

Aanpak van neuropathische pijn

Juni 2010

Deze online versie bevat alle informatie van de Transparantiefiche van september 2009 plus alle informatie uit de update van juni 2010.

Kernboodschappen

Bij **pijnlijke diabetische neuropathie** zijn tricyclische antidepressiva de best gedocumenteerde groep. Bij intolerantie of contra-indicaties zijn gabapentine of duloxetine te overwegen. Er bestaat geen rechtstreeks vergelijkend onderzoek tussen de 3 geneesmiddelengroepen in deze indicatie. Geen enkel geneesmiddel heeft een bewezen effect op het afremmen van de neuropathie.

Antivirale middelen geven bij 60-plussers een beperkt effect in de **preventie van postherpetische neuralgie**; andere middelen zijn onvoldoende onderbouwd. Voor de **behandeling van postherpetische neuralgie** zijn tricyclische antidepressiva het best bestudeerd. Bij intolerantie of contra-indicaties zijn gabapentine en pregabaline te overwegen. Er bestaat geen rechtstreeks vergelijkend onderzoek tussen de 3 geneesmiddelengroepen in deze indicatie. De juiste plaats van lokaal capsaïcine en lidocaïne is onduidelijk.

Trigeminusneuralgie reageert best op carbamazepine. Geen enkele ander geneesmiddel werd in deze indicatie voldoende bestudeerd.

De Transparantiefiches zijn online raadpleegbaar op www.bcfi.be

Inhoudsopgave

Kernboodschappen	
Samenvatting en conclusies	3
1. Pijnlijke diabetische neuropathie	5
1.1. Definitie en epidemiologie	5
1.2. Natuurlijk verloop - doelstelling van de behandeling	5
1.3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling	5
1.4. Behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie	6
1.4.1. Niet-medicamenteuze aanpak	6
1.4.2. Intensieve glykemiecontrole	6
1.4.3. Medicamenteuze aanpak	7
◆ Werkzaamheid ten opzichte van placebo	7
◆ Vergelijkende studies	15
◆ Combinatietherapie	17
2. Postherpetische neuralgie	19
2.1. Definitie en epidemiologie	19
2.2. Natuurlijk verloop - doelstelling van de behandeling	19
2.3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling	19
2.4. Aanpak van postherpetische neuralgie	20
2.4.1. Preventie van postherpetische neuralgie	20
◆ Werkzaamheid ten opzichte van placebo	20
◆ Vergelijkende studies	22
2.4.2. Behandeling van postherpetische neuralgie	24
◆ Werkzaamheid ten opzichte van placebo	25
◆ Vergelijkende studies	29
◆ Combinatietherapie	30
3. Trigeminusneuralgie	32
3.1. Definitie en epidemiologie	32
3.2. Natuurlijk verloop - doelstelling van de behandeling	32
3.3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling	32
3.4. Behandeling van trigeminusneuralgie	33
3.4.1. Niet-medicamenteuze aanpak	33
3.4.2. Medicamenteuze aanpak	33
◆ Werkzaamheid ten opzichte van placebo	33
◆ Vergelijkende studies	35
◆ Combinatietherapie	36
3.4.3. Interventies na falen van medicamenteuze therapie	37
4. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties	38
5. Prijsvergelijking van de geneesmiddelen voor de behandeling van trigeminusneuralgie en diabetische neuropathie	42
Referenties	44

Chronische pijn heeft een grote impact op de levenskwaliteit van de patiënten. Hierbij is neuropathische pijn berucht bij arts en patiënt. In deze transparantiefiche willen we de medicamenteuze therapeutische opties toelichten bij de 3 meest voorkomende types neuropathische pijn: de diabetische neuropathie, de postherpetische neuralgie en de trigeminusneuralgie. De voorkeursbehandeling voor deze drie vormen is immers verschillend.

Pijnlijke diabetische neuropathie

Ter preventie en behandeling van diabetische neuropathie wordt een goede diabetesregeling aangeraden, maar dit is zeker bij type 2-diabetici weinig onderbouwd. Er zijn uiteraard genoeg andere redenen om de glykemie van personen met diabetes goed te regelen. Anderzijds is er onvoldoende evidentie om neuropathie op zich als reden te zien voor een zeer strikte diabetesregeling.

Er zijn geen onderbouwde niet-medicamenteuze maatregelen bij de behandeling van diabetische neuropathie. Sommige tricyclische antidepressiva worden reeds lang gebruikt en hebben hun werkzaamheid duidelijk aangetoond. Met SSRI's zijn er slechts enkele kleine studies met onduidelijke resultaten. Duloxetine werd recent uitgebreider bestudeerd en toont een beperkt effect en kan een alternatief zijn bij contra-indicaties of intolerantie voor tricyclische antidepressiva. Gelijkaardige resultaten werden gevonden in één studie met venlafaxine. Mianserine en maprotiline werden onvoldoende bestudeerd om een uitspraak te kunnen doen.

Als antidepressiva niet verdragen worden zijn de anti-epileptica te overwegen. Gabapentine is in deze indicatie het best onderzocht. Pregabaline is, zeker op langere termijn, nog onvoldoende onderzocht. De andere anti-epileptica (onder meer carbamazepine) werden slechts beperkt en in weinig overtuigende studies onderzocht.

De narcotische analgetica tonen in gecontroleerd onderzoek winst, maar gezien het risico op ongewenste effecten en de mogelijkheid van afhankelijkheid, zal men hiermee eerder terughoudend zijn. Opvallend is het totaal gebrek aan onderbouwing voor het gebruik van vitamine B- preparaten. Het grootste probleem bij de aanpak van diabetische neuropathie is het gebrek aan degelijke rechtstreeks vergelijkende studies tussen tricyclische antidepressiva enerzijds en duloxetine, venlafaxine, gabapentine en pregabaline anderzijds. Op basis van onrechtstreekse vergelijkingen blijken de tricyclische antidepressiva het meest werkzaam. Weinig studies onderzochten de te volgen strategie na falen van tricyclische antidepressiva. Ook de belangrijke klinische vraag of combinaties van geneesmiddelen een betere pijnstilling geven, werd bijna niet in gerandomiseerde studies onderzocht. Concluderend lijken de tricyclische antidepressiva de meest rationele keuze. Bij intolerantie of onvoldoende effect lijken duloxetine of gabapentine de alternatieven.

Postherpetische neuralgie

Het gebruik van antivirale middelen ter *preventie van postherpetische neuralgie* is met weinig evidentie onderbouwd: de beperkte gegevens zijn tegenstrijdig. Alleen bij patiënten ouder dan 60 jaar is enig effect te verwachten, gezien de hogere incidentie van postherpetische neuralgie in deze populatie. Een studie met tricyclische antidepressiva die goede resultaten gaf in preventie van postherpetische neuralgie, vraagt naar bevestiging. Brivudine en lokaal idoxuridine hebben voorlopig geen plaats in de preventie. Vaccinatie van 60-plussers met een (in België nog niet beschikbaar) specifiek anti-zoster vaccin lijkt effectief maar een grote groep mensen moet gevaccineerd worden om één geval van postherpetische neuralgie te vermijden; men weet ook nog niet hoelang de immuniteit door het vaccin duurt.

Voor de *behandeling van postherpetische neuralgie* blijven tricyclische antidepressiva de best bestudeerde aanpak; tot nu toe blijkt geen enkele ander geneesmiddel duidelijk effectiever. Bij oudere patiënten kunnen de anticholinerge effecten storend zijn. Narcotische analgetica zijn werkzaam maar ook hier dient men beducht te zijn op ongewenste effecten en de mogelijkheid van afhankelijkheid. Bij de anti-epileptica zijn gabapentine en pregabaline onderbouwde keuzes: ze lijken even werkzaam als de tricyclische antidepressiva. Ook zij hebben een aantal vervelende ongewenste effecten. Spijtig genoeg ontbreekt rechtstreeks vergelijkend onderzoek tussen tricyclische antidepressiva en anti-epileptica bijna volledig en werd de vraag of patiënten die niet reageren op tricyclische antidepressiva baat hebben bij anti-epileptica niet bestudeerd in gecontroleerd onderzoek. Lokale preparaten met capsaiïne en recent ook lidocaïne blijken beperkt werkzaam. In welke mate ze toegevoegd aan een behandeling met tricyclische antidepressiva of anti-epileptica extra winst geven is niet onderzocht. Concluderend kan men stellen dat bij patiënten ouder dan 60 jaar antivirale middelen aangeraden kunnen worden ter preventie van postherpetische neuralgie. Voor de behandeling van postherpetische neuralgie is een tricyclisch antidepressivum de meest rationele keuze. Indien het antidepressivum niet goed verdragen wordt, is gabapentine of pregabaline een onderbouwd, maar duurder alternatief.

Trigeminusneuralgie

Trigeminusneuralgie komt veel minder voor dan de twee voorgaande vormen van neuropathische pijn, maar het zeer pijnlijke karakter ervan vraagt bijzondere aandacht. Behandelen op het moment dat een aanval optreedt, is niet mogelijk wegens de te korte duur van de aanvallen. Doel van de therapie is door een profylactische behandeling de duur van een episode en de intensiteit en frequentie van de aanvallen tijdens deze episode te verminderen. De plaats van carbamazepine (en oxcarbazepine) als eerste keuze bij de preventie van trigeminusneuralgie staat niet ter discussie, ondanks het feit dat er hierover weinig kwaliteitsvol placebo-gecontroleerd onderzoek is. De vraag is vooral welke behandeling men kan voorstellen als carbamazepine (of oxcarbazepine) niet verdragen wordt of onvoldoende werkzaam is. Baclofen en tizanidine blijken beperkt werkzaam, maar gaan gepaard met heel wat ongewenste effecten. Andere anti-epileptica en antidepressiva werden bij trigeminusneuralgie niet bestudeerd in gecontroleerd onderzoek. Een empirische keuze voor fenytoïne of gabapentine wordt vaak voorgesteld, maar dit zal in overleg met de neuroloog gebeuren die eventueel ook de chirurgische opties met de patiënt zal overwegen.

1. Pijnlijke diabetische neuropathie

1.1. Definitie en epidemiologie

Polyneuropathie is een gekende en veel voorkomende verwikkeling van diabetes. De polyneuropathie in het kader van diabetes is meestal symmetrisch en distaal (in 90% van de gevallen) en gemengd sensorimotorisch (in 70% van de gevallen), met een overwicht van de sensorische component. Deze sensorische klachten variëren van enkel de aanwezigheid van paresthesieën (prikkelingen, dof gevoel, het gevoel op kussentjes te lopen) tot echte pijnklachten gaande van diffuse spierpijn en cutane hyperalgesie tot ernstige scheurende of stekende pijnen¹.

De diagnose van diabetische neuropathie kan gesteld worden op basis van het hierboven beschreven pijnklachtenpatroon enerzijds en het klinisch onderzoek anderzijds. Bij klinisch onderzoek wijzen een gestoorde monofilamenttest, gestoorde vibratie- of temperatuurszin en verminderde tot afwezige peesreflexen op de aanwezigheid van een neuropathie². Indien het klinische beeld onduidelijk is, kan een EMG-onderzoek aangewezen zijn om de diagnose te bevestigen^{2,3}.

Voor pijnlijke diabetische neuropathie bestaan er geen specifieke diagnostische criteria.

Diabetes mellitus (zowel type 1 als type 2) is de meest voorkomende oorzaak van polyneuropathie: 19 tot 56% van alle polyneuropathieën zou veroorzaakt zijn door diabetes³. De prevalentie van polyneuropathie is afhankelijk van het type diabetes en de duur van de diabetes. Bij type 1-diabetici is de prevalentie 13 tot 17%³. In type 2-diabetes ziet men bij nieuw gediagnosticeerde diabetici reeds een prevalentie van 7 tot 8%; de prevalentie neemt toe met de duur van de diabetes tot 42% na 10 jaar en 50% na 25 jaar^{1,3}. Recent onderzoek in een populatie van meer dan 1.000 Belgische diabetespatiënten bevestigde dit: bij ruim 40% van de diabetici werd polyneuropathie vastgesteld en de prevalentie ervan was hoger bij de type 2-diabetici dan bij de type 1-diabetici. In deze studie bedroeg de prevalentie van pijnlijke diabetische neuropathie bijna 14%².

Als belangrijkste risicofactoren worden meestal de duur van de diabetes en onvoldoende glykemiecontrole aangehaald. Ook roken, frequent alcoholgebruik en de aanwezigheid van andere diabetescomplicaties zoals nierinsufficiëntie en retinopathie worden genoemd^{1,3}. Al deze risicofactoren werden aangetoond in een prospectief onderzoek bij 1.172 type 1-diabetici zonder neuropathie bij de start van het onderzoek^{4,6}.

1.2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling

Het natuurlijke verloop van pijnlijke diabetische neuropathie wordt nergens expliciet beschreven¹. Spontane verbetering of resolutie wordt gezien, getuige hiervan ook de hoge placeborespons in verschillende studies. In andere gevallen blijft de aandoening lange tijd stabiel of verergert ze na verloop van tijd. Hierover bestaan echter geen epidemiologische gegevens.

Doelstellingen bij de aanpak van pijnlijke diabetische neuropathie zijn:

- reductie of volledige resolutie van de pijnklachten
- vertraging van de evolutie

1.3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling

Volledig verdwijnen van de klachten wordt bij diabetische neuropathie zelden gezien. Over het algemeen wordt een reductie van de pijnklachten met 50% t.o.v. de uitgangswaarden als relevant aanzien^{3,7-10}. Dit komt overeen met een "matige" reductie van de pijn. In sommige studies wordt de lat lager gelegd (bv.: 30% reductie).

Een subjectieve klacht als pijn wordt best gemeten met pijnschalen of pijnvragenlijsten. Frequent gebruikt zijn de VAS-schaal en de McGill Pain Questionnaire. Op een VAS-schaal scoort de patiënt zijn pijn op een lineaire schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (de ergst denkbare pijn). De McGill Pain Questionnaire is een verbale pijnschaal waar de patiënt uit verschillende reeksen woorden telkens het adjectief moet kiezen dat zijn pijn het best omschrijft. De lijst beoordeelt zowel de zintuiglijke als de affectieve en de evaluatieve dimensie van de pijn. Op basis van de geselecteerde adjectieven kan dan een score (0-78) berekend worden. Ook effecten op dagelijks functioneren en levenskwaliteit kunnen gebruikt worden om het effect van de behandeling te beoordelen. In de meeste onderzoeken gebeurt de evaluatie van de werkzaamheid van een behandeling na 8 weken therapie³. Er wordt over het algemeen aangeraden een behandeling minstens 8 weken aan te houden alvorens de werkzaamheid ervan te evalueren.

1.4. Behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie

1.4.1. Niet-medicamenteuze aanpak

Of contactmaatregelen (dragen van verbanden, katoenen kledij) bijdragen tot een effectieve behandeling van de klachten, is niet onderzocht. Over de toepassing van acupunctuur in deze indicatie werden evenmin gerandomiseerde studies gevonden.

Transcutane Elektrische Zenuwstimulatie (TENS)

Er is onvoldoende evidentie over de werkzaamheid van TENS in de behandeling van diabetische neuropathie. Slechts in één klein enkelblind gerandomiseerd onderzoek (n = 31) was TENS na 4 weken meer werkzaam dan placebobehandeling. In de TENS-groep verbeterden de klachten bij 83% van de deelnemers; in de placebogroep slechts bij 38% van de deelnemers³.

1.4.2. Intensieve glykemiecontrole

Er wordt in niet-gerandomiseerd onderzoek een verband gezien tussen onvoldoende glykemiecontrole en de incidentie van diabetische polyneuropathie. In vele richtlijnen wordt dan ook een strikte glykemiecontrole voorgesteld ter preventie en behandeling van diabetische polyneuropathie, maar er zijn weinig specifieke studies over het effect van intensieve glykemiecontrole op het ontstaan en het verloop van diabetische polyneuropathie. De resultaten van de bestaande gerandomiseerde studies zijn niet eenduidig. Vaak wordt verwezen naar de Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) die bij type 1-diabetici een gunstig effect vond van een strikte glykemiecontrole^a.

Bij type 2-diabetes is het effect nog minder duidelijk. De UKPDS-33 studie vond pas na 15 jaar een significant verschil in enkele surrogaateindpunten voor neuropathie (verdwijnen van peesreflexen en biothesiometerwaarden) tussen een intensief behandelde groep en een conventioneel behandelde groep^b. Twee recente studies (follow-up van de STENO-2-studie en de VADT-studie), waarin de incidentie van neuropathie een tertiair eindpunt was, tonen geen effect van strikte glykemiecontrole op het ontstaan en het verloop van diabetische polyneuropathie^c.

- a. De DCCT-studie vergeleek bij 1.441 type 1-diabetici de werkzaamheid van intensieve insulinebehandeling (insulineschema met 3 of meer injecties per dag op geleide van glykemiewaarden) met conventionele insulinebehandeling (één of twee injecties per dag zonder routinematige glykemiecontrole) in de preventie van diabetische neuropathie. Na gemiddeld 6,5 jaar behandeling bedroeg de prevalentie van diabetische neuropathie in een cohorte zonder retinopathie of nefropathie bij aanvang van de studie 3% in de intensief behandelde groep en 10% in de conventioneel behandelde groep (p = 0,006); in een cohorte met reeds geringe retinopathie of nefropathie bij aanvang van de studie was dit 7% in de intensief behandelde groep en 16% in de conventioneel behandelde groep (p < 0,001). Dit leverde NNT's van respectievelijk 12 en 11 op voor het voorkomen van 1 geval van diabetische polyneuropathie^{2,3}.
In een follow-up studie (EDIC) waarin 93% van de patiënten verder gevolgd werd gedurende 8 jaar na het beëindigen van de oorspronkelijke studie bleef de prevalentie van neuropathie in de intensief behandelde groep significant lager (p < 0,0001) ondanks een vergelijkbare glycemiecontrole in die periode².
- b. De UKPDS-33-studie onderzocht bij 3.867 type 2-diabetici de werkzaamheid van intensieve glycemiecontrole in de behandeling van type 2-diabetes. Als surrogaat-eindpunten voor polyneuropathie werden afwezigheid van knie- en achillespeesreflexen en afwijkende biothesiometriewaarden gekozen. Pas na 15 jaar follow-up wordt een significant verschil gezien tussen beide groepen; na 12 jaar follow-up waren de verschillen nog niet significant³.
- c. In de STENO-2-studie zelf (n = 130), waarin aanpak van type 2-diabetes volgens een zeer strikt schema vergeleken wordt met conventionele behandeling, werd geen verschil gezien in prevalentie van diabetische neuropathie; daarvoor was de looptijd ervan te kort (7,8 jaar). Tijdens de follow-up van deze studie, wordt 5,5 jaar na het afsluiten van de oorspronkelijke studie geen verschil gezien in progressie van perifere neuropathie tussen de groep die tijdens de studie intensief behandeld werd en de controlegroep met conventionele behandeling (RR voor progressie van polyneuropathie: 0,97; 95% BI 0,62-1,51)^{11,12}.
In de Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) (n = 1791) wordt evenmin een verschil gezien in incidentie van neuropathie tussen intensieve behandeling volgens strikt vooropgestelde streefdoelen en conventionele behandeling (43,5% in de intensief behandelde groep vs. 43,8% in de controlegroep met standaardbehandeling; p = 0,94)¹³.

1.4.3. Medicamenteuze aanpak van pijnlijke diabetische neuropathie

Men ziet in de meeste onderzoeken een grote placeborespons. Placebetherapie zou bij ongeveer 45% van de patiënten enig effect hebben en de intensiteit van de pijn met gemiddeld 25% doen dalen¹⁴.

◇ WERKZAAMHEID TEN OPZICHTE VAN PLACEBO

Klassieke analgetica

Voor milde gevallen van pijnlijke diabetische polyneuropathie raden veel richtlijnen, zonder veel onderliggende evidentie, aan eerst een poging te ondernemen met klassieke analgetica en pas bij falen ervan over te schakelen naar andere geneesmiddelen. Vaak echter lijken ze tekort te schieten. Gerandomiseerd onderzoek hierover ontbreekt^{1,15,16}.

Antidepressiva

Tricyclische antidepressiva

Een Cochrane review berekende op basis van 5 studies met tricyclische antidepressiva bij patiënten met diabetische neuropathie voor matige pijnreductie een RR van 12,4 en een NNT van 1,3. Er lijken geen verschillen te zijn tussen de verschillende moleculen in deze klasse^a. Twee andere systematische reviews zonder meta-analyse includeren dezelfde studies, en komen tot vergelijkbare conclusies^{1,15}. Een recente review met meta-analyse over tricyclische antidepressiva in de behandeling van diabetische neuropathie includeerde slechts 3 studies en berekende op basis hiervan een OR voor 50% pijnreductie van 22,24^b.

De meest geciteerde ongewenste effecten van tricyclische antidepressiva zijn anticholinerge effecten (o.a. monddroogte, accommodatiestoornissen, urineretentie) en orthostatische hypotensie. Deze effecten zijn dosisgebonden¹.

De indicatie 'diabetische neuropathie' is niet opgenomen in de Belgische bijsluiters van de tricyclische antidepressiva. Wel is de indicatie 'chronische pijn' opgenomen.

- a. Deze Cochrane review includeerde 9 studies die de werkzaamheid van tricyclische antidepressiva onderzochten specifiek bij diabetische neuropathie. De geteste moleculen waren amitriptyline, imipramine, desipramine, clomipramine en nortriptyline. Alle studies toonden een significant hogere werkzaamheid tov placebo, met uitzondering van één van de twee studies met desipramine. 5 studies waren bruikbaar voor meta-analyse en leverden een relatief risico voor matige pijnreductie op van 12,4 (95% BI 5,3-29) en een NNT voor matige pijnreductie van 1,3 (95% BI 1,2-1,5)¹⁷.
- b. In deze review worden slechts 3 studies geïdentificeerd waarin tricyclische antidepressiva specifiek in de behandeling van diabetische neuropathie uitgetest werden. Deze studies werden allen besproken in de Cochrane-review hierboven, maar één ervan werd niet in de meta-analyse opgenomen. Meta-analyse van de 3 studies in deze review levert een OR voor 50% pijnreductie op van 22,24 (95% BI 5,83-84,75)^{7,8}.

Antidepressiva van de tweede groep

Er zijn 3 grote gerandomiseerde positieve studies met *duloxetine* in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie. Het waargenomen verschil in pijnintensiteit tussen duloxetine en placebo na 12 weken behandeling bedraagt 1 à 1,5 punt op een VAS-schaal van 0-10¹⁸⁻¹⁹. De klinische relevantie van dit kleine, doch statistisch significante verschil is onduidelijk. Slechts in één van de drie studies zijn er significant meer personen met 50% of meer pijnreductie in de duloxetinegroep ten opzichte van de placebogroep. In een recente systematische review wordt voor duloxetine in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie een OR voor 50% pijnreductie berekend van 2,55 voor de 60 mg dosis en van 2,10 voor de 120 mg dosis^a. Ook de resultaten van een Cochrane Review bevestigen de werkzaamheid van duloxetine in deze indicatie⁹³. Vergeleken met placebo, hadden significant meer patiënten 50% of meer pijnreductie met duloxetine; het gemiddelde verschil in pijnreductie met duloxetine ten opzichte van placebo was eveneens significant, maar bedroeg slechts 1 punt op een 11-puntenschaal^b. De klinische relevantie van dergelijk klein verschil blijft bediscussieerbaar.

Belangrijke verschillen in werkzaamheid tussen de lage dosis (60 mg eenmaal daags) en de hoge dosis (60 mg tweemaal daags) lijken er niet te zijn, hoewel de hogere dosis in de meeste onderzoeken lichtjes beter scoort^{15,18}. De studie-uitval omwille van ongewenste effecten was hoog in deze studies: in één studie bedroeg deze bijna 20%, in een andere bedroeg deze 12,1% in de duloxetinegroep versus 2,6% in de placebogroep²⁰. Ook in de Cochrane Review waren ongewenste effecten meer frequent in de duloxetinegroepen en deze waren dosisafhankelijk⁹³. Significant meer patiënten stopten de behandeling met duloxetine omwille van ongewenste effecten in vergelijking met placebo^b.

De Cochrane review over antidepressiva in de behandeling van neuropathische pijn bespreekt geen enkele studie met *venlafaxine* specifiek bij personen met pijnlijke diabetische neuropathie¹⁷. In een ander systematisch literatuuroverzicht wordt wel één placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie met venlafaxine specifiek in deze indicatie gevonden²⁰. Venlafaxine in hogere dosis (150 tot 225 mg/dag) was significant meer werkzaam dan venlafaxine in een lage dosis (75 mg/dag) en dan placebo. Na zes weken behandeling zag men een gemiddelde

afname van de pijnintensiteit met 50% met de hoge dosis ten opzichte van 32% met de lage dosis en 27% met placebo. Er wordt een NNT voor minstens 50% pijnreductie berekend van 4,5^c. Er werden niet significant meer ongewenste effecten gezien met venlafaxine dan met placebo²¹. Meest frequente ongewenste effecten waren nausea, dyspepsie, slaperigheid en slaapproblemen. Er wordt gewaarschuwd voor mogelijke publicatiebias²⁰. *Mianserine* was in één studie niet meer werkzaam dan placebo¹⁷. *Maprotiline* was in één kleine studie (n= 33) bij patiënten met pijnlijke neuropathie van verschillende etiologie significant meer werkzaam dan placebo^d.

