

Behandeling van chronische hoofdpijn met antidepressiva

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

Referentie: Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c5222.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van tricyclische antidepressiva voor de behandeling van migraine en spanningshoofdpijn?

Achtergrond

Migraine komt frequent voor (prevalentie tussen 8,4 en 18% van de wereldbevolking) en spanningshoofdpijn nog meer (16 tot 30%)¹. Volgens de Intego-cijfers bedraagt de incidentie van beide aandoeningen in België resp. 2,47 en 3,10 per duizend patiënten per jaar (Intego²). Voor de preventie van migraine of spanningshoofdpijn schrijft men vaak tricyclische antidepressiva (TCA's) voor zoals bv. amitriptyline, dat echter niet duidelijk geregistreerd is voor deze indicatie. Ook SSRI's worden hiervoor soms gebruikt. Ondanks het courante gebruik van TCA's voor de behandeling van hoofdpijn, is hun nut voor deze indicatie in geen enkele recente meta-analyse geëvalueerd (versus placebo en versus SSRI's).

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Trials Registry, PsycLIT tot maart 2010
- opzoeken van niet-gepubliceerde studies in CRISP en FEDRIP
- raadplegen van de referentielijsten van de gevonden artikelen.

Geselecteerde studies

- gepubliceerde RCT's bij volwassenen met migraine of spanningshoofdpijn, behandeld met een TCA in monotherapie gedurende minstens vier weken; vergelijking met placebo, een ander geneesmiddel of een niet-medicamenteuze behandeling
- TCA's: amitriptyline 10 tot 150 mg (N=30), clomipramine 30 tot 150 mg (N=4) of een ander TCA
- exclusie: hoofdpijn door overgebruik van geneesmiddelen, door hersenschudding of lumbaalpunctie
- 37 studies voldeden aan de inclusiecriteria.

Bestudeerde populatie

- 3 176 volwassenen, ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 39,6 jaar) met migraine of spanningshoofdpijn (frequente episodes of chronisch) gedefinieerd op basis van de International Headache Society, afkomstig uit verschillende landen en continenten, 73% vrouwen, gemiddeld 70 patiënten (van 10 tot 554) per studie.

Uitkomstmeting

- hoofdpijnindex (= frequentie van hoofdpijn x intensiteit (of andere uitkomstmaat) van hoofdpijn), die de omvang en de belasting van de aandoening weerspiegelt; evaluatie van de frequentie van hoofdpijn op basis van het aantal migraine-aanvallen en het aantal dagen met spanningshoofdpijn; evaluatie van de intensiteit van hoofdpijn aan de hand van **visuele analoge schalen (VAS)** of andere continue meetinstrumenten
- vermindering van de intensiteit van hoofdpijn met minstens 50%
- ongewenste effecten.

Resultaten

- studie-uitval van 0 tot 52%
- hoofdpijnindex voor migraine-aanvallen en voor gemengde vorm van hoofdpijn: **gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD)** voor TCA's versus placebo van -0,70 (95% BI van -0,93 tot -0,48); SMD voor TCA's versus SSRI's van -0,22 (95% BI van -0,75 tot 0,31)
- hoofdpijnindex voor spanningshoofdpijn: SMD voor TCA's versus placebo van -1,29 (95% BI van -2,18 tot -0,39); SMD voor TCA's versus SSRI's van -0,80 (95% BI van -1,63 tot 0,02)
- de werkzaamheid nam toe met de duur van de behandeling: $\beta = -0,11$ (95% BI van -0,63 tot -0,15; $p < 0,0005$)
- vermindering van de intensiteit van hoofdpijn met minstens 50%: TCA's effectiever dan placebo (RR voor spanningshoofdpijn van 1,41 (95% BI van 1,02 tot 1,89); RR voor migraine van 1,80 (95% BI van 1,24 tot 2,62)) en effectiever dan SSRI's (RR voor migraine van 1,73 (95% BI van 1,34 tot 2,22) en RR voor spanningshoofdpijn van 1,72 (95% BI van 1,15 tot 2,55))
- ongewenste effecten: RR voor TCA's versus placebo van 1,53 (95% BI van 1,11 tot 2,12) en versus SSRI's van 2,22 (95% BI van 1,52 tot 3,32); vooral droge mond, vertigo, gewichtstoename, echter zonder verschil in studie-uitval.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat TCA's werkzaam zijn voor de preventie van migraine en spanningshoofdpijn en dat ze effectiever zijn dan SSRI's, maar gepaard gaan met meer ongewenste effecten. De werkzaamheid van TCA's lijkt toe te nemen met de behandelingsduur.

