

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN NEUROPATHISCHE PIJN

Bij neuropathische of neurogene pijn zijn niet-narcotische analgetica en niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca vaak onvoldoende werkzaam. De narcotische analgetica zijn wel doeltreffend bij neurogene pijn al dan niet ten gevolge van kanker. Men maakt ook vaak gebruik van andere geneesmiddelen zoals bepaalde antidepressiva en anti-epileptica, waarvan het nut is aangetoond bij bepaalde vormen van neuropathische pijn, zoals diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie; deze middelen zijn vaak echter niet geregistreerd voor, noch terugbetaald in deze indicatie. De lokale toepassing van capsaiïne is een andere mogelijkheid.

Neuropathische pijn (b.v. diabetische neuropathie, postherpetische neuralgie) is een frequente reden van consultatie bij de arts. De etiologie van de pijn varieert (metabool, inflammatoir, infectieus of neoplastisch), en de aanpak is in het algemeen multidisciplinair (psychologisch, elektrische stimulatie, locoregionale anesthesie...). In het artikel « Nieuwigheden bij de medicamenteuze behandeling van chronische pijn » in de Folia van september 1999 werd de rol van anti-epileptica en van capsaiïne bij de behandeling van neuropathische pijn reeds bediscuteerd. In dit artikel worden de verschillende therapeutische mogelijkheden bij neuropathische pijn besproken.

Analgetica en niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca

- Niet-narcotische analgetica en niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca (NSAIF's) kunnen nuttig zijn bij bepaalde lichte tot matig ernstige neuropathische pijn. Bij de meeste patiënten zijn deze middelen echter onvoldoende doeltreffend, en zijn andere geneesmiddelen noodzakelijk.
- De narcotische analgetica zijn de eerste keuze bij *cancereuze neuropathische pijn*, maar hun doeltreffendheid is interindividueel wisselend, en individuele dosisaanpassing is noodzakelijk.

Retrospectieve studies tonen een gunstig effect van narcotische analgetica bij *niet-cancereuze neuropathische pijn*. In een recente, gerandomiseerde, cross-over, niet-placebo-gecontroleerde studie werden fentanyl (onder vorm van een pleister voor transdermale toediening) en morfine (onder vorm van een preparaat voor orale toediening met vertraagde vrijstelling) vergeleken bij niet-cancereuze patiënten die reeds behandeld waren met narcotische analgetica. De meeste patiënten verkozen fentanyl omwille van zijn meer uitgesproken effect op de pijn en omwille van het geringer risico van ongewenste effecten zoals constipatie, nausea en sedatie.

In twee placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde studies werd de doeltreffendheid van tramadol bij neuropathische pijn aangetoond. De belangrijkste ongewenste effecten waren nausea, obstipatie, hoofdpijn, slaperigheid, monddroogte en duizeligheid.

Antidepressiva

- De *tricyclische antidepressiva*, in het bijzonder amitriptyline en nortriptyline, kunnen gebruikt worden bij de behandeling van neuropathische pijn. In meerdere gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies bij in totaal 337 patiënten, is een gunstig effect van tricyclische antidepressiva bij pijnlijke diabetische neuropathie en bij postherpetische neuralgie aangetoond. Hun analgetisch effect is niet afhankelijk van hun antidepressief effect: het analgetisch effect treedt sneller op (binnen de 1 à 7 dagen) en de dosis is lager dan voor de behandeling van depressie (de gemiddelde doeltreffende dosis van amitriptyline bij neuropathische pijn bedraagt 75 mg per dag). De behandeling wordt best gestart met een lage dosis die, indien nodig, kan worden opgedreven.

Met de tricyclische antidepressiva treden frequent ongewenste effecten op zoals sedatie, anticholinerge effecten, en orthostatische hypotensie, in het bijzonder bij bejaarden.

- De *selectieve serotonine-heropnameremmers* lijken niet doeltreffend te zijn bij neuropathische pijn.

Anti-epileptica

Het nut van sommige anti-epileptica bij de behandeling van bepaalde neuropathische pijnen staat goed vast [zie ook Folia september 1999].

- *Carbamazepine* en *fenytoïne* zijn doeltreffend bij diabetische neuropathie. Voor carbamazepine is doeltreffendheid eveneens aangetoond bij trigeminusneuralgie. Er zijn onvoldoende studies over de doeltreffendheid van fenytoïne bij trigeminusneuralgie, of over de doeltreffendheid van carbamazepine of fenytoïne in monotherapie bij postherpetische neuralgie. Er zijn geen vergelijkende studies tussen deze anti-epileptica en de tricyclische antidepressiva beschikbaar.

De meest frequente ongewenste effecten van carbamazepine en van fenytoïne zijn mentale, motorische en visuele stoornissen, hoofdpijn, gastro-intestinale problemen, en meer zelden huidreacties en hematologische reacties.