- a. Op basis van 2 dubbelblinde gerandomiseerde onderzoeken met in totaal 805 deelnemers berekende men een OR voor 50% pijnreductie van 2,55 (95% BI 1,73-3,77) voor de 60 mg dosis en 2,10 (95% BI 1,03-4,27) voor de 120 mg dosis^{7,8}.
- b. Deze Cochrane Review includeerde de 3 gekende RCTs met duloxetine in deze indicatie (n = 1139). Alle drie deze studies duurden 12 weken; gegevens op langere termijn ontbreken. Voor het eindpunt 50% pijnreductie waren zowel duloxetine 60 mg éénmaal daags (RR: 1,65; 95%BI: 1,34 tot 2,03) als duloxetine 60 mg tweemaal daags (RR: 1,66; 95%BI:1,35 tot 2,04) significant meer werkzaam dan placebo. Er was geen significant verschil tussen beide duloxetine-dosissen. Een lagere dosis duloxetine (20 mg) was niet significant meer werkzaam dan placebo. Voor het eindpunt pijnreductie op een 11-puntenschaal waren de gegevens volledig gelijklopend: duloxetine 60 mg (-1,04 punten; 95%BI: -1,37 tot -0,71) en duloxetine 120 mg (-1,16 punten; 95%BI: -1,49 tot -0,83) waren significant meer werkzaam dan placebo, maar verschilden niet van elkaar, terwijl duloxetine 20 mg niet significant meer werkzaam was dan placebo. 16,2% van de patiënten behandeld met duloxetine stopte omwille van ongewenste effecten; in de placebogroep stopte slechts 8,7% van de deelnemers (RR: 1,93; 95%BI: 1,48 tot 2,52)⁹³.
- c. Aan deze studie namen 244 patiënten deel in drie groepen (venlafaxine 75 mg vs. venlafaxine 150-225 mg vs. placebo). Primaire uitkomsten waren wekelijkse scores op een VAS-schaal voor pijnintensiteit en pijnreductie. De hogere dosis was significant meer werkzaam dan placebo zowel op het vlak van pijnintensiteit (verschil tov baseline: 33,8 mm met venlafaxine en 18,7 mm met placebo (p < 0,001)) als op het vlak van pijnreductiescore (59,9 mm met venlafaxine en 43,6 mm met placebo (p < 0,001)). In de lage dosis toonde venlafaxine zich niet meer werkzaam dan placebo. De hoge dosis was significant meer werkzaam dan de lage dosis (p = 0,006 voor pijnintensiteit). Ook voor de secundaire uitkomsten werden deze resultaten bevestigd. Ongewenste effecten werden niet significant meer gezien met venlafaxine dan met placebo en ze waren meestal mild²¹.
- d. Drieëndertig deelnemers beëindigden deze cross-over studie die amitriptyline en maprotiline vergeleek met placebo. De pijn werd geëvalueerd dmv een VAS-schaal. In de maprotiline-arm verbeterden 14 van de 33 deelnemers; in de placebo-groep 8 van de 33. De Cochrane-review vermeldt geen statistische gegevens; volgens de Nederlandse Richtlijn Neuropathie zou dit verschil significant zijn^{3,17}.

SSRI's

Over de werkzaamheid van SSRI's ten opzichte van placebo in de behandeling van neuropathische pijn bestaat heel wat onduidelijkheid. De Cochrane review over antidepressiva in de behandeling van neuropathische pijn vindt slechts 3 kleine placebo-gecontroleerde studies met SSRI's bij diabetische neuropathie, waarvan geen meta-analyse mogelijk was⁹.

- a. In deze review worden 3 studies, met respectievelijk fluoxetine (20 en 40 mg/d; n = 27), paroxetine (40 mg/d; n = 20) en citalopram (40 mg/d, n = 15) besproken. In de Cochrane-review worden deze studies zonder vermelding van statistische gegevens als positief omschreven¹⁷. De resultaten van deze studies zijn echter dermate onduidelijk dat verschillende reviewers ze tegenstrijdig interpreteren^{1,7,22}.

Anti-epileptica

In deze transparantiefiche werd ervoor geopteerd de individuele producten te bespreken. Het dikwijls gemaakte onderscheid tussen "oudere" en "nieuwere" anti-epileptica is immers arbitrair^{7,22}.

Carbamazepine en oxcarbazepine

Er is weinig evidentie voor de werkzaamheid van carbamazepine en oxcarbazepine in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie. Slechts 2 kleine, oudere en methodologisch zwakke studies onderzochten de werkzaamheid van *carbamazepine* (200-600 mg/dag) bij pijnlijke diabetische neuropathie^a. De resultaten van deze 2 onderzoeken pleiten in het voordeel van carbamazepine, maar ze zijn moeilijk te interpreteren omwille van methodologische beperkingen^{1,2}.

De NICE-richtlijn type 2-diabetes vermeldt twee studies met *oxcarbazepine* bij pijnlijke diabetische neuropathie, waarvan er één geen significant verschil t.o.v. placebo toont en een tweede wel^b. Een ander literatuuroverzicht stelt dat er over oxcarbazepine onvoldoende evidentie beschikbaar is²².

- a. Het betreft de studies van Rull (1969, n = 30) en Wilson (1974, n = 40). Over Rull 1969 rapporteert de Cochrane-review dat tussen 30 en 50% meer patiënten verbetering ondervonden met carbamazepine (28/30 deelnemers met verbetering van de klachten) dan met placebo (19/30). Statistische analyse wordt niet vermeld²⁴. In het literatuuroverzicht bij de revisie van de NICE-guideline type 2-diabetes wordt vermeld dat er in deze studie geen statistische analyse gebeurde¹⁵. Desondanks rapporteert een ander literatuuroverzicht dat

deze resultaten statistisch significant zouden zijn (ook hier wordt geen statistische analyse vermeld)¹⁰. Huysman et al. beschouwen deze resultaten als onbetrouwbaar vanwege de korte behandelingsduur, de kleine populatie en het gebruik van een niet-gestandaardiseerde vragenlijst². Op basis van dit ene onderzoek berekende men in een ander literatuuroverzicht een ARR van 0,30²². NICE rapporteert ook de tweede studie en vermeldt hierbij dat deze studie een significant hogere pijnreductie met carbamazepine aan het licht bracht ($p < 0,05$)¹⁵. In een laatste literatuuroverzicht worden beide studies vermeld, maar worden er geen conclusies uit getrokken gezien de zwakke methodologie van de beide studies¹.

- b. De grootste studie met 347 deelnemers vond geen significant verschil tussen oxcarbazepine (600, 1200 en 1800 mg) en placebo op vlak van pijnintensiteit, gemeten met een VAS-schaal. De tweede, kleinere studie met 146 deelnemers rapporteerde wel een significant grotere afname van de pijn met oxcarbazepine tov placebo voor wat betreft pijnintensiteit, gemeten op een VAS-schaal ($p = 0,0108$)¹⁵.

Fenytoïne

Er zijn slechts 2 kleine, oudere studies die de werkzaamheid van fenytoïne bij pijnlijke diabetische neuropathie onderzoeken. In de ene studie wordt er wél een significant verschil t.o.v. placebo gezien, terwijl dit in de tweede niet het geval is^a.

- a. In een kort lopende cross-over-studie (2 weken) was phenytoïne 300 mg wekzamer dan placebo op het vlak van pijnreductie (28/38 deelnemers in de phenytoïnegroep hadden verbetering van hun klachten tov 10/38 in de placebogroep). Statistische significantie niet gerapporteerd. In een langer lopende studie (23 weken) bij slechts 12 deelnemers was phenytoïne niet beter dan placebo in het onderdrukken van de pijn^{1,10,23}.

Natriumvalproaat

In de Nederlandse Richtlijn polyneuropathie wordt een studie met natriumvalproaat bij diabetische neuropathie vermeld. Een significante afname van de pijnintensiteit (gemeten met McGill pijnscore) t.o.v. placebo wordt gerapporteerd, met een NNT voor belangrijke of complete pijnverlichting van 2,5. Grootte van de afname van de pijnscore en verdere statistische analyse worden niet vermeld^{2,3}.

Gabapentine

Een Cochrane review identificeerde 4 placebo-gecontroleerde studies met gabapentine bij pijnlijke diabetische neuropathie. Bij meta-analyse van deze 4 studies bekomt men voor 50% pijnreductie een RR van 2,2 en een NNT van 2,9^a. In een onderzoek waarbij gabapentine, morfine en de combinatie van beiden vergeleken werden met placebo, was de gemiddelde pijnintensiteit tijdens een week behandeling met gabapentine aan maximaal getolereerde dosis niet significant verschillend van deze met placebo^b.

Een systematische review over door de industrie gesponsorde trials met gabapentine in off-label indicaties (migraine profylaxe, bipolaire stoornissen, nociceptieve pijn, neuropathische pijn), bevestigt het bestaan van publicatiebias, maar ook van "selective outcome reporting"⁹⁴, al lijkt dit laatste voor de studies in de indicatie neuropathische pijn minder het geval te zijn^c. Vooral de slechts gedeeltelijke publicatie van de resultaten van één vrij grote negatieve studie in een niet-systematische review^{28,29} stelt problemen^d. Op de primaire uitkomstmaat (verschil in gemiddelde wekelijkse pijnscore op een schaal van 0-10) toonde gabapentine in geen enkele van de geteste doseringen een significant verschil ten opzichte van placebo. Op enkele secundaire eindpunten worden wel significante verschillen aangetoond^e. De studie is wel opgenomen in het evaluatierapport van de FDA en dit kan wellicht verklaren waarom de FDA gabapentine niet registreerde voor de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie^{1,28}. In Europa is gabapentine wel geregistreerd voor deze indicatie.

Canadese onderzoekers oordeelden dat de Cochrane Review over dit onderwerp door deze onthullingen niet meer geloofwaardig was en een nieuwe systematische review met meta-analyse op basis van alle gepubliceerde en niet-gepubliceerde data noodzakelijk was⁹⁵. Zij vonden een statistisch significante, doch beperkte afname van de pijn (minder dan 1 punt op een schaal van 0-10) en een NNT voor 50%-pijnreductie van 8^e.

De frequentst gerapporteerde ongewenste effecten van gabapentine zijn slaperigheid, duizeligheid, ataxie en perifeer oedeem¹. Het gebruik van gabapentine kan leiden tot suïcidale gedachten, emotionele labiliteit, vijandigheid en "abnormale gedachten". Opvolgen van de patiënt i.v.m. psychische ongewenste effecten wordt aangeraden^{30,31}.

- a. Deze Cochrane review includeerde 4 studies met gabapentine bij pijnlijke diabetische neuropathie. In 3 ervan was gabapentine significant werkzamer dan placebo. De maximale dosissen in deze studies bedroegen 1200 tot 3600 mg. In een studie was gabapentine in een dosis van 900 mg nauwelijks of niet werkzamer dan placebo. Meta-analyse van deze 4 studies (totaal aantal deelnemers: $n = 297$) leverde voor 50% pijnreductie een RR op van 2,2 (95% BI 1,7-3,0) en een NNT van 2,9 (95% BI 2,2-4,3)²⁵.
- b. Aan deze cross-over studie met 4 periodes namen 57 patiënten deel, waarvan 35 met diabetische neuropathie. In de gabapentine-groep werd de dosis gabapentine opgetitreerd tot maximaal 3200 mg. De primaire uitkomstmaat was de gemiddelde pijnintensiteit, gemeten op een VAS-schaal van 0-10, gedurende een week behandeling aan maximaal getolereerde dosis. Pijnintensiteit bij baseline bedroeg 5,72. Gabapentine was niet significant werkzamer dan placebo: de gemiddelde pijnintensiteit tijdens maximaal getolereerde behandeling bedroeg 4,15 met gabapentine alleen, tov. 4,49 met placebo (niet significant). Gemeten met de

McGill-pijnscore (secundaire uitkomstmaat) was gabapentine wel significant meer werkzaam. Er werd geen aparte analyse gedaan bij de patiënten met diabetische neuropathie^{26,27}.

- c. Deze review identificeerde 9 al dan niet gepubliceerde studies met gabapentine in de behandeling van neuropathische pijn (6 studies bij patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie). Acht studies werden volledig (6 studies) of gedeeltelijk (2 studies) gepubliceerd. Van één gepubliceerde studie ontbrak het protocol en was er geen toegang tot de interne onderzoeksdocumenten, zodat deze niet verder in het onderzoek opgenomen kon worden. Drie positieve studies (2 bij patiënten met diabetische neuropathie, 1 bij patiënten met verschillende vormen van neuropathische pijn) werden volledig en met ongewijzigde primaire eindpunten gepubliceerd. Eén positieve studie bij patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie werd niet gepubliceerd. Eén negatieve studie bij patiënten met kankerpijn werd met gewijzigde primaire eindpunten gepubliceerd als een positieve studie. Eén andere negatieve studie bij patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie werd slechts gedeeltelijk gepubliceerd (vooral de gunstige resultaten op enkele secundaire uitkomsten) in een niet-systematische review (studie onder punt d hieronder). Eén negatieve studie bij patiënten met neuropathische pijn door zenuwtrauma werd met gewijzigde primaire eindpunten gepubliceerd, maar de resultaten bleven negatief. Van een laatste studie bij patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie tenslotte werden enkel de voorlopige resultaten beschreven in een "letter to the editor"; hierin werd geen verschil gemaakt tussen primaire en secundaire eindpunten; slechts voor één van de gerapporteerde eindpunten was er een significant verschil in het voordeel van gabapentine⁹⁴.
- d. Aan deze studie namen 325 patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie deel, dit is meer dan alle gepubliceerde studies gabapentine vs. placebo samen. Drie verschillende doses gabapentine (600 mg, 1200 mg en 2400 mg per dag) werden vergeleken met placebo. Primaire uitkomstmaat was de evolutie van de pijnklachten, gemeten met een 11-punten Likert-schaal. In alle groepen was er een afname van de pijnscores na 7 weken behandeling. Er waren geen significante verschillen tussen de verschillende groepen. De hogere doseringen toonden wel significante verschillen op secundaire uitkomstmaten zoals slaapinterferentie, impressie van verbetering volgens de arts en levenskwaliteit. De auteurs van dit review-artikel (één van hen is werkzaam bij de producent van gabapentine) wijzen op de "hoge" placeborespons van 27% en proberen hiermee de niet-significantie van de verschillen tussen gabapentine en placebo op het vlak van pijnreductie te verklaren²⁹.
- e. Zij vonden 25 studies met gabapentine in de behandeling van zeer uiteenlopende neuropathische pijnklachten. Voor de uitkomst gemiddelde pijnreductie op een schaal van 0-10 (N = 9, n = 1917) was er een beperkt doch significant verschil in het voordeel van gabapentine (WMD: -0,78; 95%BI: -0,99 tot -0,58). In de 4 studies bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie was het verschil nog kleiner: WMD: -0,48 (95%BI: -0,78 tot -0,18). Slechts 3 studies (1028 patiënten), waarvan slechts één bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie, rapporteerden het aantal patiënten met 50% pijnreductie. Ook hier was er een significant verschil in het voordeel van gabapentine (RR: 1,72; 95%BI: 1,36 tot 2,17; NNT van 8)⁹⁵.

Pregabalin

De meest volledige informatie over pregabalin is te vinden in het registratiedossier voor pregabalin bij het Europese Geneesmiddelenagentschap³². Hierin wordt op basis van zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde data, gesteld dat de pijnklachten onder pregabalin met meer dan de helft verbeterden bij 35% van de deelnemers, t.o.v. 18% onder placebo^a. Een systematisch literatuuroverzicht zonder meta-analyse uit 2007 vond 3 gepubliceerde onderzoeken met pregabalin in de behandeling van diabetische neuropathie. De ARR lagen tussen 0,15 en 0,29²². Het literatuuroverzicht bij de NICE-richtlijn over type 2-diabetes identificeert dezelfde 3 studies. Uit deze studies blijkt dat de 300 en de 600 mg doseringen significant meer werkzaam zijn dan placebo^b.

Recent verscheen een Cochrane Review over pregabalin in de behandeling van chronische pijn⁹⁶. Voor wat betreft 50%-pijnreductie was pregabalin in dosissen van 300 tot 600 mg per dag significant meer werkzaam dan placebo in de behandeling van pijnlijke diabetische polyneuropathie^c. Er waren significant meer ongewenste effecten met pregabalin dan met placebo.

De werkzaamheid en ongewenste effecten lijken vergelijkbaar met deze van gabapentine³⁵. De risico's op lange termijn zijn nog onvoldoende gekend³⁶.

- a. Zes studies werden ondernomen in populaties met enkel diabetische neuropathie, één andere studie bij patiënten met diabetische neuropathie of postherpetische neuralgie (studiepopulaties gaande van 144 tot 383 deelnemers). De 600 mg/dag-dosering was in zo goed als alle studies significant meer werkzaam dan placebo. Enkel in een niet-gepubliceerde vergelijkende studie pregabalin-amitriptyline-placebo (n = 253) was pregabalin 600 mg niet significant meer werkzaam dan placebo³⁴. Voor de 300 mg/dag dosering liggen zowel positieve als negatieve studies voor. Lagere doseringen (75 en 150 mg/dag) waren in de diabetische neuropathie-studies niet significant meer werkzaam dan placebo^{32,36,37}.
- b. Het betreft de studies van Rosenstock (n = 146, pregabalin 300 mg vs. placebo), Lesser (n = 338, pregabalin 75 mg, 300 mg en 600 mg vs. placebo) en Richter (n = 246, pregabalin 150 mg en 600 mg vs. placebo). De 300 mg en de 600 mg-dosering waren beiden meer werkzaam dan placebo (Lesser: p = 0,001, Rosenstock: p = 0,033 en Richter: p = 0,002). De 75 mg en de 150 mg-dosering toonden geen significante verschillen met placebo²².
- c. Deze Cochrane Review includeerde 7 studies met pregabalin bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie (n = 2086). Alle studies, behalve 2, hadden een follow-up van 8 tot 12 weken. Het primaire eindpunt was 50% pijnreductie. In deze indicatie waren enkel pregabalin 300 mg (RR 1,5; 95%BI: 1,2 tot

1,8) en pregabaline 600 mg (RR: 1,7; 95%BI: 1,5 tot 2,0) significant meer werkzaam dan placebo; pregabaline 150 mg was dit niet. Er deden zich significant meer ongewenste effecten voor met de twee hoogste doseringen van pregabaline, vergeleken met placebo. Ook de studie-uitval omwille van ongewenste effecten was significant hoger met pregabaline 300 tot 600 mg dan met placebo (NNH voor pregabaline 300 mg: 9-16 en voor pregabaline 600 mg 7-9)⁹⁶.

Lamotrigine

In verschillende literatuuroverzichten wordt steeds teruggevallen op eenzelfde studie met lamotrigine (200 tot 400 mg/dag), waarvan de resultaten verschillend geïnterpreteerd worden, afhankelijk van welk eindpunt men gebruikt. De Cochrane review oordeelt dat lamotrigine niet effectief is in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie; de CBO-richtlijn polyneuropathie stelt echter op basis van de resultaten van dezelfde studie dat er sterke aanwijzingen zijn dat lamotrigine wel werkzaam is in deze indicatie^a.

- a. Deze studie werd uitgevoerd bij 59 patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie. Volgens La Revue Prescrire waren de gemiddelde pijnscores, gemeten op een VAS-schaal van 0-10 (primaire eindpunt), bij het einde van de behandeling 4,2 in de lamotrigine-groep en 5,3 in de placebogroep. Deze resultaten zouden een statistisch significant verschil aantonen in het voordeel van lamotrigine. Op andere uitkomstmaten als de McGill-pijnscore en beoordeling van verbetering van de klachten door de patiënt werd geen verschil gezien^{1,3}. Scores bij baseline en statistische analyses worden niet vermeld. Volgens de Cochrane review zou het betrouwbaarheidsinterval zeer breed zijn. Deze Cochrane review vermeldt ook dat er 50% of meer pijnreductie was bij 12/27 deelnemers in de lamotrigine groep tov 5/26 deelnemers in de placebo-groep. Dit verschil is niet significant³⁸. Zonder vermelding van betrouwbaarheidsinterval, berekent men hiervoor een NNT van 4³.

Lacosamide

Het nieuwe anti-epilepticum lacosamide werd door de fabrikant eveneens onderzocht voor de indicatie pijnlijke diabetische neuropathie. In een recent gepubliceerde studie van mindere kwaliteit, werd er geen significant verschil gezien in pijnreductie na 18 weken behandeling tussen lacosamide en placebo⁹⁸. Voor verschillende secundaire eindpunten werden wel beperkte, maar statistisch significante verschillen gezien in het voordeel van lacosamide; de klinische relevantie van deze verschillen is onduidelijk^a. Er was ook een hoge studie-uitval omwille van ongewenste effecten.

Lacosamide lijkt dus momenteel geen plaats te hebben in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie.

- a. In deze studie werden 355 patiënten met diabetes type I of type II en pijnlijke diabetische neuropathie gerandomiseerd naar lacosamide (400 of 600 mg per dag) of placebo. Voor het primaire eindpunt (gemiddelde pijnreductie tijdens de laatste 4 weken van behandeling tov baseline) zag men geen significante verschillen tussen de drie groepen. Voor enkele secundaire eindpunten (pijnreductie tijdens verschillende periodes, VAS-scores, PGIC-scores) waren er wel beperkte, statistisch significante verschillen in het voordeel van lacosamide. Er kunnen vragen gesteld worden bij de randomisatie en keuze van eindpunten; de rapportering van de resultaten is zeer beknopt en onduidelijk. De studie-uitval was hoog (31%) en lag hoger in de lacosamide-groepen dan in de placebogroep; helaas werd hierop geen statistische analyse uitgevoerd. Frequentie ongewenste effecten waren centraal (duizeligheid, vermoeidheid, hoofdpijn) en gastro-intestinaal (nausea en braken). Personen met cardiale aandoeningen (ritmestoornissen, hypertensie) werden reeds op voorhand geëxcludeerd uit de studie⁹⁸. Reeds in 2008 weigerde het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) op basis van gegevens uit 4 toen nog niet-gepubliceerde studies (de voorbije jaren werden 3 van deze studies als grotendeels positieve studies gepubliceerd, waaronder bovenstaande studie) een registratie van lacosamide in deze indicatie omwille van de onduidelijke klinische relevantie van het aangetoonde beperkte effect (ongeveer 0,5 punten op een 11-puntenschaal) en het ongunstige profiel qua ongewenste effecten (cardiaal en centraal)⁹⁷. Ook de FDA weigerde in die periode een registratie voor deze indicatie.

Narcotische analgetica

Lange tijd werd gedacht dat opioïden niet werkzaam waren bij neuropathische pijn. Meer en meer komen er argumenten voor het tegendeel. Behandelingen met opioïden op middellange termijn, meestal via orale weg toegediend, waren volgens een Cochrane review wel significant meer werkzaam dan placebo in de behandeling van neuropathische pijn. Het verschil is echter klein en de klinische relevantie ervan wordt in vraag gesteld. De behandelingen in de geïncludeerde studies zijn zeer divers en er gebeurde geen aparte analyse van de studies specifiek bij diabetische neuropathie^a.

Eén systematische review berekende een OR van 4,25 voor 50% pijnreductie met opioïden (inclusief tramadol) in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie^b. Andere systematische overzichten en meta-analyses met enkel *tramadol* vs. placebo includeerden ook onderzoeken met patiënten met andere vormen van neuropathische pijn en berekenden NNT's voor 50% pijnreductie van 3,4 tot 4,3^c. De gebruikte dosis tramadol bedroeg 200 tot 400 mg.

In een dubbelblinde gerandomiseerde studie was er een klein doch significant verschil in afname van de pijnklachten t.g.v. diabetische neuropathie met *oxycodon* (40 tot 80 mg) ten opzichte van placebo (-1,25 op een VAS-schaal van 0-10)^d.

In een onderzoek dat *morfine*, *gabapentine* en de combinatie van beiden vergeleek met placebo, was de pijnintensiteit op een VAS-schaal van 0-10 tijdens een behandeling aan maximaal getolereerde dosis in de morfine-arm (3,70) significant lager dan in de placebo-arm (4,49)^e.