Financiering van de studie: geen externe financiering

Belangenconflicten: de auteurs verklaren dat ze geen belangenconflicten hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is van goede methodologische kwaliteit met een uitgebreide zoektocht in de literatuur. Twee auteurs selecteerden en verwerkten de gegevens onafhankelijk van elkaar. Aan de hand van de richtlijnen van de Cochrane Collaboration, toonden de auteurs aan dat er publicatiebias aanwezig was. Ze onderzochten de impact ervan met de 'trim and fill' methode. Deze methode verminderde de effectgrootte, maar het effect bleef significant. De heterogeniteit was aanzienlijk (I^2 -test dikwijls rond de 90%). Tussen de studies was er een grote variatie in gebruikte doses antidepressiva (zonder titratie). Waar nodig standaardiseerden de auteurs de gegevens en ze poolden de resultaten volgens het random effects model. De drempel van significantie was vastgelegd op $p=0,01$.

De geïncludeerde studies hadden tal van methodologische beperkingen. Zo maakten slechts zeven studies gebruik van een intention to treat analyse. Omdat in sommige studies de studie-uitval bijna 50% bedroeg, maakt het niet uitvoeren van een intention to treat analyse een correcte interpretatie van de resultaten onmogelijk. Een sensitiviteitsanalyse toonde wel aan dat er tussen de studies met of zonder intention to treat analyse geen verschil in effect was. In de oorspronkelijke studies zijn ook de eventuele adjuvante behandelingen (analgetica) zeer slecht gerapporteerd. Ten slotte willen we wijzen op een verschil tussen de cijfers die de auteurs in de tekst vermelden en de cijfers van de forest plot. Dit gaat echter niet gepaard met verschillen in de statistische significantie van de resultaten.

Resultaten in perspectief

In de tekst benadrukken de auteurs dat TCA's significant en met een aanzienlijke effectgrootte de omvang en de belasting van spanningshoofdpijn en migraine verminderen in vergelijking met placebo. In vergelijking met SSRI's was voor beide aandoeningen het effect van TCA's niet significant beter. Het effect werd echter wel randsignificant wanneer de auteurs de resultaten samenvoegden. De reden hiervan is waarschijnlijk het tekort aan **power** van de studies (130 patiënten waarbij men TCA's en SSRI's vergeleek; vier studies met migraine en vier met spanningshoofdpijn). Voor de secundaire uitkomstmaat 'minstens 50% vermindering van de intensiteit van hoofdpijn' waren TCA's effectiever dan SSRI's voor beide aandoeningen. Het aantal patiënten waarvan men de resultaten samenvoegde, was hier echter nog kleiner (69 tot 101 per geneesmiddelengroep per indicatie). Op basis van de globale resultaten konden de auteurs voor beide criteria samen wel een voordeel aantonen van TCA's versus SSRI's. Dat bevestigt de resultaten van een vorige meta-analyse waarbij voor de behandeling van spanningshoofdpijn SSRI's niet beter waren dan placebo en waarschijnlijk minder effectief zouden zijn dan TCA's³. In de hier besproken meta-analyse hebben SSRI's minder ongewenste effecten dan TCA's, hoewel deze van mineure aard zijn en niet leiden tot het stopzetten van de behandeling. We willen ook wijzen op het merkwaardige feit dat het preventieve effect van TCA's op migraine en spanningshoofdpijn toeneemt in functie van de behandelingsduur. Het aantal langetermijnstudies was echter klein (gemiddelde duur van alle studies bedroeg tien weken met een maximum van 26 weken).