- In twee gerandomiseerde, gecontroleerde studies is de doeltreffendheid van *gabapentine* bij postherpetische neuralgie en bij diabetische neuropathie aangetoond. In twee andere recente studies, elk bij 25 patiënten met diabetische neuropathie, was gabapentine minstens even doeltreffend als amitriptyline. Gabapentine wordt in het algemeen goed verdragen, maar het kan o.a. vermoeidheid, duizeligheid, verwardheid, ataxie, hoofdpijn, nausea en perifeer oedeem veroorzaken.

- In een kleinschalige gecontroleerde studie was *lamotrigine*, geassocieerd aan carbamazepine of aan fenytoïne, doeltreffend bij refractaire trigeminusneuralgie. In een andere studie bij patiënten met neuropathische pijn van

verschillende oorsprong, was lamotrigine daarentegen niet doeltreffend. Lamotrigine kan huidreacties uitlokken die ernstig kunnen zijn (b.v. Stevens-Johnson-syndroom), vooral in het begin van de behandeling en bij gebruik van hoge initiële doses.

Membraanstablisatoren

Anti-aritmica zoals *lidocaïne* en *mexiletine* vertonen een lokaal anesthetisch effect, en worden soms gebruikt bij de behandeling van neuropathische pijn. Met lidocaïne in intraveneus infuus, treedt bij sommige neuropathische pijnen pijnverlichting op, maar het kan niet oraal toegediend worden. In twee placebo-gecontroleerde studies gaf mexiletine, oraal toegediend, geen significante verbetering van de pijn bij patiënten met diabetische neuropathie. Daarenboven traden frequent ongewenste effecten zoals nausea, braken, abdominale pijn, duizeligheid, hoofdpijn en beven op.

Capsaïcine

In meerdere gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies is de doeltreffendheid van capsaïcine, lokaal toegepast onder vorm van een crème aan 0,075%, bij diabetische neuropathie en bij postherpetische neuralgie aangetoond [zie ook *Folia september 1999*]. In een studie bij patiënten met diabetische neuropathie was capsaïcine even doeltreffend als amitriptyline, en het werd beter verdragen. Capsaïcine lokaal veroorzaakt een branderig gevoel, vooral in de eerste twee weken van de behandeling [n.v.d.r.: de concentratie van 0,075% mag daarom nooit worden overschreden].

Baclofen

In twee kleinschalige, gerandomiseerde studies was baclofen, dat gebruikt wordt bij de behandeling van spastische toestanden, doeltreffend bij faciale neuralgie. Deze beperkte gegevens moeten echter worden bevestigd.

Besluit

De doeltreffendheid van mineure analgetica en van niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca bij neuropathische pijn is beperkt. Narcotische analgetica zijn doeltreffend bij canceruze en niet-canceruze neurogene pijn. Amitriptyline is in vele gevallen van niet-canceruze neuropathische pijn een aanvaardbare keuze. Gabapentine is een andere mogelijkheid, en wordt soms beter verdragen. Andere antidepressiva en anti-epileptica, alsook capsaïcine en baclofen, kunnen nuttig zijn, maar hun plaats in de aanpak van neuropathische pijn staat minder goed vast.

Naar Drug treatment of neuropathic pain. *Drug and Therapeutics Bulletin* **38**, 89-93 (2000)

L. Allan et al.: Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *Brit. Med. J.* **322**, 1154-1158 (2001)

Nota van de redactie

Behandeling van neuropathische pijn wordt niet als indicatie vermeld in alle Belgische bijsluiters van antidepressiva of anti-epileptica. Voor bepaalde geneesmiddelen zoals gabapentine en lamotrigine, dient daarenboven rekening te worden gehouden met de hoge kostprijs die volledig voor de rekening van de patiënt is.

Specialiteitsnamen

Amitriptyline: Redomex*, Tryptizol

Carbamazepine: Tegretol*

Fenytoïne: Diphantoïne, Epanutin*

Gabapentine: Neurontin

Lamotrigine: Lamictal

Nortriptyline: Nortrilen

Voor de specialiteiten gemarkeerd met een * wordt neuropathische pijn als indicatie vermeld in de bijsluiter.

FLASH

► De Belgische Geneesmiddelencommissie heeft recent haar **aanbevelingen* betreffende het gebruik van antitussiva bij kinderen** herzien. De aanbevelingen komen overeen met wat in het Gecommentarieerd Geneesmiddelen-repertorium (editie 2001, blz. 103) vermeld wordt. We vinden het nuttig ze hier te herhalen.

- Beneden de leeftijd van 1 jaar is het gebruik van antitussiva gecontra-indiceerd.
- Bij kinderen tussen 1 en 2 jaar moet het gebruik van antitussiva uitzonderlijk zijn, en mag slechts gebeuren op medisch advies. Vóór 2 jaar zijn de fenothiazinerivaten, dextromethorfan en noscapine formeel gecontra-indiceerd.
- Bij kinderen van 2 tot 6 jaar moet het gebruik van antitussiva strikt beperkt blijven.

*Deze aanbevelingen werden via een omzendbrief bekend gemaakt aan alle registratiehouders en industrie-apothekers, en de brief is te consulteren via de website van de Algemene Farmaceutische Inspectie (<http://www.afigp.fgov.be>).