- a. Deze review includeerde 9 "lange-termijn-studies" (n = 460) waarin een opioïd, meestal morfine of oxycodon, gedurende een langere periode (1 tot 10 weken) oraal werd toegediend. De etiologie van de neuropathische pijn was divers. Twee studies met oxycodon waren specifiek opgezet in een populatie met diabetische neuropathie, maar een aparte meta-analyse hierop werd niet uitgevoerd. Alle studies toonden een gunstig effect van de opioïden en 7 van de 9 studies waren bruikbaar voor een meta-analyse (n = 307). Deze toonde een significant grotere werkzaamheid van opioïden tov placebo in de behandeling van neuropathische pijn (-13 op een VAS-schaal van 0-100; 95% BI -16 tot -9). De klinische relevantie van een dergelijk klein verschil kan in vraag worden gesteld³⁹.
- b. Deze systematische review identificeert 1 gerandomiseerd onderzoek tramadol vs. placebo, specifiek bij personen met pijnlijke diabetische neuropathie. De reviewers berekenen een odds ratio voor 50% pijnreductie met tramadol tov placebo van 3,8 (95% BI 1,8-8,0). Op basis van deze studie met tramadol en een tweede studie oxycodon vs. placebo (totaal aantal deelnemers n = 170) berekende men een OR van 4,25 (95% BI 2,33-7,77) voor 50% pijnreductie met opioïden tov placebo⁷.
- c. Een tweede systematische review includeert naast bovenstaande studie met tramadol ook nog een onderzoek bij personen met neuropathie van diverse etiologie, waarvan het grootste deel een diabetische neuropathie had. Op basis van deze twee studies (n = 176) wordt een NNT voor 50% pijnreductie met tramadol berekend van 3,4 (95% BI 2,3-6,4)¹⁰. In een ander literatuuroverzicht wordt op basis van deze tweede studie bij personen met neuropathie van diverse etiologie een NNT voor 50% pijnreductie met tramadol berekend van 4,3 (95% BI 2,4-20)¹.
Een Cochrane-review over de werkzaamheid van tramadol bij personen met neuropathische pijn berekende op basis van de twee bovenstaande studies en een studie bij patiënten met postherpetische neuralgie (totaal aantal deelnemers: n = 303) een NNT voor 50% pijnreductie van 3,8 (95% BI 2,8-6,3)^{40,41}. Er werd geen analyse van de gegevens specifiek over diabetische neuropathie uitgevoerd.
- d. Aan deze studie namen 159 diabetespatiënten deel. Oxycodon werd gestart aan 2 maal daags 10 mg en opgetitreerd tot maximaal 2 maal 60 mg. Primaire uitkomstmaat was het verschil in pijnintensiteit op een VAS-schaal van 0-10 na 4 en 6 weken. Er was een klein, maar statistisch significant verschil in pijnstilling tussen beide groepen van 1,25 punten (p = 0,002). De klinische relevantie hiervan staat ter discussie. De gemiddelde dagdosis oxycodon was 42 mg. Er was een significant hogere uitval in de placebogroep omwille van onvoldoende pijnstilling. Er was geen significant verschil in studie-uitval omwille van ongewenste effecten tussen beide groepen⁴².
- e. Aan deze cross-over-trial met 4 periodes namen 57 patiënten deel, waarvan 35 met diabetische neuropathie. In de morfine-groep werd de dosis sustained-release morfine opgetitreerd tot maximaal 120 mg. De primaire uitkomstmaat was de gemiddelde pijnintensiteit, gemeten op een VAS-schaal van 0-10, gedurende een week behandeling aan maximaal getolereerde dosis. Pijnintensiteit bij baseline bedroeg 5,72. Morfine was significant meer werkzaam dan placebo: de gemiddelde pijnintensiteit tijdens maximaal getolereerde behandeling bedroeg 3,70 met morfine alleen tov 4,49 met placebo (p= 0,01). Er werd geen aparte analyse gedaan bij de patiënten met diabetische neuropathie²⁶.

Vitamine B-preparaten

Een Cochrane review vond 5 placebo-gecontroleerde studies (aantal deelnemers: 14 tot 84) met *vitamine B* (in verschillende doseringen, samenstellingen en toedieningswijzen) in de behandeling van neuropathische pijn. Drie ervan includeerden enkel patiënten met diabetische neuropathie, één was opgezet voor personen met alcoholische neuropathie, een laatste bestudeerde patiënten met een perifere neuropathie zonder vermelding van etiologie. Geen enkele studie kon een effect van vitamine B aantonen op pijnintensiteit, noch op korte, noch op lange termijn. Alleen de studie in alcoholische neuropathie (n= 84) kon significante verschillen aantonen t.o.v. placebo op enkele secundaire neuropathie-gebonden uitkomstmaten⁴³.

Benfotiamine is een synthetisch vitamine B1-derivaat dat onderzocht wordt in de behandeling van (pijnlijke) diabetische neuropathie. Een recent literatuuroverzicht vindt 2 placebo-gecontroleerde studies waarin benfotiamine zich significant meer werkzaam toont dan placebo. De eerste is een kleine pilotstudie, de tweede een iets grotere fase-3 trial. Benfotiamine is niet geregistreerd als geneesmiddel, maar is wel verkrijgbaar als voedingssupplement. De auteurs van het literatuuroverzicht vinden dat benfotiamine geen plaats heeft in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie tot er grotere studies beschikbaar zijn die deze resultaten op langere termijn bevestigen².

Varia

Nortriptyline + flufenazine

De combinatie nortriptyline met flufenazine (een antipsychoticum) was in een klein gerandomiseerd onderzoek (n= 24) significant meer werkzaam dan placebo³. Aangezien nortriptyline in monotherapie werkzaam is in deze indicatie, is het onduidelijk wat de toegevoegde waarde is van het associëren van flufenazine aan de behandeling. De enige vaste associatie van een tricyclisch antidepressivum en een antipsychoticum op de Belgische markt (Deanxit®) is niet geregistreerd voor de indicatie chronische of neuropathische pijn.

Systemisch toegediende lokale anesthetica

Systemisch toegediend lidocaïne is in de praktijk niet bruikbaar voor de behandeling van chronische pijn gezien de korte werkingsduur en de noodzaak voor intraveneuze toediening. Oraal mexiletine is een alternatief. Beide producten toonden zich in een Cochrane review effectief in het bestrijden van neuropathische pijn van diverse etiologieën. Aparte meta-analyse van de studies specifiek bij personen met diabetische neuropathie was onmogelijk. De resultaten van deze studies waren niet eenduidig^a. Ook andere literatuuroverzichten vonden tegenstrijdige resultaten met mexiletine^{1,10,14}. Een recente systematische review berekende op basis van 2 gerandomiseerde onderzoeken een gemiddeld verschil van -1,87 in pijnintensiteit op het einde van de behandeling tussen mexiletine en placebo, gemeten met een VAS-schaal van 0-10^b. De klinische relevantie van dit relatief kleine verschil kan in vraag gesteld worden. Gezien de ongewenste effecten (potentieel aritmogeen) en de onduidelijke werkzaamheid wordt gebruik van mexiletine niet aangeraden¹.

- a. Deze Cochrane-review includeerde 12 gerandomiseerde studies met mexiletine PO en 16 met lidocaïne IV. Met mexiletine werd na meta-analyse van 9 van de geïncludeerde trials een gemiddeld verschil in pijnintensiteit tussen mexiletine en placebo na het beëindigen van de behandeling gezien van 11 mm op een VAS-schaal van 0-100 in het voordeel van mexiletine (95% BI 16 tot 6 mm). Zes studies onderzochten mexiletine specifiek in diabetische neuropathie. De resultaten waren te heterogeen voor meta-analyse. In 3 kleinere studies werd wel een effect aangetoond, terwijl in 3 iets grotere studies geen significant effect werd gevonden. Bij de meta-analyse van 11 lidocaïnestudies bedroeg het gemiddelde verschil in pijnintensiteit tussen lidocaïne en placebo na het beëindigen van de behandeling 11 mm op een VAS-schaal van 0-100 in het voordeel van lidocaïne (95% BI 17 tot 5 mm). Slechts één van deze studies werd uitgevoerd in een populatie met enkel diabetische neuropathie⁴⁴.
- b. Deze review identificeerde 3 studies mexiletine vs. placebo in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie. De meta-analyse van de werkzaamheid includeerde slechts twee ervan (totaal aantal deelnemers: n = 47) en berekende een WMD tussen placebo en mexiletine (600-750 mg) aan het eind van de behandeling, gemeten op een VAS-schaal van 0-10, van -1,87 in het voordeel van mexiletine (95% BI -2,64 tot -1,11). Eén van de geïncludeerde studies in de meta-analyse toonde geen verschil in werkzaamheid tussen mexiletine en placebo^{7,8}.

Capsaicine lokaal

Een systematische review over capsaïcine in de behandeling van neuropathische pijn in het algemeen, vond voor minstens 50% verbetering van de klachten met capsaïcine tov placebo een RR van 1,4 en een NNT van 5,7^a. De resultaten van gerandomiseerd onderzoek specifiek in de behandeling van diabetische neuropathie zijn tegenstrijdig. Verschillende meta-analyses berekenen odds-ratio's van ongeveer 2,5. Vier tot zes patiënten moeten behandeld worden om bij één ervan minstens 50% pijnreductie te bekomen^b. Een recente Cochrane review over de werkzaamheid van capsaïcine in de behandeling van neuropathische pijn rapporteerde naast gegevens uit studies met capsaïcinecrème 0,075% ook gegevens uit studies met een nieuwe capsaïcinepleister (hoge concentratie (8%), eenmalige applicatie) die in de loop van 2009 zowel in Amerika als in Europa geregistreerd werd voor de behandeling van neuropathische pijn (Cochrane Derry 2009). Voor wat betreft de capsaïcinecrème werden dezelfde studies geïncludeerd als in een eerdere meta-analyse en de resultaten zijn dan ook sterk gelijkend: een beperkte, maar significante pijnreductie ten opzichte van placebo. Ook de eenmalige applicatie van een capsaïcinepleister resulteerde in een significante toename van het aantal personen met minstens 30% pijnreductie in vergelijking met placebo^c. Aparte analyse volgens neuropathische pijnconditie was niet mogelijk. Voor beide toedieningswijzen blijft er onduidelijkheid over het klassiek gebruikte eindpunt 50% pijnreductie.

De crème moet 4 maal daags aangebracht worden en leidt vrijwel altijd tot een onaangename lokale reactie met roodheid en een branderig gevoel. Ook met capsaïcinepleisters zijn de voornaamste ongewenste effecten lokale roodheid, irritatie en pijn. Hierdoor is geblindeerd onderzoek met dit product moeilijk en wordt het gebruik ervan minder goed verdragen. Systemische ongewenste effecten werden met capsaïcine niet gezien. Capsaïcinecrème is in België alleen magistraal beschikbaar, de pleisters zijn nog niet op de markt beschikbaar.

- a. In de meta-analyse van deze systematische review werden 6 studies met in totaal 656 deelnemers geïncludeerd. Het relatieve risico voor 50% of meer pijnreductie na 8 weken behandeling bedroeg 1,42 (95% BI 1,23 – 1,65). Dit resulteerde in een NNT van 5,7 (95% BI 4,0-10,0). Slechts één van de studies in deze meta-analyse handelde over patiënten met louter diabetische neuropathie. Het RR bedroeg 1,31 (n = 277; 95% BI 1,08 tot 1,58) in het voordeel van capsaïcine⁴⁵.
- b. Een systematische review met meta-analyse uit 1994 includeerde 4 placebo-gecontroleerde studies met in totaal 309 patiënten. In 2 ervan was capsaïcine significant meer werkzaam dan placebo; in 2 andere niet. De OR voor werkzaamheid van capsaïcine (gemeten volgens de Physician global evaluation-schaal) bedroeg 2,74 (95% BI 1,72 - 4,32), de NNT 4³. Deze meta-analyse wordt ook aangehaald in een ander literatuuroverzicht. Hier wijst men op het grote placebo-effect: pijnvermindering met capsaïcine bij 75% van de patiënten en met placebo bij ongeveer de helft¹⁴. Een andere systematische review includeerde 5 placebogecontroleerde studies (totaal aantal deelnemers 338) met capsaïcine in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie. In 3 ervan toonde capsaïcine zich

significant meer werkzaam dan placebo. Op basis van de resultaten van deze 5 studies werd een NNT van 5,9 voor 50% of meer pijnreductie berekend (95% BI 3,8-13)¹⁰.

Een laatste systematische review vond slechts één gerandomiseerde studie (n = 227). Op basis hiervan werd een OR voor 50% pijnreductie berekend van 2,37 (95%BI 1,32-2,46)⁷.

- c. De auteurs includeerden dezelfde 6 studies met capsaisinecrème 0,075% als de meta-analyse onder punt a. (van één studie werd wel slechts een deel van de patiënten geïncludeerd, zodat het totale aantal patiënten in deze meta-analyse slechts 389 bedroeg). Er was een grote heterogeniteit qua uitkomstmaten tussen de verschillende studies (slechts 2 studies rapporteerden het aantal patiënten met minstens 50% pijnreductie). Het berekende relatieve risico voor pijnreductie (ongeacht de grootte ervan) met capsaïcine ten opzichte van placebo in de 6 studies (looptijd 6 tot 8 weken) bedroeg 1,59 (95%BI: 1,20 tot 2,11; NNT: 6,6). De auteurs includeerden eveneens twee studies met de nieuwe capsaïcinepleister 8% (n = 709, één studie bij patiënten met diabetische neuropathie, de andere bij patiënten met HIV-neuropathie). Het relatieve risico voor minstens 30% pijnreductie met capsaïcine ten opzichte van placebo bedroeg 1,40 (95%BI: 1,12 tot 1,74; NNT: 12)¹⁰⁰.

Alfa-liponzuur

Alfa-liponzuur is een anti-oxidans. Het is niet geregistreerd als geneesmiddel, maar is wel te verkrijgen als voedingssupplement. Over de werkzaamheid van het product in diabetische neuropathie bestaat discussie. Enkele kleine oudere gerandomiseerde studies konden geen verschil aantonen t.o.v. placebo, noch met perorale, noch met intraveneuze toediening⁴⁶. Bij dagelijkse intraveneuze toediening wordt in recente studies (ALADIN I, II en III en SYDNEY 1) een beperkt gunstig effect gezien, dat echter niet aanhoudt na het stoppen van de infuustherapie. De intraveneuze behandelingsduur in deze studies bedroeg maximaal 3 weken^{2,3,14,47}. Onduidelijkheden in randomisatie en methodologie maken de interpretatie van deze resultaten niet steeds eenvoudig. Dagelijkse intraveneuze toediening van geneesmiddelen in de behandeling van chronische aandoeningen is bovendien niet haalbaar in de praktijk. Met peroraal alfa-liponzuur is er slechts één studie (SYDNEY 2) waarin de werkzaamheid bij diabetische neuropathie is bewezen; andere studies zijn negatief^a. Al deze studies handelen over diabetische neuropathie in het algemeen. Het effect op pijnlijke diabetische neuropathie in het bijzonder werd niet duidelijk onderzocht. In een meta-analyse van de behandeling van pijnlijke neuropathie met alfa-liponzuur 600 mg per dag intraveneus gedurende 3 weken toont alfa-liponzuur zich significant meer werkzaam dan placebo^b.

- a. In alle onderzoeken wordt de Total Symptom Score (TSS), een samengestelde parameter die naast pijn ook brandend gevoel, dofheidsgevoel en paresthesieën omvat, als primaire uitkomstmaat gebruikt. Voor pijn zijn er echter andere gevalideerde scoresystemen. ALADIN-I (n = 260) toonde een klein, maar significant verschil aan in afname van de TSS in het voordeel van alfa-liponzuur 600 mg en 1200 mg IV. De interventiegroep bevatte duidelijk meer patiënten met ernstigere klachten. Na het beëindigen van de studie werden 51 van de gerandomiseerde patiënten niet in de analyses verwerkt omdat ze achteraf niet aan de in- of exclusiecriteria bleken te voldoen. Door de hoge placebo-respons, het kleine gevonden verschil en de twijfels over adequate randomisatie en methodologie, zijn de resultaten van deze studie nauwelijks te interpreteren¹⁴. ALADIN-II (n = 299) onderzocht de werkzaamheid van alfa-liponzuur per os. Het onderzoek was weinig robuust en de resultaten zijn niet betrouwbaar³. ALADIN-III (n = 509) vond geen significante verschillen in TSS tussen intraveneuze toediening gedurende 3 weken van 600 mg alfa-liponzuur per dag gevolgd door 6 maanden perorale therapie met alfa-liponzuur 600 mg 3 maal daags, intraveneuze toediening gedurende 3 weken van 600 mg alfa-liponzuur per dag gevolgd door 6 maanden placebo, en intraveneuze toediening van placebo gedurende 3 weken gevolgd door 6 maanden placebo oraal. Een kwart van de deelnemers viel uit, maar deze waren gelijk verdeeld over de drie groepen en deze hoge studie-uitval heeft de resultaten wellicht niet beïnvloed^{3,47}. In het SYDNEY-onderzoek (n = 120) was alfa-liponzuur 600 mg/dag IV gedurende 3 weken significant meer werkzaam dan placebo (geen cijfers geciteerd)³. In het SYDNEY-2 onderzoek stelde men 50% of meer verbetering van de klachten, gemeten met de TSS vast in 50 tot 62% van de deelnemers in de alfa-liponzuur-groepen (600, 1200 of 1800 mg per dag per os) tov 26% in de placebo-groep. Dit is de enige studie die een gunstig effect aantoonde met perorale toediening².
- b. In een meta-analyse was toediening van 600 mg alfa-liponzuur gedurende 3 weken significant meer werkzaam dan placebo. Deze meta-analyse werd zonder vermelding van resultaten en statistische analyse geciteerd². Wel opvallend is dat alle hierboven geciteerde publicaties en de meta-analyse afkomstig zijn van dezelfde of nauw aan elkaar gerelateerde onderzoeksgroepen.

Aldosereductase-inhibitoren

Aldosereductase-inhibitoren zouden theoretisch gezien een rol kunnen spelen in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie. Verschillende moleculen werden zonder succes (geen bewezen werkzaamheid en/of ernstige ongewenste effecten) uitgeprobeerd. Aldosereductase-inhibitoren lijken niet werkzaam te zijn in de behandeling van diabetische polyneuropathie en verdere ontwikkeling van moleculen in deze klasse wordt zinloos geacht, tenzij ze in preklinische fase reeds een duidelijke meerwaarde zouden tonen boven de reeds uitgeteste moleculen⁴⁸.

Levodopa

In een kortlopend kleinschalig dubbelblind onderzoek (4 weken, 25 patiënten) was levodopa (100/25 mg 3 maal daags) significant meer werkzaam dan placebo in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie. Gezien de korte duur en de kleine populatie dienen de resultaten van dit onderzoek met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden. De belangrijke ongewenste effecten en de onduidelijkheid over de werkzaamheid maken dat levodopa in deze indicatie slechts in specialistische setting te overwegen is na falen van verschillende andere therapieën^{3,22}.

Dextromethorfan

Hoewel dextromethorfan geen analgetische component heeft, werd het middel wel getest in verschillende vormen van neuropathische pijn. In één kleine studie (n= 14) was dextromethorfan significant meer werkzaam dan placebo in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie. De afwezigheid van enige placeborespons is verwonderlijk. Een dergelijk klein onderzoek laat niet toe enige conclusies te trekken^{3,7}. In een tweede onderzoek (n= 23) waarin dextromethorfan, memantine en actieve placebo (lorazepam) met elkaar vergeleken werden, werd geen verschil in werkzaamheid vastgesteld tussen dextromethorfan en placebo³.

Memantine

In een onderzoek (n= 23) waarin dextromethorfan, memantine en actieve placebo (lorazepam) met elkaar vergeleken werden, werd geen verschil in werkzaamheid vastgesteld tussen memantine en placebo³.

Isosorbidedinitraatspray lokaal

Een systematische review identificeerde één kleine studie (n= 22) met isosorbidedinitraatspray lokaal in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie. De auteurs van de studie rapporteerden een significant effect in het voordeel van de spray. In de review worden geen gegevens vermeld⁷.

Clonidinepleisters

In één kleine gerandomiseerde studie waren clonidinepleisters niet meer werkzaam dan placebo in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie^{3,22}. Clonidinepleisters zijn niet op de markt in België.

Pentoxifylline

In één gerandomiseerd onderzoek (n= 40) werd geen verschil in werkzaamheid gezien tussen pentoxifylline en placebo in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie³.

Botulinetoxine

Een kleine pilootstudie (n= 18) onderzocht recent de werkzaamheid van botulinetoxine-injecties (12 injecties ter hoogte van de voetrug) in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie ter hoogte van de voet. Twaalf weken na de injecties bedroeg de reductie in gemiddelde pijnscore op een VAS-schaal van 0-10 in de botulinetoxinegroep 2,5 punten, in de placebogroep 0,5 punten. Dit verschil was statistisch significant ($p < 0,05$). Deze resultaten dienen nog in grootschaliger onderzoek bevestigd te worden⁴⁹.

◆ VERGELIJKENDE STUDIES

Er zijn zeer weinig studies die de bewezen werkzame geneesmiddelen bij pijnlijke diabetische neuropathie onderling vergelijken.

In de recente NICE-richtlijn worden in het overzicht van de werkzaamheid van de verschillende geneesmiddelen geen duidelijke verschillen tussen deze geneesmiddelen gezien op basis van voornamelijk indirecte vergelijkingen. Ook de schaarse directe vergelijkingen tonen geen voordeel voor een bepaald geneesmiddel. Desondanks doet NICE toch concrete aanbevelingen: voor diabetische neuropathie wordt duloxetine voorgesteld als eerste keuze en enkel bij contra-indicaties voor duloxetine wordt amitriptyline geadviseerd; na falen wordt aangeraden over te schakelen van duloxetine naar amitriptyline of pregabaline of de aanvankelijk opgestarte behandeling te combineren met pregabaline⁹². Deze NICE-aanbevelingen lijken sterk gekleurd te zijn door een nog niet gepubliceerde gezondheidseconomische analyse (op basis van indirecte vergelijkingen) waarin duloxetine het meest kosten-effectief bleek. Met uitzondering van één kleine studie, werden alle studies met amitriptyline, uit deze analyse geëxcludeerd omdat ze doorgaans ouder en kleiner en methodologisch zwakker zijn.

Antidepressiva onderling

Tricyclische antidepressiva onderling

Een Cochrane review identificeerde 8 studies waarin de werkzaamheid van verschillende tricyclische antidepressiva (amitriptyline, nortriptyline, desipramine, clomipramine en imipramine) met elkaar vergeleken werd in neuropathische pijnsyndromen van verschillende etiologie. Er werd geen significant verschil in werkzaamheid waargenomen tussen amitriptyline en de andere tricyclische antidepressiva (RR 1,1; 95% BI 0,9 tot 1,3)¹⁷.

Antidepressiva van de tweede groep vs. tricyclische antidepressiva

In een direct vergelijkend onderzoek waren maprotiline en amitriptyline beide significant meer werkzaam dan placebo in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie. Tussen beide producten wordt een niet-significant verschil in het voordeel van amitriptyline aangetoond^{3,17}.

Er worden geen studies gevonden waarin duloxetine of venlafaxine rechtstreeks vergeleken worden met tricyclische antidepressiva bij personen met pijnlijke diabetische neuropathie¹⁸. In een onderzoek bij 40 patiënten met pijnlijke neuropathie van verschillende etiologie werd er geen verschil aangetoond tussen venlafaxine (225 mg) en imipramine (150 mg)^{17,20}.

SSRI's vs. tricyclische antidepressiva

Een Cochrane review vond slechts één kleine studie bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie waarin een SSRI vergeleken werd met een tricyclisch antidepressivum. In deze studie met 26 deelnemers werd paroxetine vergeleken met imipramine. Er werd geen significant verschil in werkzaamheid gevonden tussen beide moleculen¹⁷. De studie is wellicht te klein om een eventueel verschil te kunnen aantonen.

Anti-epileptica vs. tricyclische antidepressiva

Gabapentine vs. tricyclische antidepressiva

In één klein dubbelblind gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie kon geen verschil aangetoond worden in werkzaamheid tussen gabapentine en amitriptyline^a. In een tweede studie werd evenmin een significant verschil gevonden tussen beide moleculen op het vlak van werkzaamheid; op methodologisch vlak kunnen er echter heel wat opmerkingen gemaakt worden bij deze studie, zodat de resultaten ervan onvoldoende betrouwbaar zijn om evenwaardigheid te kunnen aannemen^b.

Een kleine gerandomiseerde cross-over studie van beperkte duur (behandelperiodes van 6 weken inclusief wash-out en afbouwperiode) vergeleek de werkzaamheid van nortriptyline, gabapentine en de combinatie van beiden in de behandeling van diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie¹⁰¹. Statistische testing van de vergelijking tussen beide middelen in monotherapie wordt niet gerapporteerd, maar de auteurs vermelden dat de werkzaamheid van gabapentine en nortriptyline in monotherapie vergelijkbaar was^c. De frequentie van ongewenste effecten was vergelijkbaar in beide monotherapiegroepen met uitzondering van monddroogte, dat significant meer voorkwam in de nortriptylinegroep^c.

- In dit dubbelblind gerandomiseerd cross-over onderzoek bij 25 patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie werd de werkzaamheid van amitriptyline (gemiddelde dosis 59 mg) vergeleken met deze van gabapentine (gemiddelde dosis 1565 mg). In de amitriptyline-arm ervoeren 14 van de 21 deelnemers matige of grotere pijnreductie (gemeten op een gevalideerde verbale pijnschaal), in de gabapentine-arm 11 van de 21 deelnemers ($p = 0,26$)^{17,50}.
- Deze studie bij 25 deelnemers met pijnlijke diabetische neuropathie vindt geen significant verschil in werkzaamheid tussen gabapentine en amitriptyline. In de gabapentine-groep rapporteerden 8 van de 13 deelnemers matige of meer verbetering van de klachten op een schaal van 0-4, in de amitriptyline-groep 7 van de 12 deelnemers (RR 0,95; 95%BI 0,50-1,80). Er wordt een vage trend gezien naar meer werkzaamheid van gabapentine. De onduidelijkheid van de randomisatie en het niet-geblindeerd design maken dat de resultaten van dit onderzoek onvoldoende betrouwbaar zijn^{1,17}.
- Deze crossover-studie randomiseerde 56 patiënten (40 met diabetische neuropathie en 16 met postherpetische neuralgie) in drie groepen: gabapentine, nortriptyline en combinatietherapie. Het primair eindpunt was gemiddelde pijnintensiteit gedurende een week behandeling aan maximaal getolereerde dosis (na snelle titratie over maximaal 3 weken), gemeten op een VAS-schaal (0-10). Pijnintensiteit bij aanvang van de studies bedroeg gemiddeld 5,4. De gemiddelde pijnintensiteit met gabapentine bedroeg 3,2 ($p = 0,001$) en met nortriptyline 2,9 ($p = 0,02$). Statistische testing van de vergelijking tussen beide middelen in monotherapie wordt niet gerapporteerd, maar de auteurs vermelden dat de werkzaamheid van gabapentine en nortriptyline in monotherapie vergelijkbaar was. Voor de secundaire eindpunten "minstens matige pijnreductie" en levenskwaliteit worden geen significante verschillen tussen de groepen gezien. Er werden geen ernstige ongewenste effecten gerapporteerd. De frequentie van ongewenste effecten verschilde niet significant tussen beide monotherapiegroepen, met uitzondering van monddroogte dat significant meer voorkwam in de nortriptylinegroep (ongeveer de helft van de patiënten) dan in de gabapentinegroep (een vijfde van de patiënten)¹⁰¹.