De auteurs vergeleken antidepressiva ook met andere medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen. Ze vonden geen significant verschil tussen TCA's en bèta-blokkers noch voor het aantal migraine-aanvallen ($N=3$), noch voor het aantal patiënten met minstens 50% vermindering van het aantal migraine-aan-

vallen ($N=2$). TCA's en vertebrale manipulatie hadden hetzelfde effect op spanningshoofdpijn ($N=2$) of op migraine ($N=1$). Hetzelfde gold voor de vergelijking met cognitieve gedragstherapie (één studie bij spanningshoofdpijn en twee studies bij migraine). Het niveau van bewijskracht van al deze vergelijkende studies is echter zwak, vermits het over kleine studies gaat. Niet-medicamenteuze behandelingen zoals bv. acupunctuur vergelijkt men soms alleen met placebo, waardoor het moeilijk is om de plaats van deze behandeling te situeren binnen een therapeutische strategie^{4,5}. Net zoals de auteurs van de hier besproken meta-analyse, willen we eraan herinneren dat het niet mogelijk is om te beoordelen of het effect van de behandeling al dan niet afhangt van de antidepressieve eigenschappen van de geneesmiddelen.

Besluit Minerva

De resultaten van deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit berusten op kleine, zeer heterogene studies van (zeer) geringe methodologische kwaliteit. Als profylactische behandeling van migraine en spanningshoofdpijn zijn TCA's werkzamer dan placebo en dan SSRI's (zeer zwak niveau van bewijskracht). Voor de vergelijking met andere behandelingen en met niet-medicamenteuze behandelingen zijn er onvoldoende gegevens om conclusies te kunnen trekken.

Voor de praktijk

Voor de preventie van migraine-aanvallen beveelt SIGN TCA's aan (amitriptyline 25-150 mg/dag) (niveau van aanbeveling B) en venlafaxine 75-150 mg/dag (niveau van aanbeveling B), net als bèta-blokkers, topiramaat en valproaat⁶. Voor spanningshoofdpijn gaat de voorkeur van SIGN naar amitriptyline 25-150 mg/dag (niveau van aanbeveling A). Volgens de consensusvergadering van het RIZIV over migraine zijn metoprolol of propranolol, flunarizine, valproïnezuur en topiramaat eerstekeuzemiddelen (GRADE A) en amitriptyline (50-150 mg/dag) (of naproxen, groot hoefblad (petasites) of bisoprolol) tweedekeuzemiddelen⁷. In 2005 was Minerva enigszins terughoudend over het nut van groot hoefblad voor deze indicatie⁸. De hier besproken meta-analyse verandert niets aan de aanbevelingen over het gebruik van TCA's (hoofdzakelijk amitriptyline) voor de behandeling van chronische hoofdpijn.

Referenties

1. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 2001;21:774-7.
2. Bartholomeeusen S, Truyers C, Buntinx F. Ziekten in de huisartspraktijk in Vlaanderen (1994-2008). Acco, Leuven 2010.
3. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
4. Vickers AJ, Rees RW, Zollman CE, et al. Acupuncture for chronic headache in primary care: large, pragmatic, randomised trial. *BMJ* 2004;328:744-9.
5. Christiaens T. Helpt acupunctuur bij chronische hoofdpijn? *Minerva* 2005;4(8):121-2.
6. SIGN. Diagnosis and management of headache in adults. A national clinical guideline. Nov 2008.
7. RIZIV. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine. Consensusvergadering 26 november 2009.
8. Laekeman C. Groot hoefblad extract (Petasites) voor migraine? *Minerva* 2005;4(8):123-4.