

Antidepressiva tegen chronische pijn

Door David Con, psychiater-psychotherapeut en bestuurslid Stichting PILL

Bespreking van Ferreira et al. (2023): Efficacy, safety, and tolerability of antidepressants for pain in adults: overview of systematic reviews. *BMJ* 2023;380: e072415

De British Medical Journal (BMJ) publiceerde op 1 februari 2023 het onderzoekartikel getiteld 'Efficacy, safety, and tolerability of antidepressants for pain in adults: overview of systematic reviews'. Omdat de onderzoeksresultaten en conclusies fraai aansluiten bij de doelstellingen van stichting PILL, namelijk het verantwoord voorschrijven van medicatie, heb ik dit onderzoek geselecteerd voor een bespreking. Ook omdat antidepressiva - los van de reden waarvoor ze gebruikt worden – tot de meest voorgeschreven en gebruikte categorieën psychofarmaca horen. Tot slot ook omdat in dit onderzoek het zogenaamde off-label voorschrijven¹ van psychofarmaca centraal staat.

Ik zal eerst een samenvatting geven van het onderzoek, gevolgd door een reflectie en commentaar.

Onderzoek

Het onderzoek is gedaan om een beeld te krijgen van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van antidepressiva voorgeschreven ter verlichting van pijn bij volwassenen. Het gaat om een overzicht van systematische reviews: een bundeling van data uit 26 bestaande onderzoeken gepubliceerd tussen 2012 en 2022, waarbij antidepressiva vergeleken zijn met placebo bij allerlei pijnandoeningen.

De onderzoekers hebben gekeken naar het effect van de antidepressiva op pijn. Ook hebben ze gekeken naar bijwerkingen en verdraagzaamheid. Verder beoordeelden de onderzoekers in welke mate er bij de betrokken onderzoeken banden waren met de farmaceutische industrie en in hoeverre dit was gerapporteerd in de onderzoeksartikelen.

Belangrijk om de onderzoeksuitkomsten te kunnen beoordelen is de zogenaamde certainty of evidence. Dit is de kwaliteit en betrouwbaarheid van het bewijs. Oftewel, de mate waarop we mogen vertrouwen dat het gemeten effect van bijvoorbeeld antidepressivum X op aangezichtspijn een sterk, matig of zwak en hierdoor slecht bewijs is.

Resultaten

Banden met de farmaceutische industrie zijn aanwezig in 45% van de onderzoeken, afwezig in 29% van de onderzoeken en blijven onduidelijk 26% in van de onderzoekspublicaties.

Effect van antidepressiva op pijn bij pijnandoeningen:

1. Uit geen enkele van de 26 bestaande onderzoeken die gebundeld zijn, blijkt er bewijs van hoge kwaliteit dat antidepressiva werkzaam zijn bij welke pijnandoeningen dan ook.
2. Er is matig bewijs gevonden (bewijs van matige kwaliteit) voor de werkzaamheid van SNRI's² bij rugpijn, pijn na operaties, fibromyalgie en neuropathische pijn (= zenuwpijn).
3. Er is zwak/slecht bewijs gevonden (= bewijs van lage kwaliteit) waaruit blijkt dat:
 - SNRI's werkzaam zijn bij pijn door antihormoonmedicatie bij borstkankerbehandeling, depressie met chronische pijn, en verder knieartrose.
 - SSRI's³ werkzaam zijn depressie met chronische pijn.

¹ Off-label voorschrijven: medicatie voorschrijven voor een aandoening waarvoor het niet geregistreerd is.

² SNRI staat voor serotonin and norepinephrin reuptake inhibitor. Groep antidepressiva die aangrijpt op het serotonine en noradrenaline metabolisme. Voorbeelden zijn venlafaxine en duloxetine.

³ SSRI staat voor specific serotonin reuptake inhibitor. Deze middelengrijpen in op het serotonine metabolisme. Voorbeelden zijn escitalopram, sertraline en paroxetine.