Pregabaline vs. tricyclische antidepressiva

Een niet-gepubliceerde studie waarin amitriptyline en pregabaline vergeleken werden met placebo had onvoldoende power om verschillen tussen beide actieve behandelingsgroepen aan te tonen. Pregabaline (600 mg) was in deze studie echter niet significant meer werkzaam dan placebo op het vlak van pijnreductie, gemeten op een VAS-schaal en op het vlak van het aantal deelnemers met 50% of meer pijnreductie, terwijl amitriptyline (75 mg) op beide vlakken wel significant beter scoorde dan placebo^{22,34}.

Lamotrigine vs. tricyclische antidepressiva

Een recent literatuuroverzicht identificeerde één studie waarin de werkzaamheid van lamotrigine en amitriptyline vergeleken werd in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie. Dit onderzoek kon geen verschil in werkzaamheid aantonen tussen beide moleculen¹⁵.

Vitamine B

Vitamine B in verschillende doseringen

Een vergelijkend onderzoek tussen 3 verschillende doseringen van een vitamine B1-preparaat (320 mg, 150 mg en 120 mg) toonde een significante pijnreductie aan t.o.v. baseline met alle doseringen, maar geen significante verschillen tussen de verschillende doseringen. Er was geen placebo-arm in dit onderzoek³.

Vitamine B vs. "andere therapie"

In de Cochrane review over vitamine B in de behandeling van perifere neuropathie worden drie onderzoeken gevonden waarin vitamine B-preparaten in verschillende doseringen en samenstellingen vergeleken worden met respectievelijk alfa-liponzuur, cilostazol en cytidinetrifosfaat in de behandeling van diabetische neuropathie. In deze drie studies was vitamine B telkens statistisch significant minder werkzaam dan het middel waarmee vergeleken werd. De studies zijn klein en de gebruikte uitkomstmaten en resultaten zijn onduidelijk en gebrekkig gerapporteerd. Enkel met alfa-liponzuur werden placebo-gecontroleerde studies uitgevoerd (zie hoger). Met cilostazol (een middel tegen claudicatio, niet op de Belgische markt) en cytidinetrifosfaat (niet beschikbaar op de Belgische markt) werden geen placebo-gecontroleerde studies gevonden⁴³.

Capsaïcine vs. tricyclische antidepressiva

In één studie (235 deelnemers) werd geen statistisch significant verschil in pijnreductie, gemeten op een VAS-schaal, waargenomen tussen amitriptyline (25 tot 125 mg per dag) en 4 maal daags applicatie van capsaïcinecrème (0,075%) in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie: in beide groepen rapporteerde ongeveer drie kwart van de patiënten minstens goede verbetering van de klachten (RR 1,01)¹⁷.

◇ COMBINATIETHERAPIE

Er zijn zeer weinig onderzoeken naar de werkzaamheid van combinatietherapie in de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie. Er werd geen enkel onderzoek gevonden waarin nagegaan wordt wat de beste optie is na het falen van monotherapie met tricyclische antidepressiva of anti-epileptica: overschakelen naar een ander geneesmiddel of associëren van een tweede geneesmiddel. De weinige studies die een combinatietherapie onderzoeken, doen dit niet specifiek na falen van een monotherapie, maar gaan eerder na of een combinatietherapie meerwaarde biedt boven monotherapie of placebo.

Sommige richtlijnen raden aan na falen van tricyclische antidepressiva of anti-epileptica, een opioïd (tramadol, oxycodon) te associëren aan deze middelen, maar hiervoor werd in de literatuur geen evidentie teruggevonden².

Gabapentine + morfine vs. gabapentine of morfine

Een studie bij patiënten met neuropathische pijn toonde beperkte winst met een combinatie van gabapentine en morfine ten opzichte van monotherapie met gabapentine of morfine^a. De benodigde doses morfine en gabapentine waren lager bij gebruik van de combinatie dan wanneer de geneesmiddelen apart toegediend werden. Obstipatie, sedatie en monddroogte zijn de meest frequente ongewenste effecten van de combinatiebehandeling.

- a. De RCT includeerde 57 patiënten, waarvan 35 met diabetische neuropathie en 22 met postherpetische neuralgie. Slechts 41 patiënten doorliepen de volledige studie en konden in de analyse opgenomen worden. De gemiddelde pijnscore tijdens 1 week behandeling aan maximaal getolereerde dosis (na drie weken titratie) bedroeg, gemeten op een VAS-schaal van 10 cm (primaire uitkomst), 5,72 bij baseline, 4,49 met placebo, 4,15 met gabapentine, 3,70 met morfine en 3,06 met de combinatie ($p < 0,05$ voor de vergelijking van de combinatietherapie met placebo, met gabapentine alleen en met morfine alleen). De gemiddelde score op de McGill pijnschaal (range 0-45, secundaire uitkomst) bedroeg 14,4 met placebo, 10,7 na behandeling met gabapentine, 10,7 met morfine en 7,5 met de combinatie ($p < 0,05$ voor de vergelijking tussen combinatietherapie en monotherapie)²⁶.

Gabapentine + nortriptyline vs. gabapentine of nortriptyline

Een kleine gerandomiseerde cross-over studie van beperkte duur (behandelperiodes van 6 weken inclusief wash-out en afbouwperiode) vergeleek de werkzaamheid van nortriptyline, gabapentine en de combinatie van beiden in de behandeling van diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie¹⁰¹. De gemiddelde pijnintensiteit bij maximaal getolereerde dosis was significant lager met de combinatietherapie in vergelijking met beide componenten alleen^a. Er waren geen significante verschillen tussen de 3 groepen voor wat betreft het aantal patiënten met 50% pijnreductie. De maximale dosissen van de geneesmiddelen waren lager in de combinatietherapie dan wanneer ze in monotherapie gebruikt werden. De frequentie van ongewenste effecten was vergelijkbaar in de drie groepen met uitzondering van monddroogte, dat significant meer voorkwam in de nortriptylinegroep en de combinatiegroep^a. Deze studie toont aan dat combinatietherapie een valabele behandelingsoptie is bij patiënten met neuropathische pijn. Uiteraard zijn studies met een langere looptijd nodig om de werkzaamheid van een behandeling bij deze vaak chronische aandoeningen te evalueren. Deze studie levert echter geen antwoord op de vraag wanneer men dient te starten met combinatietherapie (van bij het begin of na falen van 1 of 2 geneesmiddelen).

- a. Deze crossover-studie randomiseerde 56 patiënten (40 met diabetische neuropathie en 16 met postherpetische neuralgie) in drie groepen: gabapentine, nortriptyline en combinatietherapie. Het primair eindpunt was gemiddelde pijnintensiteit gedurende een week behandeling aan maximaal getolereerde dosis (na snelle titratie over maximaal 3 weken), gemeten op een VAS-schaal (0-10). Pijnintensiteit bij aanvang van de studies bedroeg gemiddeld 5,4. De gemiddelde pijnintensiteit met de combinatietherapie bedroeg 2,3 en was significant lager dan met gabapentine 3,2 ($p = 0,001$) en met nortriptyline 2,9 ($p = 0,02$). Men kan zich vragen stellen bij de klinische relevantie van het aangetoonde verschil, ook omdat voor de secundaire eindpunten "minstens matige pijnreductie" en levenskwaliteit geen significante verschillen tussen de drie groepen worden gezien. De maximaal getolereerde dosis gabapentine bedroeg gemiddeld 2433 mg, voor nortriptyline was dit 61,6 mg. In combinatietherapie lagen deze dosissen significant lager (gabapentine: 2180 mg, nortriptyline: 50,1 mg). Er werden geen ernstige ongewenste effecten gerapporteerd. De frequentie van ongewenste effecten verschilde niet significant tussen de drie groepen, met uitzondering van monddroogte dat significant meer voorkwam in de nortriptylinegroep en combinatiegroep (ongeveer de helft van de patiënten) dan in de gabapentinegroep (een vijfde van de patiënten)¹⁰¹.

Gabapentine + venlafaxine vs. gabapentine monotherapie

In een zeer kleine studie ($n = 7$) met "enriched enrollment" (enkel deelnemers die reeds eerder gunstig reageerden op een gabapentinebehandeling werden geïncludeerd) werd het effect van toevoegen van venlafaxine aan een gabapentinebehandeling onderzocht. Het klein aantal deelnemers en het "enriched enrollment" design maken de resultaten van deze studie oninterpreteerbaar²⁵.

Amitriptyline + TENS vs. amitriptyline monotherapie

In een kleine studie (26 deelnemers) werd nagegaan of een behandeling met TENS een additioneel effect gaf bovenop een amitriptyline-behandeling. Na 6 weken amitriptylinebehandeling zag men bij 60% van de deelnemers een afname van de klachten. Hierna werd TENS-behandeling of placebo-TENS-behandeling opgestart bij 23 deelnemers die niet of slechts gedeeltelijk reageerden op de amitriptylinebehandeling. In de TENS-groep verbeterde 85% van de deelnemers verder en werden er significant meer patiënten pijnvrij dan in de placebogroep³.

2. Postherpetische neuralgie

2.1. Definitie en epidemiologie

Postherpetische neuralgie wordt gedefinieerd als pijn die na het verdwijnen van de huidletsels ten gevolge van herpes zoster blijft bestaan in het betreffende dermatoom. Er is geen unanimititeit over het ogenblik vanaf wanneer men spreekt van postherpetische pijn. Naargelang de gehanteerde definitie kunnen de prevalentiecijfers in studies dus ook variëren. "Klinisch belangrijke pijn 3 maanden na de start van de huiduitslag" wordt als definitie en eindpunt aanbevolen⁵¹. Wanneer de pijn langer aanhoudt dan 4 tot 6 weken na de start van de huiduitslag zal de patiënt waarschijnlijk postherpetische neuralgie ontwikkelen^{52,53}. De pijn bij postherpetische neuralgie varieert van een branderig of jeukend gevoel tot dysesthesie. Ze kan resulteren in vermoeidheid, slaapproblemen en depressie, en kan interfereren met dagelijkse activiteiten, vooral bij ouderen^{52,53}.

Het risico van postherpetische neuralgie neemt toe met de leeftijd. De incidentie van postherpetische neuralgie in de huisartsenpraktijk bedraagt 0,5 per 1000 patiënten waarvan ruim 92 percent ouder is dan 50 jaar⁵⁵. In een Britse studie bij huisartsen onderzocht men retrospectief hoeveel patiënten 1 maand na het begin van de huiduitslag, nog pijn hadden. Vóór de leeftijd van 50 jaar was dit zeldzaam, tussen 60 en 65 jaar 20%, en boven de leeftijd van 80 jaar 34%. Andere risicofactoren dan leeftijd kan men niet aantonen⁵⁴.

2.2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling

In een grote prospectieve IJslandse studie (observatie van 100.000 personen over 7 jaar, 421 gevallen van zona) van goede methodologische kwaliteit bestudeerde men de duur van de postherpetische pijn vanaf het verschijnen van de eerste huidletsels. Vermits 96% van de patiënten geen antivirale middelen toegediend kreeg, geeft deze studie een goed beeld van het natuurlijke verloop van zona bij patiënten in de huisartsenpraktijk (zie onderstaande tabel). Meest opvallend is dat in deze studie ernstige postherpetische pijn niet gezien werd bij patiënten jonger dan 60 jaar. In de opvolgingsperiode tot 7 jaar werd geen enkel recidief van de postherpetische neuralgie vastgesteld^{51,56}.

Prevalentie en ernst van postherpetische neuralgie 1, 3 en 12 maanden na het begin van herpes zoster in de verschillende leeftijdsgroepen⁵¹.

	Na 1 maand	Na 3 maanden	Na 12 maanden
Patiënten < 60 jaar			
Volledig pijnvrij	91%	98%	99%
Lichte pijn	7%	1,8%	0,7%
Matige pijn	1,7%	0%	0%
Patiënten > 60 jaar			
Volledig pijnvrij	55%	80%	91%
Lichte pijn	20%	13%	8%
Matige pijn	21%	2%	2%
Ernstige pijn	6%	1,7%	0%

Doelstellingen bij de aanpak van postherpetische neuralgie zijn:

- preventie van postherpetische neuralgie na een acute episode van zona
- behandeling van postherpetische neuralgie

2.3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling

- Bij de **preventie van postherpetische neuralgie** zijn de mogelijke eindpunten: invloed op de *frequentie*, de *intensiteit* en de *duur* van neuralgie. "Klinisch belangrijke pijn 3 maanden na de start van de huiduitslag" wordt als definitie en eindpunt aanbevolen, maar vele studies hanteren kortere periodes en differentiëren niet naargelang de ernst van pijn. Ook hier wordt pijn op diverse manieren gemeten: analgeticagebruik en de invloed op levenskwaliteit en slaap zijn klinisch relevant. Sommige auteurs hanteren als uitkomstmaat 'alle met zoster samenhangende pijn'. Dit betekent een combinatie van de eerder zeldzame postherpetische neuralgie en de vaak voorkomende pijn tijdens de

eerste weken van en na de huidrupties. Een beperkte verkorting van deze pijn in de eerste weken kan reeds een statistisch significant resultaat geven en maakt de beoordeling van de relevantie van het gevonden resultaat moeilijker.

- Bij de **behandeling van postherpetische neuralgie** zijn de *intensiteit* en de *duur* van de pijn de relevante eindpunten.

2.4. Aanpak van postherpetische neuralgie

2.4.1. Preventie van postherpetische neuralgie

◇ WERKZAAMHEID TEN OPZICHTE VAN PLACEBO

Antivirale middelen

Vele richtlijnen raden bij risicogroepen (ouderen, personen met verminderde immuniteit) het opstarten van antivirale geneesmiddelen binnen de 72 uren na verschijnen van de herpesletsels aan ter preventie van het optreden van postherpetische neuralgie^{52,54}. Deze aanbevelingen zijn met weinig evidentie onderbouwd. Aciclovir lijkt na zes maanden geen effect te hebben op de incidentie van postherpetische neuralgie. Met de nieuwere middelen famciclovir en valaciclovir is nog onvoldoende onderzoek gebeurd^{54,57}.

Aciclovir

In een systematische review vond men na behandeling met aciclovir gedurende 7 à 10 dagen meer pijnvermindering dan placebo na 1 à 3 maanden; na 6 maanden was de winst echter verdwenen^a. Deze gegevens worden bevestigd door een recente Cochrane review. Deze vindt geen evidentie van een effect van aciclovir op de incidentie van postherpetische neuralgie 4 en 6 maanden na verdwijnen van de huiduitslag. Eén maand na verdwijnen van de huiduitslag wordt er wel een beperkt gunstig effect gezien^b. De meest voorkomende ongewenste effecten, nausea en hoofdpijn, kwamen in de studies even vaak voor met placebo als met aciclovir.

- a. De systematische review includeerde vijf RCT's bij in totaal 757 patiënten en een opvolgingsduur van 3 tot 6 maanden. Aciclovir werd gedurende 1 week toegediend, meestal in een dagelijkse dosis van 4 gram (in 1 studie 2g/d). Er werd geen meta-analyse uitgevoerd. Drie studies toonden een significant effect op de pijn na 1 tot 3 maanden, met een absoluut risicoverschil tussen aciclovir en placebo van 13 tot 31%. Eén studie vond geen significante verschillen tussen aciclovir en placebo na 3 en zes maanden. Ook de laatste studie, met de lagere dosis aciclovir, toonde geen significant verschil tussen aciclovir en placebo (follow-up-termijn niet vermeld). Na zes maanden was het verschil in geen enkele studie nog significant^{54, 58}.
- b. Deze Cochrane-review includeert 5 studies met aciclovir versus placebo in de preventie van postherpetische neuralgie. Slechts 2 ervan (n = 476) leveren gegevens over de incidentie van postherpetische neuralgie na 6 maanden. Er wordt voor postherpetische neuralgie persistent na 6 maanden een RR berekend van 1,05 (95%BI 0,87 tot 1,27; p = 0,62) en na 4 maanden van 0,75 (95%BI 0,51 tot 1,11; p = 0,15). Op basis van gegevens uit 4 studies (n = 692) wordt voor postherpetische neuralgie na 1 maand een RR berekend van 0,3 (95%BI 0,71 tot 0,96; p = 0,01)⁵⁷.

Famciclovir

Over famciclovir werd slechts 1 RCT gevonden⁵⁴. Toediening van famciclovir (500 of 750 mg, 3 maal per dag gedurende 7 dagen) kortte de duur van postherpetische neuralgie, gedefinieerd als "elke aanhoudende pijn vanaf het moment van verdwijnen van de huidletsels", aanzienlijk in. De mediane duur van de postherpetische neuralgie daalde van ongeveer 4 maanden met placebo naar 2 maanden met famciclovir^a. In een subgroepanalyse kon het gunstig effect enkel aangetoond worden bij patiënten ouder dan 50 jaar⁶⁰. De auteurs van een recente Cochrane review concludeerden dat er op basis van deze ene studie onvoldoende evidentie beschikbaar is over de werkzaamheid van famciclovir in de preventie van postherpetische neuralgie⁵⁷. De keuze voor een afwijkende definitie van postherpetische neuralgie en afwijkende eindpunten maken interpretatie van de resultaten moeilijk. Famciclovir is sinds 2008 in België niet meer op de markt.

- a. De RCT onderzocht het effect van famciclovir 500 mg of 750 mg 3 maal daags gedurende 7 dagen bij 419 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 50 jaar. De follow-up bedroeg 5 maanden. 44% van de patiënten ontwikkelde postherpetische neuralgie, met geen significant verschil in optreden tussen de famciclovir groepen (44,2% met een dagelijkse dosis van 3 x 500 mg en 50,4% met 3 x 750 mg/d) en de placebogroep (38,4%). De duur van de pijn bij patiënten met postherpetische neuralgie verminderde van 119 dagen bij placebo tot respectievelijk 63 en 61 dagen met famciclovir 500 en 750 mg (p < 0,05)^{57,59}.

Valaciclovir

Over de werkzaamheid van valaciclovir, een prodrug van aciclovir met een grotere biologische beschikbaarheid na orale toediening, in de preventie van postherpetische pijn werden geen placebo-gecontroleerde studies teruggevonden.

Specifieke immunoglobulinen tegen het varicella zoster virus

Eén placebo-gecontroleerd onderzoek (n= 40) toont een gunstig effect van de toediening van deze immunoglobulinen op de pijn na 6 weken (p= 0,03). Het effect op de incidentie of duur van postherpetische neuralgie wordt niet beschreven. Ongewenste effecten van deze immunoglobulinen zijn nog onvoldoende bekend. Het gebruik ervan wordt afgeraden tot er voldoende gegevens zijn over werkzaamheid en veiligheid, ook op langere termijn⁵⁶.

Tricyclische antidepressiva

De werkzaamheid van een lage dosis amitriptyline (25 mg per dag), opgestart binnen de 48 uur na de aanvang van de huiduitslag, werd onderzocht in een studie bij patiënten ouder dan 60 jaar. Amitriptyline bleek na 6 maanden werkzamer dan placebo in de preventie van postherpetische neuralgie^a. De interpretatie van de RCT wordt bemoeilijkt door methodologische beperkingen. De preventie van postherpetische neuralgie is niet als indicatie vermeld in de Belgische bijsluiter van amitriptyline.

- a. De RCT vergeleek behandeling met amitriptyline 25 mg/d gedurende 90 dagen met placebo bij 80 patiënten. Het aantal patiënten met postherpetische neuralgie na 6 maanden bedroeg 16% na behandeling met amitriptyline versus 35% na placebo. Dit resultaat is niet significant (p < 0.05). Concomitant gebruik van antivirale middelen was toegestaan en de blinding verliep onduidelijk: hierdoor zijn de resultaten moeilijk te interpreteren.⁵⁴

Systemische glucocorticoiden

Systemische glucocorticoiden zijn, toegediend tijdens de acute fase in monotherapie of in combinatie met aciclovir, niet werkzamer dan placebo in de preventie van postherpetische neuralgie^a. Er kan niet uitgesloten worden dat het gebruik van corticosteroiden een disseminatie van het herpes zoster virus kan veroorzaken⁵⁴.

- a. De systematische review includeerde 5 RCT's bij in totaal 787 patiënten die systemische glucocorticoiden (triamcinolon of prednisolon) vergeleken met placebo na zes maanden. Slechts 2 geïncludeerde trials publiceerden gegevens over de incidentie van postherpetische neuralgie: 1 studie triamcinolon vs. placebo (34 deelnemers) en 1 studie aciclovir + prednisolon vs. aciclovir+placebo (88 deelnemers). Het relatief risico op postherpetische neuralgie 6 maanden na het verschijnen van de huidletsels bedroeg met triamcinolon vs. placebo 1,27 (95% BI 0,20 tot 7,97), en met aciclovir + prednisolon vs. aciclovir + placebo 0,90 (95% BI 0,40 tot 2,03). Twee andere RCT's rapporteerden de duur tot het verdwijnen van de pijn bij corticosteroiden + aciclovir versus placebo + aciclovir en vonden evenmin een winst met corticoiden. In 4 RCT's werd de intensiteit van de pijn gemeten. Door grote heterogeniteit in methode en duur van de pijnregistratie, was meta-analyse van deze gegevens niet mogelijk. Er werden geen significante verschillen tussen corticosteroiden en placebo vastgesteld voor wat betreft ongewenste effecten⁶¹. Cutane disseminatie van herpes zoster werd in een RCT gezien bij 2 patiënten in de prednisolon + placebo groep en bij 1 patiënt in de aciclovir + placebo groep. In de aciclovir + prednisolon groep en in de dubbel placebo groep werd deze complicatie niet gezien⁵⁴.

Lokale toepassing van idoxuridine

Lokale behandeling met idoxuridine in de preventie van postherpetische neuralgie is na 6 maanden niet werkzamer dan placebo^a. Er worden geen belangrijke ongewenste effecten vermeld⁵⁴. Idoxuridine is in België enkel magistraal te verkrijgen.

- a. In een systematische review werden 3 RCT's van lage methodologische kwaliteit geïncludeerd. De auteurs stelden dat twee RCT's een "gunstig effect" vonden op de pijnreductie na 1 maand (geen statistische analyse of p-waarde vermeld), maar geen van de drie RCT's vond een significante winst na zes maanden⁵⁴.

Epidurale injectie van glucocorticoiden en lokale anesthetica

Een eenmalige epidurale injectie met glucocorticoiden en lokale anesthetica heeft volgens de resultaten van 1 studie geen preventief effect op de postherpetische neuralgie na drie of zes maanden^a. Alle onderzochte patiënten namen eveneens antivirale middelen en/of analgetica^{62,63}.

- a. 598 patiënten ouder dan 50 jaar met acute herpes zoster werden gerandomiseerd naar standaardbehandeling (antivirale middelen en analgetica) of standaardbehandeling in combinatie met een epidurale injectie van 80 mg methylprednisolon acetaat en 10 mg bupivacaine. Het primair eindpunt was het aantal patiënten met pijn na 1 maand. Op dat ogenblik had 48% van de patiënten uit de combinatiegroep nog pijn in vergelijking met 58% van de controlegroep die standaardbehandeling kreeg (RR=0,83; 95% BI 0,71 tot 0,97). Na drie en na zes maanden was er geen significant verschil meer tussen beide groepen (patiënten met pijn na 3 maanden: 21% vs. 24%; na 6 maanden: 15% vs. 17%)⁶².

Paravertebrale injecties

In een methodologische zwakke, niet-geblindeerde gerandomiseerde studie bleek de toevoeging van repetitieve paravertebrale injecties met een lokaal anestheticum en steroïden aan standaardtherapie (aciclovir + pijnstilling) meer werkzaam dan standaardtherapie alleen in de preventie van postherpetische neuralgie^a. Gegevens over ongewenste effecten werden niet gerapporteerd. De onduidelijkheid over werkzaamheid en veiligheid van deze interventie, samen met praktische bezwaren (toepasbaarheid in eerste lijn, kosten) maken deze interventie nauwelijks geschikt voor de preventie van postherpetische neuralgie.

- a. Deze studie met 132 patiënten in een pijnkliniek was niet geblindeerd. Patiënten in de standaardgroep kregen geen placebo- of nepinjectie. Patiënten in de actieve groep kregen naast standaardbehandeling 4 paravertebrale injecties met een lokaal anestheticum en steroïden op 1 week tijd (techniek zoals paravertebraal blok). Analyse gebeurde niet volgens het intention to treat-principe. Zowel na 1 als na 3, 6 en 12 maanden was het aantal patiënten met pijn in de met injecties behandelde groep significant lager dan in de standaardgroep. Na zes maanden had nog 22% van de patiënten in de placebogroep ten opzichte van 4% in de actieve groep ($p = 0,003$). Het is onduidelijk hoe de pijn geregistreerd werd en hoe de ernst van de pijn evolueerde. In ieder geval kan men zich vragen stellen bij de hoge incidentie van pijn in de placebogroep. Daarnaast bleek er geen verschil tussen beide groepen voor wat betreft levenskwaliteit. Ongewenste effecten werden niet gerapporteerd⁹¹.

