

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN NEUROPATHISCHE PIJN

De aanpak van neuropathische pijn (synoniem neurogene pijn) werd reeds besproken in de Folia van december 2001, en is sindsdien niet veel veranderd. De aanpak blijft complex omwille van de verscheidenheid aan voorgestelde geneesmiddelen en het gebrek aan vergelijkende studies. Amitriptyline blijft in de praktijk nog vaak de eerste keuze, gezien zijn bewezen doeltreffendheid en zijn vrij geringe kostprijs in vergelijking met de andere behandelingen. Gabapentine en pregabaline die nu in België geregistreerd zijn en terugbetaald worden voor de behandeling van postherpetische neuralgie en diabetische neuropathie, zijn een andere mogelijkheid. Het gebruik van narcotische analgetica en van tramadol wordt vaak beperkt door hun ongewenste effecten. In bepaalde gevallen kan het noodzakelijk zijn meerdere geneesmiddelen te associëren. Andere geneesmiddelen dan hierboven vermeld, worden eveneens voorgesteld, maar ze zijn geen eerste keuze o.a. omwille van het gebrek aan bewijzen van doeltreffendheid, hun ongewenste effecten, hun hoge kostprijs of het gebrek aan een geschikte specialiteit in België.

De medicamenteuze behandeling van neuropathische pijn (synoniem neurogene pijn) werd reeds besproken in de Folia van december 2001. Er werd geschreven dat de niet-narcotische analgetica en de niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca dikwijls onvoldoende doeltreffend zijn, en dat dan moet overgegaan worden naar geneesmiddelen zoals narcotische analgetica, bepaalde tricyclische antidepressiva en bepaalde anti-epileptica. Hoewel de aanpak van neuropathische pijn weinig veranderd is ten opzichte van de situatie in 2001, lijkt het ons nuttig terug te komen op dit onderwerp, in het bijzonder voor wat betreft nieuwe studies, nieuwe middelen en nieuwe voorwaarden van terugbetaling.

Eerstekeuzebehandeling

De eerste keuze bij behandeling zijn geneesmiddelen waarvan de doeltreffendheid is aangetoond in meerdere gerandomiseerde gecontroleerde studies, en waarvan het gebruik in de praktijk mogelijk is. Het gaat om de tricyclische antidepressiva, gabapentine en pregabaline, de narcotische analgetica en tramadol.

Tricyclische antidepressiva

De tricyclische antidepressiva zijn de eerste geneesmiddelen waarvan de doeltreffendheid bij verschillende types van neuropathische pijn werd aangetoond. De studies werden vooral met amitriptyline en nortriptyline uitgevoerd; hun analgetisch effect is onafhankelijk van hun antidepressief effect. De belangrijkste ongewenste effecten van de tricyclische antidepressiva zijn:

sedatie, orthostatische hypotensie, hartgeleidingsstoornissen, anticholinerge effecten. Voorzichtigheid is zeker geboden bij patiënten met antecedenten van een cardiovasculaire aandoening, glaucoom of urineretentie. Er wordt aangeraden de behandeling te starten met lage doses (10 à 25 mg per dag 's avonds) en deze progressief op te drijven tot 75, maximum 150 mg per dag. [N.v.d.r.: duloxetine (Cymbalta®), een antidepressivum van de tweede groep, dat recent werd gecommercialiseerd, heeft in de Belgische bijsluiters ook de behandeling van diabetische neuropathie als indicatie.]

Gabapentine

In acht gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies werd aangetoond dat gabapentine (Neurontin®) leidt tot een vermindering van chronische neuropathische pijn, in het bijzonder bij postherpetische neuralgie en diabetische neuropathie. De voornaamste ongewenste effecten van gabapentine zijn slaperigheid en vertigo en, minder frequent, gastro-intestinale stoornissen en perifeer oedeem. Gabapentine wordt meestal beter verdragen dan de andere anti-epileptica, en ook het risico van medicamenteuze interacties is minder groot. Men start over het algemeen de behandeling met lage doses, van 100 tot 300 mg per dag 's avonds; deze worden dan progressief opgedreven tot 1.800 à 3.600 mg per dag. In België is gabapentine geregistreerd en terugbetaald voor de behandeling van postherpetische neuralgie en diabetische neuropathie bij onvoldoende doeltreffendheid van, of contra-indicatie voor amitriptyline [zie Folia december 2003].

Pregabalin

Pregabalin (Lyrica®) is een anti-epilepticum verwant aan gabapentine. Meerdere gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies tonen een gunstig effect van pregabalin bij perifere neuropathische pijn. De doeltreffendheid en de ongewenste effecten lijken vergelijkbaar met deze van gabapentine. De dosis bedraagt 150 à 600 mg per dag in 2 of 3 giften. In België wordt pregabalin sedert 1 februari 2006 terugbetaald voor de behandeling van postherpetische neuralgie en diabetische neuropathie bij onvoldoende doeltreffendheid van, of contra-indicatie voor amitriptyline.

Narcotische analgetica

In meerdere gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies werd een vermindering van verschillende types neuropathische pijn aangetoond met narcotische analgetica zoals morfine of fentanyl. Hun gebruik is echter beperkt omwille van het risico van ongewenste effecten (sedatie, orthostatische hypotensie, obstipatie, nausea ...) en het optreden op lange termijn van tolerantie en afhankelijkheid. Er wordt aangeraden de behandeling zeker te starten met lage doses, en deze progressief op te drijven. Wanneer de dosis stabiel is, kan men opteren voor toediening op regelmatige tijdstippen van een vorm met vertraagde vrijstelling. Preventieve behandeling van de obstipatie is aangeraden bij onvoldoende doeltreffendheid van of contra-indicatie voor amitriptyline [zie Folia van januari 2003].