- Tricyclische antidepressiva (TCA's⁴, bijvoorbeeld amitriptyline) werkzaam zijn bij het prikkelbare darmsyndroom, neuropathische pijn (= zenuwpijn) en chronische spanningshoofdpijn.
- 4. SSRI's blijken géén effect op pijn te hebben bij rugpijn, fibromyalgie, functionele dyspepsie (een verlegenheidsterm voor onverklaarde, hinderlijke maagklachten) en pijn op de borst zonder cardiale oorzaak (= zonder dat er een hartaandoening is).
- 5. Het bewijs voor werkzaamheid van antidepressiva bij veel pijnandoeningen blijft onduidelijk. Bijvoorbeeld voor SSRI's bij het prikkelbare darmsyndroom en voor TCA's bij fibromyalgie.

Veiligheid en verdraagzaamheid

De cijfers die in al die 26 gebundelde onderzoeken gevonden zijn over bijwerkingen en veiligheid zijn onduidelijk/onnauwkeurig. Schatting van bijwerkingen door SSRI's en tetracyclische antidepressiva⁵ en MAO-remmers⁶ bij pijn is hierdoor niet mogelijk. SNRI's en TCA's lijken bij sommige pijnandoeningen meer bijwerkingen te geven en minder goed verdragen te worden.

Conclusies van de onderzoekers

In 74% (drie kwart) van de vergelijkingen tussen antidepressiva en placebo tegen pijn blijken antidepressiva niet effectief of ontbreekt overtuigend bewijs voor werkzaamheid tegen pijn. Slechts in 26% (een kwart) van de vergelijkingen tussen antidepressiva en placebo blijken antidepressiva enigszins werkzaam, met de kanttekening dat het om kwalitatief matig bewijs gaat.

De onderzoekers pleiten voor een meer genuanceerde aanpak bij het voorschrijven van antidepressiva tegen pijn.

Commentaar, reflectie en aanbevelingen als recensent

Welke betekenis hebben bovengenoemde resultaten in dit onderzoek? En wat voor betekenis moeten we koppelen aan het pleidooi van de onderzoekers, namelijk een meer genuanceerde aanpak bij het voorschrijven van antidepressiva tegen pijn?

1. Er is geen sterk en degelijk bewijs voor de werkzaamheid van antidepressiva tegen pijn.
2. Dit onderzoek toont dat antidepressiva een verhoogde kans geven op bijwerkingen. Dit is in overeenstemming met zowel wat eerder wetenschappelijk onderzoek heeft getoond als wat patiënten al decennialang melden (ervaringskennis). Helaas lijken voorschrijvers de factor bijwerking en hiermee veiligheid onvoldoende te laten meetellen in hun overwegingen bij het aanbieden en voorschrijven van antidepressiva.
3. Dit onderzoek toont dat banden met de farmaceutische industrie aanwezig zijn òf niet gerapporteerd worden in 71% van de gebundelde onderzoeken. Niet gerapporteerd betekent dat de onderzoekers in hun artikelen niks of niet duidelijk aangeven wat de invloed is van farmaceutische bedrijven in hun onderzoeken. Dit laatste is een kwalijke zaak, omdat wetenschappelijke onderzoekers al vele jaren weten dat banden met de farmaceutische industrie openbaar gemaakt dienen te worden. Waarom is dit van belang? Omdat farmaceutische bedrijven er belang bij hebben om onwelgevallige uitkomsten, zoals toename

⁴ TCA staat voor tricyclisch antidepressivum. Deze middelen grijpen in op zowel de serotonine, noradrenaline als dopamine metabolisme. Voorbeelden zijn amitriptyline, clomipramine en nortriptyline.

⁵ Tetracyclische antidepressiva oftewel atypische antidepressiva zijn bijvoorbeeld mirtazapine en mianserine.

⁶ MAO-remmer staat voor monoamine oxydaseremmer. Deze middelen remmen een enzym dat een rol speelt bij de serotonine, noradrenaline en dopamine afbraak.

van suicidaliteit, weg te moffelen. Epidemioloog Dick Bijl heeft dit uitvoerig besproken in zijn boek 'Antidepressiva en depressie'⁷ (Bijl, 2019) waar ik recent een recensie aan heb gewijd.