Sympathicusblokkade

Voor de werkzaamheid van deze techniek is tot op heden onvoldoende wetenschappelijk bewijs. Bovendien is de techniek niet zonder risico⁶⁴.

Vaccinatie tegen het varicella zoster virus

Vaccinatie tegen het varicella zoster virus kan de incidentie en ernst van postherpetische neuralgie bij zestigplussers verminderen. In een grootschalige studie werd vastgesteld dat de incidentie van postherpetische neuralgie (pijn 3 maanden na de acute fase) in de gevaccineerde groep verminderde met 66,5% t.o.v. placebo ($p < 0,001$). De incidentie van postherpetische neuralgie bedroeg 0,46 per 1.000 patiëntjaren bij de gevaccineerden en 1,38 in de placebogroep. Dit betekent dat 364 personen moesten gevaccineerd worden om bij 1 patiënt extra postherpetische neuralgie te voorkomen. Na zes maanden was de incidentie van postherpetische neuralgie 0,16 per 1000 persoonsjaren in de vaccinatiegroep en 0,57 in de placebogroep. De NNT bedroeg 805. Men zag vaker een lokale reactie bij de gevaccineerden, maar het betrof doorgaans een milde reactie^a. Het vaccin is alleen onderzocht bij immunocompetente personen en niet in populaties met een sterk verhoogd risico van herpes zoster⁶⁷. Het vaccin kreeg FDA- en EMEA- goedkeuring en is in sommige landen op de markt, maar nog niet in België. De veiligheid moet nog verder onderzocht worden^{68,69}. Ook over de kosteneffectiviteit van het vaccin bestaat nog onduidelijkheid. De duur van de bescherming door het vaccin is nog niet duidelijk.

- a. In de dubbelblinde RCT bij 38.546 personen van 60 jaar of ouder (gemiddelde leeftijd van 69 jaar) kon 95% van de patiënten gedurende 3 jaar na vaccinatie met levend geattenuëerd virus opgevolgd worden. In de 42 dagen na vaccinatie trad huiduitslag t.h.v. de injectieplaats vaker op in de groep die het echte vaccin kreeg dan in de placebogroep (0,1% vs. 0,04%; $p < 0,05$). Ook erytheem (36% vs. 7%), lokale pijn of overgevoeligheid (35% vs. 9%), zwelling (26% vs. 5%) en pruritus (7% vs. 1%) traden vaker op^{65,66}. De FDA legde de producent een postmarketing-surveillance op omdat in een substudie, speciaal opgezet voor de detectie van ernstige bijwerkingen, de frequentie van ernstige bijwerkingen hoger lag in de vaccinatiegroep (1,9% vs. 1,3%). Dit verschil werd niet waargenomen in de volledige groep^{68,69}.

◇ VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN

Valaciclovir versus aciclovir

Valaciclovir verkort in één studie de duur van alle met zoster samenhangende pijn (acute pijn en postherpetische neuralgie) in vergelijking met aciclovir en er is een trend in het voordeel van valaciclovir voor de preventie van persisterende pijn na 6 maanden. Gemiddelde scores op pijnschalen en op levenskwaliteitsschalen verschilden echter niet tussen patiënten behandeld met aciclovir of valaciclovir^a. De aard en de frequentie van ongewenste effecten met beide middelen waren vergelijkbaar. Op basis van deze ene studie en het gebrek aan placebo-gecontroleerde studies met valaciclovir, is er op heden onvoldoende evidentie voor het gebruik van valaciclovir in deze indicatie.

- a. In deze RCT werd toediening van aciclovir 5x 800 mg per dag gedurende 1 week vergeleken met valaciclovir 3 x 1000 mg per dag gedurende 1 of 2 weken bij 1141 patiënten ouder dan 50 jaar. De gemiddelde duur van de met zoster samenhangende pijn na één of twee weken behandeling met valaciclovir bedroeg respectievelijk 38 en 44 dagen, in vergelijking met 51 dagen na één week behandeling met aciclovir (respectievelijk $p = 0,001$ en $p = 0,03$). 18,6% van de patiënten in de groep die gedurende 2 weken met valaciclovir behandeld werd, rapporteerde persisterende pijn na 6 maanden tov van 25,7% in de groep die gedurende 1 week met

aciclovir behandeld werd ($p = 0,03$); in de groep die slechts gedurende één week met valaciclovir behandeld werd, rapporteerde 19,9% van de deelnemers persistente pijn na 6 maanden ($p = 0,08$ tov de aciclovirgroep). Wanneer men beide valaciclovirgroepen samenneemt en vergelijkt met de aciclovirgroep is het verschil eveneens significant (19,3% vs. 25,7%, $p = 0,02$). Het is dit laatste resultaat dat vaak geciteerd wordt wanneer naar deze studie gerefereerd wordt, echter zonder vermelding van het verschil in behandelingsduur tussen beide groepen. Scores op de Gracely-schaal voor pijnintensiteit (verbale schaal) en op de Nottingham Health Profile (schaal voor levenskwaliteit) verschilden niet tussen de behandelingsgroepen. De plasmaspiegels van aciclovir waren tot 3 maal hoger in de valaciclovirgroepen. Deze studie werd niet vermeld in de recente Cochrane-review over antivirale middelen in de preventie van postherpetische neuralgie^{54,55,57,70,71}.

Famciclovir versus aciclovir

Een vergelijkende studie tussen famciclovir en aciclovir kon geen duidelijk verschil in werkzaamheid aantonen voor de preventie van postherpetische neuralgie^a. De ongewenste effecten van famciclovir en aciclovir waren vergelijkbaar en kwamen even vaak voor^{60,72}. Famciclovir is in België niet meer op de markt sinds 2008.

- a. In een RCT ($n=545$) werd toediening van famciclovir in drie verschillende doseringen (250 mg, 500 mg of 750 mg, 3 maal per dag) vergeleken met aciclovir (800 mg, 5 maal per dag), gedurende zeven dagen. Alleen met 500 mg 3 maal per dag resulteerde famciclovir in een kortere duur van de 'met zoster samenhangende pijn' dan met aciclovir. Bij patiënten ouder dan 50 jaar gaf alleen de laagste dosis famciclovir meer verbetering dan aciclovir voor deze uitkomst⁷². De auteurs vermeldden niet hoe groot het verschil was en gaven geen verklaring voor de bevinding dat hogere doses niet doeltreffend waren^{55,60}.

Valaciclovir versus famciclovir

In een studie bij patiënten ouder dan 50 jaar was er geen verschil tussen valaciclovir en famciclovir voor de preventie van postherpetische neuralgie⁵⁴. De mediane duur van de 'met zoster samenhangende pijn' bedroeg 42 dagen met valaciclovir vs. 44 dagen met famciclovir (niet significant). Ook het aantal patiënten met pijn na drie en zes maanden was niet verschillend tussen beide producten. De meest geciteerde ongewenste effecten waren hoofdpijn en nausea. Deze kwamen even frequent voor met beide producten^a.

- a. In een RCT ($n= 597$) kon geen significant verschil gevonden worden in de tijd tot resolutie van postherpetische neuralgie tussen famciclovir 3x500 mg/d en valaciclovir 3x 1g/d, beide opgestart binnen de 72 uur na het optreden van de huiduitslag en toegediend gedurende 7 dagen (HR=1,01; 95% BI 0,82 tot 1,24). Na drie maanden had 32% van de patiënten die valaciclovir gekregen hadden nog steeds pijn, vs. 34% met famciclovir. Na zes maanden had in beide groepen nog 19% van de patiënten pijn^{54,59}.

Brivudine versus famciclovir

De juiste plaats van brivudine bij de aanpak van zona blijft onduidelijk. Een studie bij meer dan 2.000 patiënten die gelijkwaardigheid met famciclovir vaststelde voor de uitkomst 'preventie van chronische pijn', gebeurde met een lager dan gangbare dosis famciclovir^a.

- a. In een RCT bij 2.027 patiënten van 50 jaar of ouder werd brivudine 1 x 125 mg/d vergeleken met famciclovir 3 x 250 mg/d, beide toegediend gedurende 7 dagen. De prevalentie van postherpetische neuralgie drie maanden na de start van de therapie bedroeg 11,3% met brivudine vs. 9,6% met famciclovir (OR= 1,20; 95% BI 0,88 tot 1,63)⁷³.

Brivudine versus aciclovir

In een observationeel onderzoek met een follow-up van 8 tot 17 maanden concludeerde men dat brivudine werkzamer was dan aciclovir in de preventie van postherpetische neuralgie, gedefinieerd als zoster-geassocieerde pijn na het verdwijnen van de rash^a. Gezien de methodologische beperkingen van dit type onderzoek kan men hieruit weinig besluiten⁷³.

- a. 662 patiënten die deelgenomen hadden aan 2 studies (536 van de 1227 patiënten uit een post-hoc analyse van een RCT brivudine-aciclovir voor de acute behandeling van herpes zoster en 126 van de 642 patiënten uit een niet gepubliceerde dosis-escalatie studie met brivudine) werden tussen 8 en 17 maanden na start van de behandeling bevroegd over het optreden van postherpetische neuralgie. Men kwam antwoorden van 309 patiënten met aciclovir (5 x 800 mg/dag) en 299 patiënten met brivudine (1 x 125 mg/dag). Het percentage patiënten met postherpetische neuralgie zou volgens deze gegevens 43,5% bedragen bij patiënten die aciclovir gekregen hadden en 32,7% met brivudine ($p=0,006$). De selectie op onduidelijke criteria van patiënten uit verschillende studies kan verschillen veroorzaakt hebben tussen beide medicatiegroepen en dit kan de resultaten beïnvloed hebben⁷³.

Netivudine versus aciclovir

Netivudine was in 1 studie minder werkzaam dan aciclovir in de preventie van postherpetische neuralgie^a. Netivudine is niet gecommercialiseerd in België.

- a. In een RCT bij 511 patiënten van 50 jaar of ouder was er geen significant verschil tussen aciclovir en netivudine in de duur tot de eerste pijnvrije periode. Met aciclovir was de postherpetische neuralgie sneller verdwenen dan met netivudine ($p = 0,007$). Het percentage patiënten met persisterende pijn na 6 maanden bedroeg 10% met aciclovir en 15% met netivudine (p -waarde niet vermeld)⁵⁴.

Lokaal idoxuridine versus oraal aciclovir

Lokale toepassing van idoxuridine 40% oplossing tijdens de acute fase gaf in 1 studie geen significant verschil in het aantal patiënten met postherpetische pijn in vergelijking met behandeling met aciclovir peroraal^a. Het percentage patiënten met pijn 1 maand na het genezen van de huidletsels was evenmin verschillend. Er werden geen belangrijke ongewenste effecten vastgesteld⁵⁴. In België is idoxuridine enkel als magistrale bereiding beschikbaar.

- a. De RCT ($n=189$) vergeleek idoxuridine 40% oplossing, gedurende vijf dagen toegediend in de vorm van 5 applicaties per dag, met aciclovir 5 x 800 mg per dag gedurende 7 dagen. Over het optreden van postherpetische neuralgie werden geen cijfers gegeven in Clinical Evidence. Het percentage patiënten met pijn 1 maand na het verdwijnen van de huidletsels bedroeg 5% met idoxuridine vs. 13% met aciclovir (niet significant)⁵⁴.

Famciclovir versus TENS (transcutane elektrische zenuwstimulatie)

In één literatuuroverzicht wordt één studie vermeld die famciclovir vergelijkt met TENS in de preventie van postherpetische neuralgie. TENS zou een sterkere afname van de pijn veroorzaken dan famciclovir na 3 en 6 maanden⁷⁴. Er wordt geen statistische analyse vermeld.

2.4.2. Behandeling van postherpetische neuralgie

Niet-medicamenteuze aanpak

Ijsapplicaties

Ijsapplicaties zouden de pijnklachten kortdurend onderdrukken, maar werden niet geëvalueerd in gerandomiseerd onderzoek⁵³.

Vermijden van huidstimulatie

Omdat de huid overgevoelig is, zou het vermijden van huidstimulatie op korte termijn de pijn reduceren. Kledij uit natuurlijke vezels geeft minder huidirritatie dan kledij uit synthetische vezels⁵³. Het effect van deze maatregel werd niet in studies onderzocht.

Acupunctuur en TENS

De werkzaamheid van acupunctuur en TENS in de behandeling van postherpetische neuralgie werd slechts beperkt bestudeerd. Er is één studie van acupunctuur versus een placebo-procedure. Ook werd er één onderzoek gevonden dat beide procedures met elkaar vergelijkt. Deze onderzoeken geven tegenstrijdige resultaten^a. In een Cochrane review wordt een studie geciteerd waarin de werkzaamheid van TENS vergeleken wordt met medicamenteuze combinatietherapie met carbamazepine en clomipramine. De studie is klein en methodologisch zwak; ze zou een voordeel aantonen voor de medicamenteuze therapie^b.

- a. Een eerste RCT vergeleek het effect van 6 weken behandeling met acupunctuur vs. een placebo-procedure ("mock-TENS") bij 62 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 72 jaar en postherpetische neuralgie. Acupunctuur was in deze kleine studie niet meer werkzaam dan placebo. In beide groepen waren 7 patiënten bij de opvolging na 14 weken verbeterd. Er was veel studie-uitval met acupunctuur (43% vs. 9% met placebo)⁷⁴.
Een tweede RCT vergeleek het effect van zes weken behandeling met auriculare acupunctuur vs. TENS bij 23 patiënten met een leeftijd van mediaan 73 jaar met postherpetische neuralgie. Tijdens de behandeling met acupunctuur werd vaker pijnverbetering bereikt dan met TENS (50% vs. 8%), maar alle patiënten in de acupunctuur-groep op 1 na haakten af na de behandeling omwille van onvoldoende pijnverlichting⁷⁴.
- b. In deze RCT met 29 deelnemers werd de werkzaamheid van TENS vergeleken met deze van een combinatietherapie met carbamazepine en clomipramine. Early cross-over was toegestaan en uiteindelijk werden de gegevens van slechts 12 deelnemers in de analyse opgenomen. Acht van de 9 deelnemers in de groep met medicamenteuze therapie en 2 van de 3 deelnemers in de TENS-groep ervoeren substantiële verbetering. De auteurs van de oorspronkelijke studie concludeerden hieruit dat de combinatietherapie superieur was aan TENS^{17,24}.

Medicamenteuze aanpak

◇ WERKZAAMHEID TEN OPZICHTE VAN PLACEBO

Aciclovir en andere antivirale middelen

Er zijn geen onderzoeken die wijzen op een gunstig effect van aciclovir of andere antivirale middelen bij reeds bestaande postherpetische pijn⁵⁵.

Klassieke analgetica

Vaak geeft orale toediening van acetylsalicylzuur, NSAID's of paracetamol (met of zonder codeïne) onvoldoende pijnstilling⁷⁵. Specifiek onderzoek hierover werd echter niet gevonden⁵⁵. Ondanks gebrek aan evidentie van werkzaamheid in deze indicatie, raden sommige guidelines aan klassieke analgetica te proberen vooraleer andere geneesmiddelen voor te schrijven⁵³.

Antidepressiva

Tricyclische antidepressiva

Tricyclische antidepressiva worden bij de behandeling van neuropathische pijn in het algemeen en postherpetische neuralgie in het bijzonder beschouwd als de meest effectieve middelen met het meest gunstige profiel wat betreft ongewenste effecten⁷⁴. In een aparte meta-analyse in een Cochrane review werd de doeltreffendheid van antidepressiva aangetoond specifiek in de behandeling van postherpetische neuralgie: 3 patiënten moeten behandeld worden met tricyclische antidepressiva om bij 1 extra patiënt pijnverlichting te bekomen^a. De meest geciteerde ongewenste effecten van tricyclische antidepressiva zijn anticholinerge effecten (o.a. monddroogte, accommodatie-stoornissen, urineretentie) en orthostatische hypotensie. Deze effecten zijn dosisgebonden^{54,74,76,77}. De indicatie 'postherpetische neuralgie' is niet opgenomen in de Belgische bijsluiters van de tricyclische antidepressiva. Wel is de indicatie 'chronische pijn' opgenomen.

- a. Deze Cochrane review over antidepressiva in de behandeling van neuropathische pijn includeerde 6 studies specifiek in de behandeling van postherpetische pijn. In al deze studies waren tricyclische antidepressiva superieur tov placebo. In de meta-analyse van de 4 RCTs die het aantal patiënten met pijnverlichting rapporteerden (192 patiënten) bedroeg de NNT 2,7 (95% BI 2 tot 4). De onderzochte producten waren amitriptyline (3 studies) en desipramine (1 studie). De duur van behandeling varieerde van 3 weken tot 3 maanden. De twee andere studies rapporteerden enkel de gemiddelde pijnvermindering. Acht weken behandeling met amitriptyline, nortriptyline of desipramine gaf in deze studies eveneens een significant betere pijnbestrijding dan placebo¹⁷.

Antidepressiva van de tweede groep

In de geraadpleegde literatuur werden met oudere producten van deze groep geen placebo-gecontroleerde studies gevonden specifiek bij postherpetische neuralgie. Venlafaxine toonde zich werkzaam in enkele studies over neuropathische pijn, maar er zijn geen studies specifiek bij postherpetische neuropathie^a. Met duloxetine, dat werkzaam is bij diabetische neuropathie, werden evenmin studies in postherpetische neuralgie gevonden.

- a. Deze Cochrane-review includeerde 3 placebogecontroleerde studies met venlafaxine in de behandeling van neuropathische pijn van verschillende etiologie. Geen enkele hiervan handelde specifiek over postherpetische neuralgie. Het RR op pijnreductie met venlafaxine tov placebo bij neuropathische pijn bedroeg 2.2 (95% BI 1,5-3,1) en de NNT voor minstens 50% pijnreductie 3,1 (95% BI 2,2-5,1)¹⁷.

SSRI's

Over de werkzaamheid van SSRI's ten opzichte van placebo in de behandeling van neuropathische pijn bestaat heel wat onduidelijkheid. In de geraadpleegde literatuur werden geen placebo-gecontroleerde studies gevonden over de werkzaamheid van SSRI's in de behandeling van postherpetische neuralgie.

Anti-epileptica

Carbamazepine en oxcarbazepine

De werkzaamheid van carbamazepine en oxcarbazepine ten opzichte van placebo is onderzocht bij neuralgie, maar niet specifiek bij postherpetische neuralgie²⁴.

Fenytoïne en valproïnezuur

Fenytoïne en valproïnezuur worden occasioneel gebruikt voor de behandeling van postherpetische neuralgie, maar er zijn geen gecontroleerde studies gevonden over hun effect bij deze indicatie.

Gabapentine

Volgens een meta-analyse van twee RCT's moeten 4 patiënten met postherpetische neuralgie behandeld worden met gabapentine om bij 1 patiënt extra pijnverbetering te bekomen^a. In een andere studie toonde gabapentine zich evenwel niet meer werkzaam dan placebo^b. De frequentst vermelde ongewenste effecten zijn somnolentie, duizeligheid, ataxie en perifeer oedeem; in 1 RCT resulteerden deze in een grotere uitval⁵⁴. Het gebruik van gabapentine kan leiden tot suïcidale gedachten, emotionele labiliteit, vijandigheid en "abnormale gedachten". Opvolgen van de patiënt i.v.m. psychische ongewenste effecten wordt aangeraden^{30,31}. Postherpetische neuralgie is reeds van bij het op de markt komen van gabapentine een door de FDA geregistreerde indicatie. Hierdoor woedt de discussie over mogelijke publicatiebias (zie transparantiefiche Neuropathische pijn, hoofdstuk Diabetische neuropathie) hier nauwelijks. In België wordt gabapentine terugbetaald voor de indicatie postherpetische neuralgie⁷⁸. Canadese onderzoekers voerden na de heisa over publicatiebias een nieuwe systematische review met meta-analyse uit op basis van alle gepubliceerde en niet-gepubliceerde studies met gabapentine in de behandeling van neuropathische pijn⁹⁵. Zij vonden een statistisch significante, doch beperkte afname van de pijn (minder dan 1 punt op een schaal van 0-10) en een NNT voor 50%-pijnreductie van 8^c.

- a. In een systematische review van 2 RCT's (n=428) werd een vermindering van de pijn vastgesteld bij 43% van de patiënten na 7 tot 8 weken toediening van gabapentine (dosis 1800 tot 3600 mg/d) vs. 17% met placebo. De uitval wegens ongewenste effecten bedroeg in de eerste RCT 13% met gabapentine en 9% met placebo; in de tweede RCT was er 13% uitval met gabapentine in een dagelijkse dosis van 1800 mg, 18% met de dagdosis van 2400 mg, en 6% met placebo. Twee latere systematische reviews includeerden dezelfde RCT's en vermeldden vergelijkbare cijfers. Eén van de twee RCT's maakte wel gebruik van enriched enrollment (personen die niet reageerden op een dosis van 1200 mg werden geëxcludeerd)^{25,54}.
- b. Aan deze cross-over-studie met 4 periodes (gabapentine + morfine vs. gabapentine vs. morfine vs. placebo) namen 57 patiënten deel, waarvan 22 met postherpetische neuralgie. In de gabapentine-groep werd de dosis gabapentine opgetitreerd tot maximaal 3200 mg. De primaire uitkomstmaat was de gemiddelde pijnintensiteit, gemeten op een VAS-schaal van 0-10, gedurende een week behandeling aan maximaal getolereerde dosis. Pijnintensiteit bij baseline bedroeg 5,72. Gabapentine was niet significant meer werkzaam dan placebo: gemiddelde pijnintensiteit tijdens maximaal getolereerde behandeling bedroeg 4,15 met gabapentine alleen tov 4,49 met placebo (niet significant). Gemeten met de McGill-pijnscore (secundaire uitkomstmaat) was gabapentine dan weer wel significant meer werkzaam. Er werd geen aparte analyse gedaan bij de patiënten met postherpetische neuralgie²⁶.
- c. Zij vonden 25 studies met gabapentine in de behandeling van zeer uiteenlopende neuropathische pijnklachten. Voor de uitkomst gemiddelde pijnreductie op een schaal van 0-10 (N = 9, n = 1917) was er een beperkt doch significant verschil in het voordeel van gabapentine (WMD: -0,78; 95%BI: -0,99 tot -0,58). De 2 studies specifiek bij patiënten met postherpetische neuralgie (zelfde studies als onder punt a.) leverden een WMD op van -1,39 (95%BI: -1,75 tot -1,03). Slechts 3 studies (1028 patiënten), waarvan één bij patiënten met postherpetische neuralgie, rapporteerden het aantal patiënten met 50% pijnreductie. Ook hier was er een significant verschil in het voordeel van gabapentine (RR: 1,72; 95%BI: 1,36 tot 2,17; NNT van 8)⁹⁵.

Pregabalin

De meest volledige informatie is te vinden in het registratiedossier voor pregabalin bij het Europees Geneesmiddelenagentschap³². Hierin wordt op basis van zowel gepubliceerde als niet gepubliceerde data, gesteld dat de pijnklachten onder pregabalin verbeterden met meer dan de helft bij 35% van de deelnemers, t.o.v. bij 18% onder placebo^a.

Een systematisch literatuuroverzicht zonder meta-analyse uit 2007 vond 3 gepubliceerde onderzoeken met pregabalin in de behandeling van postherpetische neuralgie. De ARR's lagen tussen 0,15 en 0,29²².

Recent verscheen een Cochrane Review over pregabalin in de behandeling van chronische pijn⁹⁶. Voor wat betreft 50%-pijnreductie was pregabalin significant meer werkzaam dan placebo in dosissen van 150 tot 600 mg in de indicatie postherpetische neuralgie^b. Met uitzondering van de laagste dosis, waren er significant meer ongewenste effecten met pregabalin dan met placebo.

De werkzaamheid en ongewenste effecten lijken vergelijkbaar met deze van gabapentine³⁵. Er zijn geen studies die de werkzaamheid van pregabalin onderzoeken bij patiënten waar behandeling met amitriptyline of gabapentine niet werkzaam bleek³⁶. De risico's op lange termijn zijn nog onvoldoende bekend^{36,53}. Pregabalin wordt in België terugbetaald voor de indicatie postherpetische neuralgie.

- a. De EMEA-documenten over pregabalin vermelden 12 studies met pregabalin in neuropathische pijn, die niet allemaal gepubliceerd werden. Vijf van deze studies gebeurden in populaties met enkel postherpetische neuralgie, één andere bij patiënten met diabetische neuropathie of postherpetische neuralgie. De vijf andere studies gebeurden bij personen met diabetische neuropathie. In deze 12 studies verbeterden de pijnklachten onder pregabalin met meer dan de helft bij 35% van de deelnemers, tov 18% van de deelnemers onder placebo³³. De 600 mg/dag-dosering toonde zich in zo goed als alle studies significant meer werkzaam dan placebo³³. Voor de 300 mg/dag dosering liggen bij postherpetische neuralgie enkel positieve studies voor, met de 150 mg/dag dosering zijn er zowel positieve als negatieve studies. De laagste dosering (75 mg/dag) toont zich in geen enkele studie significant meer werkzaam dan placebo^{32,34-37}.

