenkingen

De auteurs volgden de Cochranemethodologie: data-extractie door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar, evaluatie van de methodologische kwaliteit van de studies aan de hand van een scorelijst (11 items) van de Cochrane Back Review Group. Drie studies zijn van geringe kwaliteit. Een sensitiviteitsanalyse volgens de methodologische kwaliteit van de studies wijzigt echter de resultaten niet. Er is geen statistische heterogeniteit vastgesteld ( $I^2$  van Higgins). In het geval van klinische heterogeniteit poolen de auteurs de resultaten van de studies niet, maar voeren ze een kwalitatieve analyse uit. Zij zochten naar publicaties in het Engels, het Nederlands, het Frans en het Duits.

## Analyse van de resultaten

De auteurs vermelden dat het slechts voor drie studies mogelijk was te beoordelen of het vastgestelde effect klinisch relevant is en dat geen enkele studie de balans kon opmaken tussen de voordelen van een behandeling en de eventuele ongewenste effecten. De studies laten niet toe om conclusies te trekken over acute of subacute niet-specifieke lagerugpijn. Geen enkel gegeven laat toe om het effect op werkhervatting te evalueren. Is een antidepressivum effectief bij patiënten met lagerugpijn én tegelijk een ernstige depressie? Ook hierover kunnen we op basis van deze meta-analyse geen conclusies trekken. De auteurs benadrukken dat bij andere aandoeningen (kanker, diabetes, multiple sclerose) een antidepressief effect van antidepressiva is aangetoond en dat het effect bij patiënten met lagerugpijn en ernstige depressie nog verder onderzocht moet worden. Ze wijzen er ook op dat tricyclische antidepressiva bewezen effectief zijn bij andere vormen van chronische pijn: neuropathie, fibromyalgie.

## Andere studies en meta-analyses

De auteurs hernemen de resultaten van vroegere meta-analyses<sup>1-3</sup>. Twee hiervan besluiten dat bij chronische lagerugpijn antidepressiva effectiever zijn dan placebo als reductie van de pijnintensiteit<sup>1,3</sup>. In de derde meta-analyse<sup>2</sup>

zijn tricyclische antidepressiva effectief, maar SSRI's niet. De auteurs van de huidige meta-analyse wijten deze uiteenlopende conclusies aan de selectie van andere studies door het gebruik van verschillende inclusiecriteria en aan het combineren van verschillende onderzoeksresultaten. Omwille van de recente datum en de methodologische nauwkeurigheid is de meta-analyse van Urquhart een betere weergave van de huidige evidentie.

Twee recentere studies zijn niet geïnccludeerd in deze meta-analyse. In één studie met een zeer beperkte follow-up (28 patiënten op 61 beëindigden de studie) is nortriptyline bij patiënten met lagerugpijn en ischias niet effectiever dan placebo op het vlak van pijnreductie<sup>4</sup>. In een andere studie zijn bij patiënten met lagerugpijn zonder majeure depressie desipramine of fluoxetine aan verschillende doses effectief op het vlak van pijnintensiteit<sup>5</sup>. Ook hier is de studieuitval groot (38 personen op 121).

Urquhart et al., de auteurs van deze meta-analyse, wijzen er op dat antidepressiva niet in alle richtlijnen worden aanbevolen<sup>6</sup>. Eén van de auteurs is coauteur van het hoofdstuk 'Low back pain (chronic)' in Clinical Evidence<sup>7</sup>. Antidepressiva zijn hier aangeduid als 'likely to be beneficial'. De zoektocht in de literatuur dateert echter van november 2004 en volgens de website moeten de conclusies van 43 artikelen nog worden geïntegreerd; een wijziging is naar alle waarschijnlijkheid te verwachten.

## Ongewenste effecten

De auteurs benadrukken dat de originele studies zéér weinig informatie geven over het optreden van ongewenste effecten. Om de balans tussen voordelen en potentiële risico's beter te kunnen evalueren, is een diepgaandere evaluatie van zowel de mineure als de ernstige ongewenste effecten noodzakelijk.

## ● Besluit Minerva

In tegenstelling tot eerdere meta-analyses toont deze meta-analyse geen voordeel aan van een behandeling met antidepressiva bij volwassenen met (in hoofdzaak) chronische niet-specifieke (zonder vastgestelde oorzaak) lagerugpijn. De potentiële ongewenste effecten van antidepressiva zijn niet goed onderzocht en alleen in studies met een klein aantal patiënten. We kunnen geen conclusies formuleren voor patiënten met chronische lagerugpijn én majeure depressie.

1. Salerno SM, Browning R, Jackson JL. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:19-24.
2. Staiger TO, Caster B, Sullivan MD, Deyo RA. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine* 2003;28:2540-5.
3. Schnitzer TJ, Ferraro A, Hunsche E, Kong SX. A comprehensive review of clinical trials on the efficacy and safety of drugs for the treatment of low back pain. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:72-95.
4. Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007;130:66-75.

5. Atkinson JH, Slater MA, Capparelli EV, et al. Efficacy of noradrenergic and serotonergic antidepressants in chronic back pain: a preliminary concentration-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:135-42.
6. Koes BW, van Tulder MW, Ostelo R, et al. Clinical guidelines for the management of low back pain in primary care: an international comparison. *Spine* 2001;26:2504-13.
7. Maurits van Tulder M, Koes B. Low back pain (chronic). *Clinical Evidence*, web edition. BMJ Publishing Group Ltd 2007.