4. De huidige voorschrijfp praktijk, waarbij antidepressiva voor talrijke chronische pijnen voorgeschreven worden, is op drijfzand gebaseerd. Kortom, op onderzoeken met beperkt bewijs van matige kwaliteit, onderzoeken waar geen duidelijke conclusies uit te trekken zijn en/of onderzoeken waarbij beïnvloeding door de farma-industrie voor de hand ligt.
5. Huisartsen, medisch specialisten, hun respectievelijke beroepsverenigingen en richtlijnmakers dienen op grond van dit onderzoek van Ferreira et al. hun voorschrijf beleid en richtlijnadviezen drastisch te herzien als het gaat om antidepressiva tegen pijn.
6. Informeer patiënten in de spreekkamer helder en duidelijk dat er géén degelijk bewijs is voor werkzaamheid van antidepressiva bij pijn.
7. Stop met het standaard aanbieden van of benoemen van bijvoorbeeld SSRI's bij fibromyalgie of pijn bij het prikkelbare darmsyndroom.
8. Ervaringskennis dient systematisch verzameld te gaan worden en meegenomen in beleid en richtlijnen. Ervaringskennis toont op dit moment hoezeer antidepressiva in de praktijk, veel meer dan wetenschappelijk onderzoek toont, belemmerende en zelfs ernstige bijwerkingen geven. Ook toont ze dat antidepressiva zich met moeite laten afbouwen. Uit ervaringen van gebruikers blijkt dat er in de spreekkamer te weinig aandacht en kennis is rondom het afbouwproces van psychofarmaca. Beroepsverenigingen en richtlijncommissies, maak hier actief werk van!
9. Het standaard of routinematig voorschrijven van een antidepressivum als andere opties niet werken of beschikbaar zijn is in principe een verkeerde strategie.
10. Chronische pijn wordt onderhouden door een samenspel van psychologische, sociale, lichamelijke en spirituele (zingeving) factoren. Al deze determinanten bieden ingangen voor verandering. Het is een misvatting dat de interventie medisch of farmacologisch moet zijn.
11. Voorschrijvers, wees kritisch bij het herhalen van off-label medicatie, zeker als de medicatie al maanden tot jaren gebruikt wordt. Nodig de patiënt zo nodig uit en onderzoek samen of de off-label medicatie nog effectief is en of het effect opweegt tegen de nadelen. Bouw antidepressiva bedoeld voor chronische pijn geleidelijk af, zo nodig met taperingmedicatie. Consulteer zo nodig een afbouwpoli of psychiater met expertise op het vlak van afbouw.

Het onderzoek dat ik hier besproken heb, inclusief de aanbevelingen van de auteurs en mijn eigen commentaar, sluit naadloos aan bij een hoofddoelstelling van Stichting PILL, namelijk verantwoord medicatie voorschrijven en gebruiken. Het routinematig en frequent voorschrijven en gebruiken van antidepressiva voor pijnandoeningen is onverantwoord en in niemands belang. Naarmate wij met z'n allen erin slagen om de hele zorg, inclusief de chronische zorg en ggz, te transformeren van een op biomedisch denken en rondom stoornis georganiseerd zorgsysteem naar een meer narratief, contextueel, relationeel en mens gedreven zorgsysteem, zullen er openingen ontstaan waardoor bepaalde gestolde problemen en fenomenen naar de achtergrond verdwijnen. In een zorgsysteem waarin artsen en behandelaren meer ruimte hebben voor de relatie, voor het verhaal achter de chronische pijn of het drukke gedrag, voor de binnenwereld, beleving en context, zal er minder nood zijn aan psychofarmaca. Dit laatste is de paradigmaverandering waar Stichting PILL zich voor inzet.

Link naar een PDF-versie van het onderzoeksartikel:

<https://www.bmj.com/content/bmj/380/bmj-2022-072415.full.pdf>

⁷ Bijl, D. (2019). Antidepressiva en depressie. Uitgeverij Lemniscaat.