- b. Deze Cochrane Review includeerde 5 studies met pregabaline in de behandeling van postherpetische neuralgie (n = 1417). Alle studies, behalve 1, hadden een follow-up van 8 tot 12 weken. Het primaire eindpunt was 50% pijnreductie. In de indicatie postherpetische neuralgie waren alle onderzochte dosissen significant meer werkzaam dan placebo: pregabaline 150 mg (RR: 2,3; 95%BI: 1,6 tot 3,4), 300mg (RR: 2,5; 95%BI: 1,9 tot 3,4) en 600 mg (RR: 2,7; 95%BI: 2,1 tot 3,5). Enkel met de twee hoogste doseringen deden zich significant meer ongewenste effecten voor in vergelijking met placebo. Ook de studie-uitval omwille van ongewenste effecten was significant hoger met pregabaline 300 tot 600 mg dan met placebo (NNH voor pregabaline 300 mg: 9-16 en voor pregabaline 600 mg 7-9)⁹⁶.

Narcotische analgetica

Oxycodon, methadon, morfine

Lange tijd werd gedacht dat opioïden niet werkzaam waren bij neuropathische pijn. Meer en meer komen er argumenten voor het tegendeel. Behandelingen met opioïden op middellange termijn, meestal via orale weg toegediend, zijn volgens een Cochrane review wel significant meer werkzaam ten opzichte van placebo in de behandeling van neuropathische pijn. Het verschil is echter klein (reductie van 13 punten op een VAS schaal van 0-100) en de klinische relevantie ervan wordt in vraag gesteld. De behandelingen in de geïncludeerde studies zijn divers en er gebeurde geen aparte analyse van de studies specifiek bij postherpetische neuralgie^a. Volgens een andere systematische review met meta-analyse van 2 studies specifiek over opioïden in de behandeling van postherpetische neuralgie, zijn opioïden (oxycodon, morfine of methadon) in deze indicatie meer werkzaam dan placebo. Drie patiënten moeten behandeld worden met een opioïd om bij 1 patiënt extra een voordeel op de postherpetische neuralgie te bekomen^b. Mogelijke ongewenste effecten en het risico van verslaving bij gebruik van opioïden moeten in rekening genomen worden³⁹.

Oxycodon met vertraagde vrijstelling was volgens de resultaten van 1 kleine studie in een dosis van gemiddeld 45 mg/dag werkzamer dan placebo voor pijnverlichting na 4 weken^c. *Oxycodon* gaf meer ongewenste effecten dan placebo, zoals obstipatie, misselijkheid en sedatie.

Morfine en methadon waren in 1 studie werkzamer dan placebo bij postherpetische neuralgie^d. Er was wel meer uitval in de analgeticagroep dan in de placebogroep, voornamelijk omwille van ongewenste effecten^{76,77}.

In een onderzoek dat *morfine*, *gabapentine* en de combinatie van beiden vergeleek met placebo, was de pijnintensiteit op een VAS-schaal van 0-10 tijdens behandeling aan maximaal getolereerde dosis significant lager in de morfine-arm (3,70) dan in de placebo-arm (4,49)^e.

- a. Deze Cochrane-review includeerde 9 "lange-termijn"-studies (n = 460) waarin een opioïd, meestal morfine of oxycodon, gedurende een langere periode (1 tot 10 weken) oraal werd toegediend. De etiologie van de neuropathische pijn was divers. Twee studies (één met oxycodon en een met morfine) waren specifiek opgezet in een populatie met postherpetische neuralgie, maar een aparte meta-analyse hierop werd niet uitgevoerd. Alle studies toonden een gunstig effect van de opioïden en 7 van de 9 waren bruikbaar voor een meta-analyse (n = 307). Deze toonde een significant grotere werkzaamheid van opioïden tov placebo in de behandeling van neuropathische pijn (-13 op een VAS-schaal van 0-100; 95%BI -16 tot -9). De klinische relevantie van dergelijk klein verschil kan in vraag worden gesteld³⁹.
- b. De meta-analyse includeerde 2 RCT's met in totaal 211 patiëntepisodes. Meer patiënten rapporteerden een effect op postherpetische neuralgie met een opioïd (49%) dan met placebo (12%) (RR = 3,89; p < 0.0001; NNT = 3)⁵⁴.
- c. De RCT onderzocht een behandeling met oxycodon in vertraagde vrijstelling bij 50 patiënten gedurende 4 weken. De score op een vijfpuntenschaal voor pijnverlichting was significant beter met oxycodon (gem. 2,9) dan met placebo (gem. 1,9) (p = 0,0001). Het percentage patiënten met ongewenste effecten bedroeg 76% voor oxycodon vs. 49% met placebo (p < 0,01), met een number needed to harm van 3^{54,74}.
- d. Een RCT bij 76 patiënten met postherpetische neuralgie vergeleek een behandeling van 8 weken met een opioïd (morfine of, indien dit niet goed verdragen werd, methadon) met een TCA en placebo. Bij 41% van de patiënten werd de morfine vervangen door methadon. Inname van een opioïd resulteerde in een grotere pijnvermindering dan placebo (1,9 vs. 0,2 op een schaal van 10; p < 0,001)⁷⁹.
- e. Aan deze cross-over-trial met 4 periodes namen 57 patiënten deel, waarvan 22 met postherpetische neuralgie. In de morfinegroep werd de dosis sustained-release morfine opgetitreerd tot maximaal 120 mg. De primaire uitkomstmaat was de gemiddelde pijnintensiteit, gemeten op een VAS-schaal van 0-10, gedurende een week behandeling aan maximaal getolereerde dosis. Pijnintensiteit bij baseline bedroeg 5,72. Morfine was significant meer werkzaam dan placebo: gemiddelde pijnintensiteit tijdens maximaal getolereerde behandeling bedroeg 3,70 met morfine alleen tov 4,49 met placebo (p = 0,01). Er werd geen aparte analyse gedaan bij de patiënten met postherpetische neuropathie²⁶.

Tramadol

Over het effect van tramadol bij patiënten met postherpetische neuralgie werd 1 placebo-gecontroleerde studie gevonden. Er werd met een dagelijkse dosis tussen 100 en 400 mg een significante winst vastgesteld na zes weken^a. Ongewenste effecten kwamen even vaak voor met tramadol als met placebo. Een systematische review met meta-analyse includeerde ook onderzoeken met patiënten met andere vormen van neuropathische pijn en berekende een NNT voor 50% pijnreductie van 3,8^b. De gebruikte dosis tramadol bedroeg 200 tot 400 mg.

- a. De RCT includeerde 127 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 67 jaar. De pijnintensiteit gemeten met een VAS-schaal scoorde na zes weken gemiddeld 19,9 voor tramadol vs. 28,5 voor placebo ($p < 0,05$). Er was geen significant verschil op de pijn op een verbale beoordelingsschaal ($p = 0,068$)⁵⁴.
- b. Een Cochrane-review over de werkzaamheid van tramadol bij personen met neuropathische pijn berekende op basis van bovenstaande studie bij patiënten met posttherpetische neuralgie en twee studies bij patiënten met (diabetische) neuropathie (totaal aantal deelnemers: $n = 303$) een NNT voor 50% pijnreductie van 3,8 (95% BI 2,8-6,3). Er werd geen analyse van de gegevens specifiek over posttherpetische neuralgie uitgevoerd⁴⁰.

Varia

Systemisch toegediende locale anesthetica

Systemisch toegediende lidocaïne is in de praktijk niet bruikbaar voor de behandeling van chronische pijn gezien de korte werkingsduur en de noodzaak voor intraveneuze toediening. Oraal mexiletine is een alternatief. Beide producten toonden zich in een Cochrane review effectief in het bestrijden van neuropathische pijn van diverse etiologieën. Aparte meta-analyse van de studies specifiek bij personen met posttherpetische neuralgie was onmogelijk. De resultaten van deze studies waren uiteenlopend^a. Ook andere literatuuroverzichten vonden tegenstrijdige resultaten met mexiletine¹⁰. De klinische relevantie van de relatief kleine verschillen kan in vraag gesteld worden. Gezien de ongewenste effecten (potentieel aritmogeen) en de onduidelijke werkzaamheid wordt gebruik van mexiletine niet aangeraden¹⁰.

- a. Deze Cochrane-review includeerde 12 gerandomiseerde studies met oraal mexiletine en 16 met lidocaïne IV. Met mexiletine werd na meta-analyse van 9 van de geïncludeerde trials een gemiddeld verschil in pijnintensiteit tussen mexiletine en placebo na het beëindigen van de behandeling gezien van 11 mm op een VAS-schaal van 0-100 in het voordeel van mexiletine (95% BI 16 tot 6 mm). Geen enkele studie includeerde enkel patiënten met posttherpetische neuralgie. Na meta-analyse van 11 lidocaïnestudies bedroeg het gemiddelde verschil in pijnintensiteit tussen lidocaïne en placebo na het beëindigen van de behandeling 11 mm op een VAS-schaal van 0-100 in het voordeel van lidocaïne (95% BI 17 tot 5 mm). In twee studies werden enkel patiënten met posttherpetische neuralgie geïncludeerd, maar hierop werd geen aparte meta-analyse ondernomen⁴⁴.

Lokale preparaten

Capsaïcine

Een systematische review over capsaïcine in de behandeling van neuropathische pijn in het algemeen, vond voor minstens 50% verbetering van de klachten met capsaïcine tov. placebo een RR van 1,4 en een NNT van 5,7^a. Van de 6 geïncludeerde studies, waren er twee specifiek bij posttherpetische neuralgie. Beide toonden significant meer werkzaamheid t.o.v. placebo. Hierop werd geen aparte meta-analyse uitgevoerd.

Een recente Cochrane review over de werkzaamheid van capsaïcine in de behandeling van neuropathische pijn rapporteerde naast gegevens uit studies met capsaïcinecrème 0,075% ook gegevens uit studies met een nieuwe capsaïcinepleister (hoge concentratie (8%), eenmalige applicatie) die in de loop van 2009 zowel in Amerika als in Europa geregistreerd werd voor de behandeling van neuropathische pijn (Cochrane Derry 2009). Voor wat betreft de capsaïcinecrème werden dezelfde studies geïncludeerd als in een eerdere meta-analyse en de resultaten zijn dan ook sterk gelijkend: een beperkte, maar significante pijnreductie ten opzichte van placebo^b. Ook de eenmalige applicatie van een capsaïcinepleister resulteerde in een significante toename van het aantal personen met minstens 30% pijnreductie in vergelijking met placebo^b. Aparte analyse volgens neuropathische pijnconditie was niet mogelijk. Voor beide toedieningswijzen blijft er onduidelijkheid over het klassiek gebruikte eindpunt 50% pijnreductie.

De crème moet 4 maal daags aangebracht worden en leidt vrijwel altijd tot een onaangename lokale reactie met roodheid en een branderig gevoel. Ook met capsaïcinepleisters zijn de voornaamste ongewenste effecten lokale roodheid, irritatie en pijn. Hierdoor is geblindeerd onderzoek met dit product moeilijk en wordt het gebruik ervan minder goed verdragen. Systemische ongewenste effecten werden met capsaïcine niet gezien. Capsaïcinecrème is in België alleen magistraal beschikbaar; capsaïcinepleisters zijn in België nog niet op de markt.

- a. In de meta-analyse van deze systematische review werden 6 studies met in totaal 656 deelnemers geïncludeerd. Het relatieve risico op 50% of meer pijnreductie na 8 weken behandeling bedroeg 1,42 (95% BI 1,23 - 1,65). Dit resulteerde in een NNT van 5,7 (95% BI 4,0-10,0). Twee van de studies in deze meta-analyse handelden alleen over patiënten met posttherpetische neuralgie. De relatieve risico's bedroegen in deze studies respectievelijk 2,40 ($n = 32$; 95%BI 1,10 tot 5,23) en 1,95 ($n = 143$; 95% BI 1,34 tot 2,83) in het voordeel van capsaïcine⁴⁵.
- b. De auteurs includeerden dezelfde 6 studies met capsaïcinecrème 0,075% als bovenstaande meta-analyse (van één studie werd wel slechts een deel van de patiënten geïncludeerd, zodat het totale aantal patiënten in deze meta-analyse slechts 389 bedroeg). Er was een grote heterogeniteit qua uitkomstmaten tussen de verschillende studies (slechts 2 studies rapporteerden het aantal patiënten met minstens 50% pijnreductie).

Het berekende relatieve risico voor pijnreductie (ongeacht de grootte ervan) met capsaiïne ten opzichte van placebo in de 6 studies (looptijd 6 tot 8 weken) bedroeg 1,59 (95% BI: 1,20 tot 2,11; NNT: 6,6). De auteurs includeerden eveneens twee studies met de nieuwe capsaiïnepleister 8% (n = 709, één studie bij patiënten met diabetische neuropathie, de andere bij patiënten met HIV-neuropathie). Het relatieve risico voor minstens 30% pijnreductie met capsaiïne ten opzichte van placebo bedroeg 1,40 (95% BI: 1,12 tot 1,74; NNT: 12)¹⁰⁰.

Locale anesthetica

Plaatselijke applicatie van lidocaïne (concentratie van 5% onder occlusief verband gedurende 8 uur per dag) geeft in een dubbelblinde studie een kortdurende verbetering van de postherpetische pijn in vergelijking met placebo^{55,80}. Er worden geen ongewenste effecten vermeld noch tekenen van belangrijke resorptie. Postherpetische neuralgie is niet als indicatie opgenomen in de Belgische bijsluiter van lidocaïnegeel of -zalf.

Een specialiteit op basis van lidocaïne 5% in de vorm van een pleister voor transdermaal gebruik geeft in enkele kleine gerandomiseerde gecontroleerde studies van korte duur een bescheiden effect op de postherpetische pijn^a. De klinische relevantie van de gevonden winst (0,5 punten op een schaal van 6 punten) kan in vraag gesteld worden⁸². De pijnlijke zone moet gedurende 12 uur per 24 uur bedekt worden. Lidocaïnepleisters zijn in België wel op de markt, maar zijn duur en worden niet terugbetaald. Lidocaïnepleisters zijn ondertussen ook in België terugbetaald onder strikte voorwaarden (o.a. duidelijk gelokaliseerde pijn, intacte huid, succesvolle proefbehandeling met lidocaïnepleisters).

In een kleine RCT met looptijd van slechts twee weken ging het gebruik van een lidocaïnespray in een relatief hoge concentratie (8%, vergelijkbaar met de concentraties gebruikt voor plaatselijke verdoving) gepaard met een snelle (vanaf 15 minuten na applicatie) en aanhoudende (gemiddeld 4,5 uur na applicatie) significante vermindering van de pijn door postherpetische neuralgie vergeleken met placebo^b. Er werden geen systemische effecten van lidocaïne gezien en de ongewenste effecten bleven beperkt tot milde lokale reacties. Deze resultaten en de veiligheid op lange termijn dienen nog in grotere en langer lopende onderzoeken bevestigd te worden.

Het belangrijkste ongewenste effect van lokale applicatie van lidocaïne is erytheem. Het middel moet aangebracht worden op een intacte huid om systemische resorptie te vermijden. Lidocaïnepleisters kunnen mogelijk een alternatief zijn bij patiënten die orale behandeling niet verdragen, maar de juiste plaats van dit middel is momenteel niet duidelijk^{82,83}.

- a. In de meta-analyse werden drie RCT's geïncludeerd die de pijnvermindering beoordeelden a.h.v. een "pain relief" schaal van 0-5. Twee ervan (n = 220) waren bruikbaar voor meta-analyse. De WMD bedroeg 0,42 (95% BI 0,14 tot 0,69). De klinische relevantie van dergelijk klein verschil kan in vraag gesteld worden. De behandelingsduur was kort (tussen 8 en 24u in één studie, maximaal 28 dagen in de andere studie). De 3 studies waren van dezelfde auteur⁸¹.
- b. Deze crossoverstudie includeerde slechts 24 patiënten en liep slechts twee weken. De gemiddelde pijnscore (op VAS 0-10) bedroeg 6,1. Vijftien minuten na applicatie was de pijnscore gedaald tot 2,3 met lidocaïne en tot 5,7 met placebo (p < 0,01). Gemiddeld hield het effect 4,5 uur aan (range 2-24 uur). Zowel in deze studie als in een erop volgende open-labelstudie met 100 patiënten (looptijd 2 weken) werden geen systemische effecten gezien. Lokaal werden enkel milde reacties (roodheid, irritatie) waargenomen; ernstige ongewenste effecten zoals blijvend gevoelsverlies of paresthesieën werden niet gezien⁹⁹.

◇ VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN

Er zijn zeer weinig studies die de bewezen werkzame geneesmiddelen bij postherpetische neuralgie onderling vergelijken.

In de recente NICE-richtlijn worden in het overzicht van de werkzaamheid van de verschillende geneesmiddelen geen duidelijke verschillen tussen deze geneesmiddelen gezien op basis van voornamelijk indirecte vergelijkingen. Ook de schaarse directe vergelijkingen tonen geen voordeel voor een bepaald geneesmiddel. Desondanks doet NICE toch concrete aanbevelingen: amitriptyline of pregabaline worden aangeraden als eerste-lijnsbehandeling bij neuropathische pijn in het algemeen (waarbij in deze richtlijn ook postherpetische neuralgie inbegrepen is); na falen wordt voorgesteld over te schakelen van amitriptyline naar pregabaline of vice versa of beide geneesmiddelen te combineren⁹². Deze NICE-aanbevelingen lijken sterk gekleurd te zijn door een nog niet gepubliceerde gezondheidseconomische analyse (op basis van indirecte vergelijkingen) waarin pregabaline het meest kosten-effectief bleek. Alle studies met amitriptyline, werden uit deze analyse geëxcludeerd omdat ze doorgaans ouder en kleiner en methodologisch zwakker zijn

Antidepressiva onderling

Eén studie stelde vast dat de tricyclische antidepressiva desipramine en amitriptyline en het SSRI fluoxetine een vergelijkbaar effect hadden op postherpetische pijn^a.

- a. De studie werd uitgevoerd bij 47 patiënten die nog nooit antidepressiva gebruikt hadden. Er werd geen significant verschil in pijnreductie vastgesteld tussen de onderzochte antidepressiva na een behandeling van 6 weken: de vermindering van de pijnscore bedroeg 47% met desipramine, 38% met amitriptyline en 35% met fluoxetine⁵⁴.

Anti-epileptica versus tricyclische antidepressiva

Er is weinig direct vergelijkend onderzoek tussen deze twee klassen medicatie. Het zou nochtans interessant zijn te weten of er een verschil is in werkzaamheid tussen tricyclische antidepressiva en anti-epileptica als gabapentine en pregabaline. Indirecte vergelijkingen wijzen niet op noemenswaardige verschillen tussen beide klassen geneesmiddelen. Ze hebben wel een verschillend bijwerkingenprofiel en het risico op geneesmiddeleninteracties is met de tricyclische antidepressiva hoger.

Er werd één direct vergelijkend onderzoek gevonden in deze indicatie, waarin een maximale dosis gabapentine geen betere pijnstilling gaf dan nortriptyline. Gabapentine gaf wel minder ongewenste effecten dan nortriptyline⁵⁴.

Een kleine gerandomiseerde cross-over studie van beperkte duur (behandelperiodes van 6 weken inclusief wash-out en afbouwperiode) vergeleek de werkzaamheid van nortriptyline, gabapentine en de combinatie van beiden in de behandeling van diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie¹⁰¹. Statistische testing van de vergelijking tussen beide middelen in monotherapie wordt niet gerapporteerd, maar de auteurs vermelden dat de werkzaamheid van gabapentine en nortriptyline in monotherapie vergelijkbaar was^a. De frequentie van ongewenste effecten was vergelijkbaar in beide monotherapiegroepen met uitzondering van monddroogte, dat significant meer voorkwam in de nortriptylinegroep en de combinatiegroep^a.

- a. Deze crossover-studie randomiseerde 56 patiënten (40 met diabetische neuropathie en 16 met postherpetische neuralgie) in drie groepen: gabapentine, nortriptyline en combinatietherapie. Het primair eindpunt was gemiddelde pijnintensiteit gedurende een week behandeling aan maximaal getolereerde dosis (na snelle titratie over maximaal 3 weken), gemeten op een VAS-schaal (0-10). Pijnintensiteit bij aanvang van de studies bedroeg gemiddeld 5,4. De gemiddelde pijnintensiteit met gabapentine bedroeg 3,2 ($p = 0,001$) en met nortriptyline 2,9 ($p = 0,02$). Statistische testing van de vergelijking tussen beide middelen in monotherapie wordt niet gerapporteerd, maar de auteurs vermelden dat de werkzaamheid van gabapentine en nortriptyline in monotherapie vergelijkbaar was. Voor de secundaire eindpunten "minstens matige pijnreductie" en levenskwaliteit worden geen significante verschillen tussen de drie groepen gezien. Er werden geen ernstige ongewenste effecten gerapporteerd. De frequentie van ongewenste effecten verschilde niet significant tussen de groepen, met uitzondering van monddroogte dat significant meer voorkwam in de nortriptylinegroep (ongeveer de helft van de patiënten) dan in de gabapentinegroep (een vijfde van de patiënten)¹⁰¹.

Narcotische analgetica versus tricyclische antidepressiva

In een kleine studie werd na 8 weken geen verschil gevonden tussen het pijnstillend effect van morfine of methadon en dat van nortriptyline of desipramine^a.

- a. Een RCT bij 76 patiënten vergeleek een behandeling van 8 weken met een opioïd (morfine of, indien dit niet goed verdragen werd, methadon) met een TCA (nortriptyline of desipramine) en placebo. Inname van een opioïd resulteerde in een pijnvermindering van 38% vs. 32% met een TCA. Het percentage responders (gedefinieerd als personen met minstens 33% pijnreductie) bedroeg in de opioïd-groep 52% en in de TCA-groep 34% ($p = 0,06$)⁷⁹. Er was een hoge studie-uitval van 42% (20 deelnemers in de opioïd-groep tov 6 deelnemers in de TCA-groep ($p < 0,01$) en geen intention-to-treat-analyse⁷⁷.

◇ COMBINATIETHERAPIE

Er zijn weinig onderzoeken naar de werkzaamheid van combinatietherapieën in de behandeling van postherpetische neuralgie. Er werd geen enkel onderzoek gevonden waarin nagegaan wordt wat de beste optie is na het falen van monotherapie met tricyclische antidepressiva of anti-epileptica: overschakelen naar een ander geneesmiddel of associëren van een tweede geneesmiddel. De weinige studies die een combinatietherapie onderzoeken, doen dit niet specifiek na falen van een monotherapie, maar gaan eerder na of een combinatietherapie meerwaarde biedt boven monotherapie of placebo.

Gabapentine + morfine vs. gabapentine of morfine

Een studie bij patiënten met neuropathische pijn toonde beperkte winst met een combinatie van gabapentine en morfine ten opzichte van monotherapie met gabapentine of morfine^a. De benodigde doses morfine en gabapentine zijn lager bij gebruik van de combinatie dan indien ze apart toegediend worden. Obstipatie, sedatie en monddroogte zijn de meest frequente ongewenste effecten van de combinatiebehandeling.

- a. De RCT includeerde 57 patiënten, waarvan 35 met diabetische neuropathie en 22 met posttherpetische neuralgie⁴⁵. Slechts 41 patiënten doorliepen de volledige studie en konden in de analyse opgenomen worden. De gemiddelde pijnscore tijdens 1 week behandeling aan maximaal getolereerde dosis (na drie weken titratie) op een 10 cm VAS schaal (primaire uitkomst) bedroeg 5,72 bij baseline, 4,49 met placebo, 4,15 met gabapentine, 3,70 met morfine en 3,06 met de combinatie ($p < 0,05$ voor de vergelijking van de combinatie met placebo, met gabapentine alleen en met morfine alleen). De gemiddelde score op de McGill-pijnschaal (range 0-45, secundaire uitkomst) bedroeg 14,4 met placebo, 10,7 na behandeling met gabapentine, 10,7 met morfine en 7,5 met de combinatie ($p < 0,05$ voor de vergelijking tussen combinatietherapie en monotherapie)²⁶.

Gabapentine + nortriptyline vs. gabapentine of nortriptyline

Een kleine gerandomiseerde cross-over studie van beperkte duur (behandelperiodes van 6 weken inclusief wash-out en afbouwperiode) vergeleek de werkzaamheid van nortriptyline, gabapentine en de combinatie van beiden in de behandeling van diabetische neuropathie en posttherpetische neuralgie¹⁰¹. De gemiddelde pijnintensiteit bij maximaal getolereerde dosis was significant lager met de combinatietherapie in vergelijking met beide componenten alleen^a. Er waren geen significante verschillen tussen de 3 groepen voor wat betreft het aantal patiënten met 50% pijnreductie. De maximale dosissen van de geneesmiddelen waren lager in de combinatietherapie dan wanneer ze in monotherapie gebruikt werden. De frequentie van ongewenste effecten was vergelijkbaar in de drie groepen met uitzondering van monddroogte, dat significant meer voorkwam in de nortriptylinegroep en de combinatiegroep^a. Deze studie toont aan dat combinatietherapie een valabele behandelingsoptie is bij patiënten met neuropathische pijn. Uiteraard zijn studies met een langere looptijd nodig om de werkzaamheid van een behandeling bij deze vaak chronische aandoeningen te evalueren. Deze studie levert echter geen antwoord op de vraag wanneer men dient te starten met combinatietherapie (van bij het begin of na falen van 1 of 2 geneesmiddelen).