Tramadol

Het analgetisch effect van tramadol berust op een morfine-achtig effect maar ook op andere effecten. In twee gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies werd met tramadol een vermindering van verschillende types neuropathische pijn aangetoond. De voornaamste ongewenste effecten van tramadol zijn: vertigo, nausea, obstipatie, slaperigheid en orthostatische hypotensie; ze treden frequenter op bij vlug opdrijven van de dosis. Bij gelijktijdige toediening van andere serotoninerge geneesmiddelen (bv. de SSRI's) kan een serotoninesyndroom optreden. Teneinde de ongewenste effecten te beperken, wordt aangeraden de behandeling te starten met lage doses (50 à 100 mg p.d.) en deze progressief op te drijven tot maximum 400 mg per dag.

Monotherapie versus associatie van geneesmiddelen

Neuropathische pijn kan niet altijd voldoende onderdrukt worden met één enkel geneesmiddel, en het kan nuttig zijn meerdere geneesmiddelen te associëren. In een recente gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde dubbelblinde studie werd de doeltreffendheid aangetoond van een behandeling op basis van gabapentine en morfine bij diabetische neuropathie en bij postherpetische neuropathie. Deze associatie leidde tot een meer uitgesproken analgetisch effect, met gebruik van lagere doses, dan wanneer gabapentine of morfine afzonderlijk zouden zijn gebruikt; de incidentie van ongewenste effecten zoals obstipatie, sedatie en monddroogte, was met de combinatie evenwel hoger. Andere studies zijn zeker noodzakelijk om te bepalen welke de beste associaties zijn en bij welke types neuropathische pijn ze kunnen gebruikt worden.

Tweedekeuzegeneesmiddelen

Een aantal geneesmiddelen voorgesteld voor de behandeling van neuropathische pijn, zijn geen eerstekeuzemiddelen o.a. omwille van een gebrek aan bewijzen van doeltreffendheid, de ongewenste effecten, de hoge kostprijs of het gebrek aan een geschikte specialiteit in België.

- *Lamotrigine* is een anti-epilepticum waarvan de doeltreffendheid aangetoond werd bij verscheidene types van neuropathische pijn zoals neuropathie door HIV-virusinfectie en diabetische neuropathie. Omwille van het risico van ernstige huidreacties zoals Stevens-Johnson syndroom, en omwille van de hoge kostprijs is het echter geen eerstekeuzemiddel.

- *Carbamazepine* wordt sinds lang gebruikt bij trigeminusneuralgie en diabetische neuropathie. Bewijzen van zijn doeltreffendheid komen echter uit oudere studies die niet altijd voldoen aan de huidige criteria.

- *Lidocaïne aan 5 % als transdermale pleister*, aangebracht ter hoogte van de plaats waar de pijn het meest uitgesproken is, bleek in twee gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies doeltreffend bij patiënten met postherpetische neuralgie. Lidocaïne bestaat in België niet onder deze vorm.

- *Capsaïcine crème aan 0,075 %* kan nuttig zijn bij diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie, maar het is geen eerstekeuzemiddel gezien zijn beperkte doeltreffendheid en zijn ongewenste effecten (bv. branderig gevoel op de applicatieplaats). In België bestaat geen specialiteit op basis van capsaïcine waarvan de concentratie geschikt is voor gebruik in deze indicatie; een geschikte specialiteit kan worden ingevoerd uit het buitenland (bv. uit het Verenigd Koninkrijk, onder de benaming Axsain® crème aan 0,075%).
- *Selectieve serotonine-heropnameremmers* (SSRI's) zoals citalopram, paroxetine en velafaxine, vertoonden in enkele studies een gunstig effect bij neuropathische pijn.
- *Mexiletine, clonidine of dextromethorfan* worden soms gebruikt bij neuropathische pijn, maar hun doeltreffendheid is onvoldoende onderbouwd.

Voornaamste referenties

- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ et al. Advances in neuropathic pain. *Arch Neurol* 2003;60:1524-34
- Gilron I, Bailey JM, Dongsheng ME, Holden RR, Weaver DF en Houleden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *New Engl J Med* 2005;352:1324-34
- Kalso E, Allan L, Dellelijn PL, Faura CC, Ilias WK, Jensen TS, Perrot S, Plaghki LH en Zeng M. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain* 2003;7:381-6
- Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE en McQuay HJ. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *Brit Med J* 2004;328:991-4
- Raja SN en Haythornthwaite JA. Combination therapy for neuropathic pain – Which drugs, which combination, which patients? *New Engl J Med* 2005;352:1373-5
- Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L en Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-38
- Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maissonobe P en Versavel M. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109:26-35

Nota : neuropathie door chemotherapie

We ontvingen een vraag over de aanpak van neuropathie geïnduceerd door chemotherapie. Voor bepaalde antitumorale middelen is er inderdaad een risico van perifere neuropathie. Het gaat vooral om interferonen, taxanen, platinumderivaten (vooral cisplatine) en alkaloiden van *Vinca rosea*. De door chemotherapie geïnduceerde neuropathie is afhankelijk van de totale cumulatieve dosis, en treedt dikwijls enkele weken na het starten van de behandeling op. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de doeltreffendheid van de in dit artikel besproken geneesmiddelen bij neuropathie door chemotherapie; in bepaalde gevallen moet de dosis van het antitumorale middel verlaagd worden, of moet gekozen worden voor een ander antitumoraal middel [*Cancer Invest* 2003;439-51; *Drugs* 2003;63:1549-63; *J Neurol* 2002;249:9-17].