- a. Deze crossover-studie randomiseerde 56 patiënten (40 met diabetische neuropathie en 16 met posttherpetische neuralgie) in drie groepen: gabapentine, nortriptyline en combinatietherapie. Het primair eindpunt was gemiddelde pijnintensiteit gedurende een week behandeling aan maximaal getolereerde dosis (na snelle titratie over maximaal 3 weken), gemeten op een VAS-schaal (0-10). Pijnintensiteit bij aanvang van de studies bedroeg gemiddeld 5,4. De gemiddelde pijnintensiteit met de combinatietherapie bedroeg 2,3 en was significant lager dan met gabapentine 3,2 ($p = 0,001$) en met nortriptyline 2,9 ($p = 0,02$). Men kan zich vragen stellen bij de klinische relevantie van het aangetoonde verschil, ook omdat voor de secundaire eindpunten "minstens matige pijnreductie" en levenskwaliteit geen significante verschillen tussen de drie groepen worden gezien. De maximaal getolereerde dosis gabapentine bedroeg gemiddeld 2433 mg, voor nortriptyline was dit 61,6 mg. In combinatietherapie lagen deze dosissen significant lager (gabapentine: 2180 mg, nortriptyline: 50,1 mg). Er werden geen ernstige ongewenste effecten gerapporteerd. De frequentie van ongewenste effecten verschilde niet significant tussen de drie groepen, met uitzondering van monddroogte dat significant meer voorkwam in de nortriptylinegroep en combinatiegroep (ongeveer de helft van de patiënten) dan in de gabapentinegroep (een vijfde van de patiënten)¹⁰¹.

3. Trigemineusneuralgie

3.1. Definitie en epidemiologie

De *International Headache Society* stelde volgende diagnostische criteria voorop^{84,85}:

- paroxismale pijn aanvallen treden op in het gebied van één of meer takken van de nervus trigeminus met een duur van een fractie van een seconde tot 2 minuten
- de pijn heeft minstens één van de volgende karakteristieken:
 - o intens, scherp, oppervlakkig, stekend
 - o veroorzaakt door stimulatie van een "trigger zone" of door een "trigger factor"
- de aanvallen hebben bij dezelfde patiënt telkens grotendeels dezelfde karakteristieken (qua distributie, trigger points en aard van de pijn)
- er is bij klinisch onderzoek geen neurologisch deficit
- de pijn aanvallen kunnen niet toegeschreven worden aan een andere aandoening

Personen met typische pijn aanvallen in het gebied van de nervus trigeminus, maar met blijvende pijnklachten tussen de aanvallen of met milde gevoelsstoornissen hebben volgens deze criteria geen trigemineusneuralgie. Vaak wordt voor deze personen de term "atypische trigemineusneuralgie" gebruikt (niet te verwarren met atypische gelaatspijn)⁸⁵.

In België werd in een uitgebreid praktijkregistratieproject een incidentie van 0,27 per 1000 patiënten gerapporteerd⁸⁶. In het Verenigd Koninkrijk wordt de diagnose door huisartsen gesteld bij 27/100.000 patiënten per jaar⁸⁷. De aandoening is ongeveer 2 keer meer frequent bij vrouwen dan bij mannen^{84,85}. Men ziet ook een verhoogde incidentie van trigemineusneuralgie bij MS-patiënten: 1 tot 5% van de MS-patiënten ontwikkelt trigemineusneuralgie^{84,85}. De aandoening is zeer zeldzaam bij patiënten jonger dan 40 jaar en de incidentie stijgt met de leeftijd^{84,87}.

Meer en meer wordt compressie van de zenuw bij de uittredeplaats uit de schedel door een bloedvat met afwijkend verloop (meestal een arterie) als een belangrijke etiologische factor gezien. Dit zou het geval zijn bij 80 tot 90% van de idiopathische trigemineusneuralgieën^{84,85,88}.

Bij ongeveer 10% van de patiënten is de trigemineusneuralgie secundair aan een andere aandoening⁸⁵. Tumoren (meestal goedaardig), cysten, amyloïd, angioma's of kleine infarcten kunnen de zenuwwortel infiltreren of er druk op uitoefenen⁸⁸. Deze personen hebben vaak atypische trigemineusneuralgie.

3.2. Natuurlijk verloop - doelstelling van de behandeling

Het natuurlijke verloop van deze aandoening werd weinig bestudeerd. Ze verloopt met remissies en herval. In één studie werden patiënten met trigemineusneuralgie gedurende meer dan 40 jaar gevolgd. Eén episode van trigemineusneuralgie duurde gemiddeld 49 dagen (range van 1 dag tot 4 jaren)⁸⁵. Bij 29% van de patiënten bleef de aandoening beperkt tot één episode. Negentien percent had twee episodes, 24% drie en 28% 4 of meer (tot maximaal 11) episodes. Het hervalpercentage na 1 episode bedroeg 65% na 5 jaar. Bij 23% van de patiënten was er een periode van 10 jaar of meer tussen twee episodes⁸⁵. Normaal blijven de patiënten pijnvrij tussen de aanvallen, maar bij langere duur van de aandoening ziet men vaak toename van de aanvalsfrequentie en blijvende pijn tussen de aanvallen⁸⁸.

De doelstellingen bij de aanpak van trigemineusneuralgie zijn:

- onderdrukken van pijnintensiteit en aanvalsfrequentie.
- voorkomen van herval.

3.3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling

Invloed op pijnintensiteit en pijnfrequentie zijn de belangrijkste uitkomstmaten. Een subjectieve klacht als pijn wordt best gemeten met een pijnschaal of een pijnvragenlijst. Een frequent gebruikte schaal is de VAS-schaal, waarop de patiënt de pijn scoort op een schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (de ergst denkbare pijn). Ook effecten op het dagelijkse functioneren en de levenskwaliteit kunnen gebruikt worden om het effect van de behandeling te beoordelen.

De invloed van de therapie op herval zou ook geëvalueerd moeten worden. Helaas zijn er bijna geen studies die lang genoeg lopen om dit te evalueren.

Ook de ongewenste effecten van de verschillende behandelingen moeten mee in rekening worden gebracht.

3.4. Behandeling van trigeminusneuralgie

3.4.1. Niet-medicamenteuze aanpak

In de eerstelijnsaanpak van trigeminusneuralgie worden geen niet-medicamenteuze maatregelen aangeraden. Aangezien er weinig risicofactoren bekend zijn, zijn er geen aanknopingspunten voor levensstijlaanpassingen. Het vermijden van stimulatie van de "trigger zones" is vaak praktisch niet mogelijk: eten, spreken, slikken of tongbewegingen zijn vaak voldoende om een aanval uit te lokken.

Na falen van medicamenteuze therapie zijn er wel enkele radiotherapeutische of neurochirurgische opties te overwegen. Deze worden verderop besproken.

3.4.2. Medicamenteuze aanpak

◇ WERKZAAMHEID TEN OPZICHTE VAN PLACEBO

Klassieke analgetica en opioïden

De ervaring leert dat klassieke analgetica (paracetamol en NSAID's) vaak teleurstellende resultaten geven in de behandeling van trigeminusneuralgie. Er werd geen enkel gerandomiseerd onderzoek gevonden dat de werkzaamheid van klassieke analgetica onderzocht in deze indicatie. Gebruik van klassieke analgetica voor trigeminusneuralgie wordt dan ook afgeraden⁸⁴.

Ook voor opioïden werd geen enkel gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek in de behandeling van trigeminusneuralgie gevonden.

Anti-epileptica

Carbamazepine en oxcarbazepine

Carbamazepine is het enige geneesmiddel waarover een duidelijke consensus bestaat over de werkzaamheid in de behandeling van trigeminusneuralgie. Deze consensus berust op een ruime ervaring met dit geneesmiddel, maar ook op evidentie. De onderliggende evidentie bestaat uit 4 placebo-gecontroleerde RCT's met carbamazepine in de behandeling van trigeminusneuralgie^a. De studies dateren van de jaren '60 en voldoen qua methodologie niet meer aan de huidige standaarden. Ze werden opgezet in kleine populaties (maximaal 77 deelnemers) en onderzochten een korte behandeling (3 dagen tot 2 weken) en uiteenlopende doseringen (600 mg/dag tot maximaal 2400 mg/dag). Deze studies tonen een gunstig effect van carbamazepine: 68 tot 89% van de deelnemers in de carbamazepinegroepen had een verbetering van de klachten in vergelijking met minder dan 25% in de placebogroepen⁸⁹. De werkzame dosis bedroeg in de meeste gevallen tussen 400 en 800 mg/dag in 3 of 4 giften⁸⁹. Twee tot drie patiënten moesten behandeld worden om bij één ervan extra succes te bekomen^{a,b,c}. De werkzaamheid van carbamazepine lijkt af te nemen met de duur van de behandeling. In een 16 jaar durende retrospectieve studie was carbamazepine initieel bij 69% van de deelnemers doeltreffend; op lange termijn (5 tot maximaal 16 jaar) was dit slechts het geval bij 22% van de deelnemers⁸⁷.

Tijdens een behandeling met carbamazepine werden significant meer ongewenste effecten gezien dan met placebo (duizeligheid, obstipatie, ataxie). Rash, leukopenie en gestoorde levertesten zijn eveneens bekende ongewenste effecten van carbamazepine⁸⁷.

Oxcarbazepine heeft hetzelfde werkingsmechanisme als carbamazepine en gaat gepaard met minder ongewenste effecten. Dit is gebleken uit enkele studies in de behandeling van epilepsie⁸⁹. Het zou dus een logisch en evenwaardig alternatief kunnen zijn voor carbamazepine en wordt ook zo aangeraden in heel wat richtlijnen. In de Scandinavische landen is het zelfs de eerstelijnsbehandeling; in de Verenigde Staten is het tweede keuze na carbamazepine⁸⁷. Met oxcarbazepine werden echter geen placebo-gecontroleerde RCT's in de behandeling van trigeminusneuralgie geïdentificeerd⁸⁷. Er is tot op heden dus onvoldoende evidentie over de werkzaamheid van oxcarbazepine in de behandeling van trigeminusneuralgie^{84,85}. Oxcarbazepine is, in tegenstelling tot carbamazepine, niet geregistreerd voor de behandeling van trigeminusneuralgie.

- a. Een eerste cross-over RCT includeerde 42 patiënten met chronische neuralgie, waarvan 30 met trigeminusneuralgie. Zeventwintig patiënten met trigeminusneuralgie beëindigden de volledige studie. Negentien van hen rapporteerden na 5 dagen behandeling zeer goede of complete respons op carbamazepine (maximaal 1 g/dag); in de placebo-groep was de respons minimaal of afwezig bij alle patiënten. Een tweede RCT met partiële cross-over (deelnemers die goed reageerden op de eerste therapie zetten deze ongewijzigd verder) includeerde 64 patiënten met faciale pijn, waarvan 54 met trigeminusneuralgie. Vierenveertig deelnemers doorliepen de volledige studie: 20 kregen enkel carbamazepine (maximaal 2.4 g/dag), 7 kregen enkel placebo en 17 kregen eerst placebo en dan carbamazepine. Vijftien van de 20 deelnemers in de carbamazepinegroep hadden na 2 weken een goede of uitstekende respons op therapie in vergelijking met 6 op 7 met placebo in de groep die louter placebo kreeg en 12 op 17 in de groep die overschakelde van placebo naar carbamazepine.

Een derde cross-over RCT includeerde 70 patiënten met trigeminusneuralgie en vond na behandeling van 2 weken met carbamazepine (maximaal 800 mg/dag) een daling van de gemiddelde maximale pijnintensiteit met 58% in de carbamazepinegroep tov 26% in de placebogroep.

Een vierde cross-over RCT met slechts 9 deelnemers rapporteerde enkel de behandelingsvoorkeur van de patiënt. Na 3 dagen behandeling met placebo of carbamazepine 600 mg/dag verkozen 8 van de 9 patiënten de behandeling met carbamazepine.

Op basis van de eerste twee studies (totaal aantal deelnemers: n = 54; de cross-over groep uit de tweede trial werd blijkbaar niet in de analyse meegenomen) berekenen de auteurs van de Cochrane-review een NNT van 1.9 (95%CI 1.4 tot 2.8). Het relatieve risico op verbetering van de klachten na behandeling met carbamazepine is niet significant²⁴.

- b. DTB refereert naar een review die 3 studies includeert met in totaal 151 deelnemers. Deze vindt voor effectieve pijnreductie met carbamazepine tov placebo een OR van 4.9 (95%BI 3.4 tot 6.9) en een NNT van 2,6 (95%BI 2,2 tot 3,3)¹⁰.
- c. Clinical evidence berekent op basis van de gegevens uit 3 van de 4 studies uit de bovenstaande Cochrane-review (wellicht de eerste 3, totaal aantal deelnemers: n = 161) voor goede of uitstekende respons een OR van 4.8 (95% BI 3,4 tot 6,9) en een NNT van 3 (95% BI 2 tot 4)⁸⁴.

Fenytoïne

Fenytoïne wordt reeds lang gebruikt in de behandeling van trigeminusneuralgie. Er zijn hiermee echter noch placebo-gecontroleerde noch vergelijkende studies teruggevonden voor deze indicatie⁸⁹.

Gabapentine

Gabapentine is bewezen werkzaam bij neuropathische pijn, maar geen enkel vergelijkend onderzoek onderzocht de werkzaamheid ervan specifiek in de behandeling van trigeminusneuralgie⁸⁵. Op basis van een retrospectieve studie, waarin een gunstig effect aangetoond wordt van gabapentine in de behandeling van trigeminusneuralgie, wordt in de Britse CKS-guideline het gebruik van gabapentine als tweedekeuzegeneesmiddel in deze indicatie aangeraden⁸⁴.

Lamotrigine

Er werden geen placebo-gecontroleerde studies gevonden die de werkzaamheid van lamotrigine in monotherapie onderzochten in de behandeling van trigeminusneuralgie³⁸. Er is onvoldoende evidentie over de werkzaamheid van lamotrigine in deze indicatie⁸⁴. Bovendien is het praktisch onbruikbaar in de behandeling van ernstige chronische pijn, aangezien de dosis langzaam over meerdere weken opgetitreerd dient te worden⁸⁵.

Andere

Met andere epileptica (valproaat, topiramaat, pregabaline, clonazepam) werden evenmin placebo-gecontroleerde studies gevonden.

Spijerrelaxantia

Baclofen

Er is onvoldoende evidentie voor de werkzaamheid van baclofen in de behandeling van trigeminusneuralgie. Baclofen werd slechts in één kleine kortdurende studie vergeleken met placebo in deze indicatie. Een Cochrane review vermeldt dat significant meer personen in de baclofengroep 50% of meer afname van de klachten hadden ten opzichte van baseline dan met placebo (7/10 met baclofen vs. 0/10 met placebo)⁹. Drugs and Therapeutics Bulletin berekent op basis van deze studie een NNT van 1,4 (geen statistiek vermeld)¹⁰. In een ander literatuuroverzicht wordt deze studie niet geïncludeerd omwille van vele methodologische beperkingen⁸⁷. Er bestaat consensus dat baclofen nuttig kan zijn in de behandeling van trigeminusneuralgie bij MS-patiënten. Er werden hierover geen gerandomiseerde studies gevonden en deze consensus is dus niet op evidentie gebaseerd⁸⁷.

Baclofen heeft als ongewenste effecten voorbijgaande sedatie en verlies aan spiertonus. Abrupt stoppen van de therapie kan convulsies en hallucinaties veroorzaken⁸⁷. Baclofen is niet geregistreerd voor de indicatie trigeminusneuralgie.

- a. Deze Cochrane-review vond 1 zeer kleine (10 deelnemers), kortlopende crossover-studie (2 maal 1 week, zonder wash-out) met baclofen (startdosis 10 mg driemaal daags, te verhogen met maximaal 10 mg/dag) in de behandeling van trigeminusneuralgie. Zeven van de tien deelnemers ondervonden met baclofen 50% of meer verbetering van de klachten, terwijl er met placebo niemand verbetering van de klachten ervaarde (RR 15.00, p = 0,05; 95% BI 0,97 tot 231,84). De kleine studiepopulatie, de korte studieduur, de afwezigheid van een wash-out-periode, een onduidelijke randomisatie en de randsignificantie (met breed betrouwbaarheidsinterval) van de resultaten maken de resultaten van deze studie weinig betrouwbaar⁸⁸.

Tizanidine

Ook voor de werkzaamheid van tizanidine in de behandeling van trigeminusneuralgie is er onvoldoende evidentie. Er wordt in deze indicatie slechts één kleine kortdurende placebo-gecontroleerde studie gevonden met tizanidine. Deze vond een significant effect op de klachten, maar met een grote kans op herval^a. Ook deze studie werd door de auteurs van Clinical Evidence niet in hun systematische review opgenomen omwille van methodologische redenen⁸⁷.

Het gebruik van tizanidine ging gepaard met duizeligheid en vermoeidheid. Tizanidine is niet geregistreerd voor deze indicatie.

- a. De Cochrane-review identificeerde 1 zeer kleine (11 deelnemers, 1 drop-out), kortlopende crossover-studie (2 maal 1 week zonder wash-out) met tizanidine (startdosis 2 mg driemaal daags, na 3 dagen verhoogd naar 4 mg driemaal daags) in de behandeling van trigeminusneuralgie. Acht van de tien deelnemers in de tizanidine-groep rapporteerden vermindering van de klachten; in de placebo-groep was er slechts 1 deelnemer met een vermindering van de klachten (RR 8,00; $p = 0,03$; 95% BI 1,21 tot 52,69). Drie deelnemers werden volledig pijnvrij onder tizanidine. Zes deelnemers zetten de behandeling met tizanidine voort na afsluiten van de studie en allen hadden opnieuw klachten binnen de 3 maanden. De kleine studiepopulatie, de korte studieduur, de afwezigheid van een wash-out-periode en een onduidelijke randomisatie maken de resultaten van deze studie weinig betrouwbaar⁸⁸.

Antidepressiva

Tricyclische antidepressiva hebben een bewezen werkzaamheid in de behandeling van neuropathische pijn. Duloxetine is bewezen werkzaam in de behandeling van diabetische neuropathie. Voor de werkzaamheid in de behandeling van trigeminusneuralgie ontbreekt echter evidentie⁸⁴. Een Cochrane review over antidepressiva in de behandeling van chronische pijn vond geen enkele gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie met antidepressiva (noch tricyclische antidepressiva, noch duloxetine, noch antidepressiva van andere klassen) in deze indicatie¹⁷.

Varia

Proparacaïne oogdruppels bleken in een RCT met 47 deelnemers na eenmalige toediening gedurende 20 minuten geen significant effect te hebben op de pijn ten gevolge van trigeminusneuralgie na 3, 10 en 30 dagen⁸⁸.

◇ VERGELIJKENDE STUDIES

Carbamazepine vs. oxcarbazepine

Hoewel oxcarbazepine als een minstens evenwaardig alternatief voor carbamazepine wordt beschouwd is vergelijkend onderzoek tussen deze beide middelen schaars. Alleen de reviewers van Clinical Evidence vonden één kleine studie waarin gesteld wordt dat beide producten een gelijkaardige reductie gaven van de pijnaanvallen. Oxcarbazepine werd gebruikt in dosissen van 600-1200 mg/dag^a.

- a. Deze studie (48 deelnemers) toonde aan dat oxcarbazepine en carbamazepine beiden resulteerden in een reductie van de pijnaanvallen met minstens de helft na 4 tot 6 weken behandeling. Er werd geen directe vergelijking gemaakt tussen beide groepen; statistische analyse werd dan ook niet gerapporteerd. De reviewers identificeerden eveneens een niet-systematische review van 3 RCTs met in totaal 130 deelnemers. De conclusie van deze review was dat beide producten een gelijkaardig effect hadden op de klachten, maar ook hier worden geen statistische gegevens vermeld⁸⁷. Ook de redacteurs van La Revue Prescrire konden over dit onderwerp enkel een als abstract voor een congres gepubliceerde meta-analyse identificeren. Deze zou evenwaardigheid van beide geneesmiddelen aantonen. Informatie over de grootte en de kwaliteit van de 4 blijkbaar ongepubliceerde studies is niet beschikbaar⁸⁹.

Baclofen vs. carbamazepine

In een kleine gerandomiseerde RCT werd er een niet-significant verschil gezien tussen baclofen en carbamazepine in het voordeel van baclofen^a. Alle geïncludeerde patiënten waren "carbamazepine-resistent". De duur van de trial was kort en de studie-uitval hoog. De resultaten van deze studie helpen niet de vragen te beantwoorden of en voor welke patiënten baclofen meer werkzaam is dan carbamazepine.

- a. In deze RCT met 30 deelnemers in drie armen (carbamazepine 600 tot 900 mg/dag, baclofen 25 tot 75 mg/dag en de combinatie van beide) werden enkel "carbamazepine-resistente" patiënten met trigeminusneuralgie geïncludeerd. Wat hieronder verstaan moet worden is onduidelijk. In de carbamazepine-arm was er na 10 dagen bij 3 van de 10 deelnemers toch een vermindering van de pijn van 75% of meer; in de baclofen-groep was dit het geval bij 5 van de 7 deelnemers (RR 2,38; $p = 0,11$; 95% BI 0,83 tot 6,85). De resultaten van deze studie moeten met grote voorzichtigheid bekeken worden omwille van de hoge studie-uitval (tot 30%) en de afwezigheid van intention-to-treat-analyse. Bovendien zijn er onduidelijke inclusiecriteria en randomisatie⁸⁸.

Pimozide vs. carbamazepine

Een dubbelblinde cross-over studie vergeleek de werkzaamheid van het klassiek antipsychoticum pimozide met carbamazepine in de behandeling van trigeminusneuralgie. Na een behandeling van 8 weken verbeterden de scores op een trigeminusneuralgie-score significant meer met pimozide dan met carbamazepine^a. De grootte van de verbetering werd echter niet vermeld. De afwezigheid van placebo-gecontroleerde studies, de frequente ongewenste effecten en de onduidelijkheid over de grootte van het effect, maken dat het gebruik van antipsychotica in de behandeling van trigeminusneuralgie niet is aan te raden.

- a. Deze dubbelblinde crossover-RCT (2 periodes van 8 weken, met 4 weken wash-out) includeerde 59 patiënten met trigeminusneuralgie, waarvan er 48 de studie volledig doorliepen. Na 8 weken behandeling met pimozide (over 2 weken opgetitreerd tot 12 mg/dag) rapporteerden alle deelnemers verbetering van hun symptomen op een trigeminusneuralgiescore van 0-100. Na carbamazepine-behandeling (over 2 weken opgetitreerd tot 1200 mg/dag) was dit bij 27 van de 48 deelnemers het geval. De grootte van de verbetering wordt niet gespecificeerd. Het RR op verbetering met pimozide ten opzichte van carbamazepine bedroeg 1,78 (95% BI 1,39 tot 2,28). Veertig deelnemers rapporteerden ongewenste effecten met pimozide (fysieke en cognitieve beperkingen, extrapiramidale ongewenste effecten en geheugenverlies) ten opzichte van 22 deelnemers met carbamazepine (rash, leverfunctiestoornissen en lethargie) (RR op ongewenste effecten met pimozide tov placebo 1,82; $p = 0,0004$). De ongewenste effecten met pimozide waren volgens de auteurs over het algemeen milder dan de ongewenste effecten met carbamazepine en leken dosisafhankelijk te zijn^{23,88}.

Andere geneesmiddelen vs. carbamazepine

Een kleine gerandomiseerde studie ($n = 12$) kon geen significant verschil aantonen in werkzaamheid tussen carbamazepine en tizanidine^{24,88}. In een kleine gerandomiseerde cross-over studie ($n = 12$) toonde tocainide zich even werkzaam als carbamazepine^{24,88}. Beide studies missen voldoende power om een significant verschil te kunnen aantonen. Bovendien werd tocainide ondertussen omwille van ernstige ongewenste effecten van de markt teruggetrokken.

Clomipramine vs. amitriptyline

Hoewel tricyclische antidepressiva niet onderzocht werden versus placebo in de behandeling van trigeminusneuralgie, werd in een enkelblind onderzoek met 18 deelnemers de werkzaamheid van clomipramine en amitriptyline in deze indicatie vergeleken. Zowel clomipramine als amitriptyline toonden een gunstig effect op de symptomen van trigeminusneuralgie. Het verschil tussen beide was niet significant, maar er werd een trend gezien in het voordeel van clomipramine^{17,88}. Het geobserveerd effect kan echter mogelijk toegeschreven worden aan spontane verbetering van de klachten; er was immers geen placebogroep in dit onderzoek. Er blijft onvoldoende evidentie over de werkzaamheid van tricyclische antidepressiva in de behandeling van trigeminusneuralgie.

◆ COMBINATIETHERAPIE

Er zijn zeer weinig onderzoeken ondernomen naar de werkzaamheid van combinatietherapieën in de aanpak van trigeminusneuralgie. Ook werd weinig onderzoek gedaan naar welke therapie eerste keuze is na het falen van carbamazepine. De vraag of er na falen van carbamazepine-therapie overgeschakeld dient te worden naar een ander geneesmiddel of er een tweede geneesmiddel dient toegevoegd te worden, blijft onbeantwoord.

Baclofen + carbamazepine vs. baclofen of carbamazepine

In een kleine gerandomiseerde RCT werd er een significant verschil in werkzaamheid gezien tussen de combinatie baclofen + carbamazepine en carbamazepine-monotherapie in het voordeel van de combinatie^a. Alle geïncludeerde patiënten waren "carbamazepine-resistent". De duur van de studie was kort en de studie-uitval hoog: de resultaten van deze studie dienen dus met grote voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden. Over het verschil in werkzaamheid tussen de combinatie en baclofen-monotherapie wordt geen uitspraak gedaan. De combinatietherapie biedt mogelijk een meerwaarde boven carbamazepine-monotherapie, maar bij welke patiënten en in welke omstandigheden (alleen na falen carbamazepine?) is onduidelijk. Deze studie vermeldt niets over ongewenste effecten van de combinatietherapie.

- a. In deze RCT met 30 deelnemers in drie armen (carbamazepine 600 tot 900 mg/dag, baclofen 25 tot 75 mg/dag en de combinatie van beide) werden enkel "carbamazepine-resistente" patiënten met trigeminusneuralgie geïncludeerd. Wat hieronder verstaan moet worden is onduidelijk. In de carbamazepine-arm was er na 10 dagen bij 3 van de 10 deelnemers toch een vermindering van de pijn van 75% of meer; in de combinatie-groep was dit het geval bij 7 van de 7 deelnemers (RR 2,95; 95% BI 1,22 tot 7,13). De resultaten van deze studie moeten met voorzichtigheid bekeken worden omwille van de hoge studie-uitval (tot 30%) en de afwezigheid van intention-to-treat-analyse. Bovendien zijn er onduidelijke inclusie-criteria en randomisatie⁸⁸.

3.4.3. Interventies na falen van medicamenteuze therapie

Wanneer onvoldoende pijn- en aanvalsreductie bekomen wordt met medicamenteuze therapie (waarbij minstens een poging met carbamazepine ondernomen werd), dient doorverwezen te worden naar een gespecialiseerde dienst. Verschillende interventies kunnen overwogen worden. Voor de evaluatie van deze technieken moeten we terugvallen op gegevens uit observationeel onderzoek (in de meeste gevallen case-series).

Interventies ter hoogte van de perifere zenuwen lijken slechts tijdelijk beterschap brengen, maar gaan wel gepaard met minder sensorische letsels dan andere technieken^{87,89}.

Ter hoogte van het ganglion van Gasser kunnen verschillende ablatieve technieken toegepast worden. Deze geven in de grote meerderheid van de gevallen onmiddellijk resultaat, maar herval op lange termijn is frequent⁸⁹. De frequentie van mineure complicaties zoals gevoelsstoornissen in het gelaat is vrij hoog^{85,87,89}.

Microvasculaire decompressie is de enige techniek die de oorzaak van de pijnaanvallen rechtstreeks aanpakt en wordt als de meest effectieve beschouwd⁸⁷. Deze techniek is wel de meest invasieve en gaat gepaard met een hoger risico op majeure complicaties (zoals cerebrovasculaire accidenten en meningitis) dan de andere technieken en er is een mortaliteit van 0,2 tot 1,2%^{85,89}. Mineure complicaties zijn minder frequent dan na interventies ter hoogte van het ganglion van Gasser^{85,87,89}.

Volgens Clinical Evidence is er tot op heden onvoldoende evidentie voor de werkzaamheid van radiochirurgie (stereotactische radiotherapie: "gamma knife") in de behandeling van trigeminusneuralgie⁸⁷. Gebruik van deze techniek werd echter recent gunstig beoordeeld door NICE, maar blijft voorbehouden voor geselecteerde patiënten⁹⁰. Het effect is niet onmiddellijk merkbaar. Deze techniek is niet invasief en gaat dus gepaard met een zeer laag risico op majeure complicaties. Mineure complicaties zijn wel frequent aanwezig⁸⁹.

4. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties

	Ongewenste effecten	Contra-indicaties / Voorzorgen	Interacties
aciclovir en valaciclovir	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oraal: nausea, braken, diarree en buikpijn, hoofdpijn, moeheid, rash, urticaria, pruritus, fotosensitiviteit ▪ Oogzalf: lokale irritatie en inflammatie <p>Zeldzaam maar ernstig: rash incl. Steven-Johnson syndroom, allergische reacties incl. Quincke-oedeem en anafylaxie, neurologische reacties (duizeligheid, confusie, hallucinaties en coma), acute nierinsufficiëntie</p>	<p>Voorzorgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nierinsufficiëntie ▪ Borstvoeding en zwangerschap 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cimetidine vermindert de renale excretie van aciclovir. ▪ Gelijktijdig gebruik van nefrotoxische medicatie verhoogt de kans op nierinsufficiëntie.
brivudine	<p>Vaak (1-10%): misselijkheid</p> <p>Soms (0,1-1%), maar ernstig:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Granulocytopenie, eosinofilie, anemie, lymfocytose, monocytose ▪ Centraal-nervuze effecten (hoofdpijn, verwardheid, convulsies...). 	<p>Contra-indicaties:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patiënten met immuundepressie ▪ Kinderen ▪ Zwangerschap en borstvoeding <p>Voorzorgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eens de huidletsels volledig aanwezig zijn, is starten van brivudine niet meer zinvol. ▪ Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverlijden. 	<p>Versterking van de toxiciteit van pyrimidine-analogen zoals fluorouracil.</p>

idoxuridine	Irritatie, overgevoeligheid, huidmaceratie	<p>Contra-indicaties:</p> <ul style="list-style-type: none"> Toepassing in ogen of op mucosae Borstvoeding en zwangerschap <p>Voorzorgen: Langdurige topische toepassing moet vermeden worden</p>	
capsaicine	Warm, prikkelend of brandend gevoel	<p>Voorzorgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Contact met ogen vermijden Niet aanbrengen op geïrriteerde of niet-intacte huid 	
lidocaine (lokaal)	<p>Lokale irritatie</p> <p>Zeldzaam maar ernstig: bij systemische resorptie mogelijkheid van toxische effecten centraal (excitatie, depressie, convulsies) en cardio-vasculair (hypotensie, bradycardie tot hartstilstand)</p>	<p>Voorzorgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bij het aanbrengen op grote oppervlakten Gedaalde leverfunctie, epileptici, acidose 	
gabapentine	<p>Vaak (1-10%): somnolentie, duizeligheid, moeheid</p> <p>Zeldzaam maar ernstig: gedragsstoornissen, pancreatitis, leverfunctiestoornissen, Steven-Johnson syndroom, nausea en braken</p>	<p>Voorzorgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Voorgeschiedenis van psychose Hoge leeftijd Nierinsufficiëntie Diabetes mellitus Zwangerschap en borstvoeding 	<ul style="list-style-type: none"> Verminderen resorptie van antacida Antagonisme: antidepressiva (SSRI, TCA, MAOIs) en (hydroxy)chloroquine

<p>pregabalin</p>	<p>Vaak (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> Slaperigheid, duizeligheid Vermoeidheid, verwarring, tremor, concentratiestoornissen, coördinatiestoornissen Gastro-intestinale last, monddroogte Gewichtstoename <p>Soms (0,1-1%), maar ernstig:</p> <ul style="list-style-type: none"> Depressie, zelfmoordgedachten, agitatie, hallucinaties, paniekaanvallen Gezichtsveldefecten, nystagmus 	<p>Contra-indicaties:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zwangerschap en borstvoeding <p>Voorzorgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ernstig hartfalen, verminderde nierfunctie of hemodialyse. Abrupt stoppen vermijden. 	<ul style="list-style-type: none"> Versterking van het sedatief effect van andere sederende middelen
<p>carbamazepine</p>	<p>Vaak (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> Leukopenie, aplastische anemie, trombocytopenie Anticholinerge effecten (monddroogte, nausea, obstipatie, mydriase en accommodatiestoornissen, urineretentie, tachycardie, ritmestoornissen, verwardheid en agitatie). Allergische huidreacties Leverfunctiestoornissen <p>Soms (0,1-1%), maar ernstig:</p> <ul style="list-style-type: none"> Onwillekeurige bewegingen (tremor, dystonie, tics) Nystagmus Dermatitis exfoliativa, erythrodermie 	<p>Contra-indicaties:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zwangerschap en borstvoeding. AV-block of verlengd PQ-interval Voorgeschiedenis van beenmergdepressie Voorgeschiedenis van hepatische porfyrie <p>Voorzorgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten en bij nier- en leverinsufficiëntie. Vóór en periodiek gedurende de behandeling moeten het volledig bloedbeeld, lever- en nierfunctie worden gecontroleerd. 	<ul style="list-style-type: none"> Carbamazepine is een krachtige inductor van CYP1A2, CYP2C9 en CYP3A4. Gelijktijdig gebruik met MAO-remmers vermijden. Carbamazepine kan de eliminatie van schildklierhormonen versnellen.

duloxetine	<p>Vaak (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Misselijkheid, droge mond, smaakstoornissen, gastro-intestinale last ▪ Vermoeidheid, slapeloosheid, duizeligheid, hoofdpijn, angstgevoelens, agitatie, lethargie, tremor, paresthesie ▪ Verminderde libido, erectiele disfunctie ▪ Overmatig zweeten, spierstijfheid, -pijn <p>Soms (0,1-1%), maar ernstig:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Visusstoornissen ▪ Acute leverbeschadiging ▪ Hyperglykemie (bij diabetici) ▪ Anafylactische reacties ▪ Tachycardie, hypertensie, orthostatische hypotensie ▪ Suïcidale gedachten en gedragingen bij staken van de behandeling ▪ Serotoninesyndroom ▪ Extrapiramidale symptomen 	<p>Contra-indicaties:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zwangerschap en borstvoeding ▪ Gestoorde leverfunctie ▪ Ernstige nierfunctiestoornis ▪ Ongecontroleerde hypertensie <p>Voorzorgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Voorzichtigheid is geboden bij een (anamnese van) manie, bipolaire stoornis of convulsies, bij tachycardie of verhoogde bloeddruk . 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met serotonerge geneesmiddelen zoals de SSRI's, tricyclische antidepressiva, irreversibele MAO-inhibitoren, sint-janskruid, ... (risico van serotoninesyndroom). ▪ Duloxetine is een matige inhibitor van CYP2D6 en een krachtige remmer van CYP1A2. ▪ Bij gebruik van middelen die de bloedstolling verminderen dient men rekening te houden met een verhoogde bloedings tijd.
-------------------	---	---	---

Deze tabel beperkt zich tot de frequente of ernstige ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties. Voor uitgebreide lijsten wordt verwezen naar de wetenschappelijke bijsluiters en gespecialiseerde bronnen. Voor de voornaamste CYP-iso-enzymen, met hun voornaamste substraten, inductoren en inhibitoren: zie lijst in inleiding Gecommuniteerd Geneesmiddelenreperitorium.

Bronnen: geneesmiddelenbijsluiters, Gecommuniteerd Geneesmiddelenreperitorium, Martindale, British National Formulary, Farmacotherapeutisch Kompas.

5. Prijsvergelijking van de geneesmiddelen voor de behandeling van trigeminusneuralgie en diabetische neuropathie

De prijstabellen van de geneesmiddelen voor de preventie en behandeling van posttherpetische neuralgie zijn opgenomen in de lange versie van deze fiche, beschikbaar op de website www.bcfi.be

Product / Maximale dagdosis ¹	Merknaam / verpakking ² / sterkte	Publieksprijs voor 1 dag behandeling ^{2,4} Remgeld voor 1 dag behandeling voor gewone verzekerden ^{2,3,4}
--	--	--

BEHANDELING VAN DIABETISCHE NEUROPATHIE

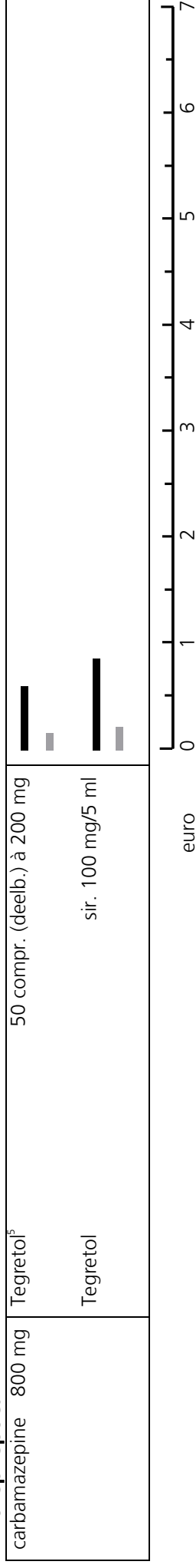
		euro	
ANTIDEPRESSIVA			
amitriptyline (hydrochloride)	25 mg Redomex 20 caps. Diffucaps (vertr.vrijst.) à 75 mg	0,6	0,2
duloxetine	120 mg Cymbalta 28 caps. (maagsapresist.) à 60 mg	3,8	0,9

ANTI-EPILEPTICA

gabapentine	3600 mg Gabapentine EG 200 caps. à 400 mg	3,2	0,7
	Gabapentine Sandoz 100 compr. (deelb.) à 600 mg	4,0	1,0
	Gabapentine Mylan 100 caps. à 400 mg	4,3	1,1
	Neurontin 90 compr. à 600 mg	6,0	1,5
pregabaline	600 mg Lyrica 56 caps. à 300 mg	5,5	0,5

BEHANDELING VAN TRIGEMINUSNEURALGIE

Anti-epileptica



1. Maximale dagdosis en duur zoals aanbevolen in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2010 en de wetenschappelijke bijsluiters.
2. Voor de prijsberekening werd de grootste verpakking per specialiteit geselecteerd.
3. Details van de terugbetalingsvoorwaarden: www.riziv.be of www.bcfi.be
4. Bron prijzen: website BCFI (www.bcfi.be; prijzen juli 2010).
5. Specialiteiten met vertraagde vrijstelling op basis van carbamazepine hebben niet de indicatie "trigeminusneuralgie".

Referenties

1. Anonymous. Traiter les douleurs neuropathiques du diabétique. *Rev Prescr* 2003;23:760-66.
2. Huysman F, Mathieu C. Behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie: overzicht. *Tijdschr Geneesk* 2009;65:275-81.
3. Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie met de ondersteuning van CBO. Richtlijn polyneuropathie 2005. www.cbo.nl.
4. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:341-350.
5. Perkins BA, Bril V. Early vascular risk factor modification in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;352:408-9.
6. Samuels MA. Update in Neurology. Potentially modifiable cardiovascular risk factors were associated with diabetic neuropathy. *Ann Intern Med* 2007;146:130.
7. Wong MC, Chung JWY, Wong TKS. Effects of treatments of symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007;335:87-90.
8. Jude EB, Schaper N. Treating painful diabetic polyneuropathy. *BMJ* 2007;335:57-8.
9. Murad MH, Smith SA. Review: Tricyclic antidepressants, anticonvulsants, opioids, and capsaicin cream are effective treatments for diabetic neuropathy. *ACP J Club* 2008;148:2. Comment on: 4. Wong MC, Chung JWY, Wong TKS. Effects of treatments of symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007;335:87-90.
10. Anonymous. Drug treatment of neuropathic pain. *Drug Ther Bull* 2000;38:89-93.
11. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
12. Ganda OP. A targeted, multifactorial intervention reduced mortality in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *ACP J Club* 2008;149:4. Comment on: Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
14. Anonymous. Möglichkeiten und Grenzen der Behandlung von Polyneuropathien. *Arznei-Telegramm* 1996;17:107-8.
15. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update)*. London: Royal College of Physicians, 2008. www.nice.org.uk
16. Clinical Knowledge Summaries. Diabetes Type 2. December 2008. www.cks.nhs.uk
17. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005454. DOI: 10.1002/14651858.CD005454.pub2.
18. Anonymous. Duloxétine. Dépression, neuropathies diabétiques: trop d'effets indésirables. *Rev Prescr* 2006;26:486.
19. Anonymous. Is there a place for duloxetine? *Drugs Ther Bull* 2007;45:29-32.
20. Anonymous. Neuropathische Schmerzen. Haben neuere Antidepressiva einen Vorteil? *Arzneimittelbrief* 2008;42:67.
21. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697-706.
22. Biegstraaten M, van Leersum RL, van Schaik IN. Medicamenteuze behandeling van perifere neuropathische pijn. *Geneesmiddelenbulletin* 2007;41:83-92.
23. Wiffen PJ, Collins S, McQuay HJ, Carroll D, Jadad A, Moore RA. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art.No.: CD001133. DOI: 10.1002/14651858.CD001133.pub2.
24. Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005451. DOI: 10.1002/14651858.CD005451.
25. Wiffen PJ, McQuay HJ, Rees J, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005452. DOI: 10.1002/1465158.CD005452.
26. Gilron I, Bailey JM, Dongsheng T, Holden RR, et al. Morphine, gabapentin or their combination for neuropathic pain. *N. Engl J Med* 2005;352:1324-34.
27. Raja SN, Haythornthwaite JA. Combination therapy for neuropathic pain -Which drugs, which combination, which patients. *N Engl J Med* 2005;352:1373-5.
28. Anonymous. Gabapentin: Strategisch Studiendaten manipuliert. *Arznei-Telegramm* 2008;39:121.
29. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003;25:81-104.
30. Anonymous. Gabapentine: risque suicidaire? *Revue Prescr* 2005;25:589.
31. Anonymous. Suizidalität unter Gabapentin (Neurontin u.a.). *Arznei-Telegramm* 2005;36:50-1.
32. European Medicines Agency. European Public Assessment Report on pregabalin (EPAR). 10 april 2009. www.emea.europa.eu
33. Anonymous. Neu auf der Markt: antiepileptikum Pregabalin (Lyrica). *Arznei-telegramm* 2004;35:104.
34. Anonymous. New drugs from old. *Drug Ther Bull* 2006;44:73-7.

35. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Recente informatie december 2004-januari 2005. *Folia Pharmacotherapeutica* 2005;32:14.
36. Anonymous. Pregabalin (Lyrica®) très proche de la gabapentine. *Revue Prescr* 2005;25:405-9.
37. Elferink AJ, Gispén-de Wied CC. Pregabalin (Lyrica®) geregistreerd. *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:96.
38. Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD006044. DOI: 10.1002/14651858.CD006044.pub2.
39. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art.No.; CD006146. DOI: 10.1002/14651858.CD006146
40. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003726. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub3.
41. Hans G. Tramadol bij neuropathische pijn. *Minerva* 2007; 6: 89-90. Comment on: Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003726. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub3.
42. Devulder J. Oxycodon effecief bij pijn door diabetische neuropathie. *Minerva* 2004; 3:106-8. Comment on: Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. A randomised controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-34.
43. Ang CD, Alviar MJM, Dans AL, Bautista-Velez GGP, Villaruz-Sulit MVC. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database for Systematic Review* 2008, Issue 3. Art. No.: CD004573. DOI: 10.1002/14651858.CD004573.pub2.
44. Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003345. DOI 10.1002/14651858.CD003345.pub2.
45. Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004;328:991-5.
46. Anonymous. Diabetische Neuropathie – Ein Fall für Liponsäure (Thioctacid u.a.)? *Arznei-Telegramm* 1994;25:26.
47. Anonymous. Ist Alpha-Liponsäure bei diabetischer Neuropathie wirksam? *Arzneimittelbrief* 2003;37:88b.
48. Chalk J, Benstead TJ, Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD004572. DOI: 10.1002/14651858.CD004572.pub2.
49. Brett AS. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain? *Journal Watch General Medicine* May 12, 2009. Comment on: Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng IJ et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009;72:1473-8.
50. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999;159:1931-7.
51. Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ* 2000;321:794-6.
52. Clinical Knowledge Summaries. Shingles. August 2008. www.cks.nhs.uk
53. Clinical Knowledge Summaries. Postherpetic Neuralgia. August 2008. www.cks.nhs.uk
54. Wareham D. Postherpetic neuralgia. *BMJ Clin Evid* [online] 2009 [cited January 20] <http://clinicalevidence.bmj.com>
55. Geerlings SE, Hoepelman IM. Farmacotherapie van herpes zoster en postherpetische neuralgie. *Geneesmiddelenbulletin* 1997;31:53-8.
56. Anonymous. Le zona. Première partie: quelques formes graves chez les patients très âgés ou immunodéprimés. *Rev Prescr* 2007;27:365-71.
57. Li Q, Chen N, Yang J, Zhou D, Zhang Q, He L. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006866. DOI: 10.1002/14651858.CD006866.pub2.
58. Lancaster T. Review: early treatment of acute herpes zoster may prevent or shorten the duration of postherpetic neuralgia. *ACP J Club* 2000; 133: 56. Comment on: Alper BS, Lewis PR. Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia? *J Fam Pract* 2000;49:255-64.
59. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. *Ann Intern Med* 1995;123:89-96.
60. Anonymous. Famciclovir, une petite aide dans le zona. *Rev Prescr* 1998;18:88-90.
61. He L, Zhang D, Zhou M, Zhu C. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD005582. DOI: 10.1002/14651858.CD005582.pub2.
62. Van Wijck AJM, Opstelten W, Moons KGM, et al. The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:219-24.
63. Bijl D. Herpes zoster en postherpetische neuralgie in de huisartsenpraktijk. *Geneesmiddelenbulletin* 2006; 40: 27.
64. Anonymous. Sympathikusblockaden gegen Postherpetische Neuralgie? *Arznei-Telegramm* 2003;34:20-1.
65. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent Herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
66. Fekete T. A varicella-zoster virus vaccine reduced the burden of illness of herpes zoster in older adults. *ACP J Club* 2005; 143: 61. Comment on: Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent Herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.

67. Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *New Engl J Med* 2007;356:1338-43.
68. Anonymous. Een vaccin tegen zona voor bejaarden? *Geneesmiddelenbrief* 2005;12:41. www.formularium.be
69. US Food and Drug Administration. FDA licences new vaccine to reduce older American's risk of shingles. 26 May 2008. www.fda.gov
70. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with aciclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;37:1546-53.
71. Anonymous. Update on drugs for herpes zoster and genital herpes. *Drug Ther Bull* 1998;36:77-9.
72. Degreef H, Famciclovir Herpes Zoster Clinical Study Group. Famciclovir, a new oral antiherpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *Int J Antimicrob Agents* 1994;4:241-6.
73. Anonymous. Zostertherapie: brivudin besser als aciclovir? *Arznei-Telegramm* 2007;38:47-8.
74. Lancaster T, McQuay H. Review: Tricyclic antidepressants, casaicin, gabapentin and oxycodone are effective for postherpetic neuralgia. *ACP J Club* 2002;137:52. Comment on: Alper BS, Lewis PR. Treatment of postherpetic neuralgia: a systematic review of the literature. *J Fam Pract* 2002;51:121-8.
75. Anonymous. Le zona. Deuxième partie: douleurs persistantes: s'adapter à la gêne. *Rev Prescr* 2007;27:448-50.
76. Anonymous. Herpes Zoster und Postherpetische Neuralgie (I). *Arznei-Telegramm* 2002;33:125-7.
77. Anonymous. Herpes Zoster und Postherpetische Neuralgie (II). *Arznei-Telegramm* 2003;34:3-4.
78. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Gabapentine bij postherpetische neuralgie en diabetische neuropathie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2003;30:105.
79. Raja SN, Haythornwaite JA, Pappagallo M, Clark MM, Trivison TG, Sabeen S, Royall RM, Max MB. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia. *Neurology* 2002;59:1015-21.
80. Anonymous. Traiter les douleurs postzostériennes. *Rev Prescr* 2002; 22:294-6.
81. Khaliq W, Alam S, Puri NK. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004846. DOI: 10.1002/14651858.CD004846.pub2.
82. Anonymous. Lidocaïne emplâtre à 5% (Versatis®). Douleurs post-zostériennes: une alternative locale. *Rev Prescr* 2008;28:252.
83. Anonymous. Lidocaine plasters for postherpetic neuralgia? *Drug Ther Bull* 2008;46:14-6.
84. Clinical Knowledge Summaries. Trigeminal Neuralgia. November 2008. www.cks.nhs.uk
85. Bennetto L, Patel NK, Fuller G. Trigeminal neuralgia and its management. *BMJ* 2007;334:201-5.
86. Morbiditeitsregistratie van ziekten in de huisartsenpraktijk. 22 april 2009. www.intego.be
87. Zakrzewska JM, Linskey M. Trigeminal neuralgia. *BMJ Clin Evid* [online] 2009 [cited January 20] <http://clinicalevidence.bmj.com>
88. He L, Wu B, Zhou M. Non-antiepileptic drugs for trigeminal neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004029. DOI: 10.1002/14651858.CD004029.pub2.
89. Anonymous. Le traitement de la névralgie du trijumeau. *Rev Prescr* 2005;25;115-20.
90. National Institute for Clinical Excellence. Interventional procedure guidance 85: Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia using the gamma knife. August 2004. www.nice.org.uk.
91. Ji G, Niu J, Shi Y et al. The effectiveness of repetitive paravertebral injections with local anesthetics and steroids for the prevention of postherpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster. *Anesth Analg* 2009; 109:1651-1655.
92. National Institute for Health and Clinical Excellence. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE Clinical Guideline 96. Issue date March 2010. www.guidance.nice.org.uk/CG96.
93. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No. CD007115. DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub2.
94. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009;361:1936-1971.
95. Therapeutics Initiative. Gabapentin for pain: New evidence from hidden data. *Therapeutics Letter* No. 75, July-December 2009. www.ti.ubc.ca/75.pdf. Bespreking van data uit: Perry T. Neurontin: expert opinion on efficacy and effectiveness for pain. Drug Industry Document Archive, University of California, August 2008. <http://dida.library.ucsf.edu/tid/oxx18p10>.
96. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ et al. Pergabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochran Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub2.
97. European Medicines Agency. Withdrawal assessment report for lacosamide pain UCB Pharma. December 2008. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/lacosamidepain/H-894-WAR.pdf>.
98. Ziegler D, Hidvegi T, Gurieva I. Efficacy and safety of lacosamide in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33:839-841.
99. Kanai A, Kumaki C, Niki Y et al. Efficacy of a metered-dose 8% lidocaine pump spray for patients with postherpetic neuralgia. *Pain Med* 2009;10:902-909.
100. Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007393. DOI: 10.1002/14651858.CD007393.pub2.
101. Gilron I, Bailey JM, Tu D et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252-1261.