

Folia Pharmacotherapeutica januari 2023

Pijnlijke diabetische neuropathie: welke aanpak na falen van monotherapie?

Kernboodschap

In de meeste internationale richtlijnen worden amitriptyline, duloxetine, pregabaline of gabapentine aanbevolen als behandeling van neuropathische pijn bij diabetespatiënten (DPNP – *Diabetic Peripheral Neuropathic Pain*). Als de monotherapie onvoldoende effect heeft, wordt vaak aanbevolen om een tweede molecule toe te voegen, een veel voorkomende praktijk ondanks het gebrek aan evidentie. De OPTION-DM-studie (*Optimal Pathway for Treating Neuropathic pain in Diabetes Mellitus*) is de eerste gerandomiseerde, methodologisch sterke, studie die de werkzaamheid van drie combinatiebehandelingen onderzocht en vergeleek. Uit die studie blijkt dat de drie combinaties een vergelijkbare pijnstilling geven bij diabetische neuropathie. Wanneer de pijn onvoldoende onder controle is met monotherapie, geven de combinaties een sterkere pijnstilling.

Waarom is deze studie belangrijk?

De meest voorkomende neuropathie in de algemene bevolking is de symmetrische en gemengd sensorimotorische neuropathie. Deze polyneuropathie komt vaker voor bij type 2-diabetes (8%-25%) dan bij type 1-diabetes, en de haar frequentie neemt toe met de leeftijd en met de ziekteduur: 42% na 10 jaar en 50% na 25 jaar. Ongeveer 50% van de patiënten met diabetische polyneuropathie zal neuropathische pijn vertonen, en bij de helft van deze patiënten zal dit een invloed hebben op de slaap, de levenskwaliteit en de stemming.

Als eerstelijnsbehandeling van DPNP bevelen de richtlijnen amitriptyline (een tricyclisch antidepressivum), duloxetine (een serotonine- en noradrenaline-heropnameremmer), pregabaline of gabapentine (twee anti-epileptica) aan. In monotherapie zorgen deze geneesmiddelen in het beste geval voor 50% pijnreductie bij 50% van de patiënten. De behandeling van DPNP kent dus duidelijk haar beperkingen.

Opzet van de studie

- De patiënten die in de studie opgenomen werden, hadden meestal type 2-diabetes (meer dan 80%) en hadden sinds minstens drie maanden dagelijks neuropathische pijnklachten (zie 'meer info').
- OPTION-DM is een gecontroleerde, gerandomiseerde, dubbelblinde cross-overstudie met drie armen :
 - amitriptyline, indien nodig aangevuld met pregabaline (A-P),
 - pregabaline, indien nodig aangevuld met amitriptyline (P-A),
 - duloxetine, indien nodig aangevuld met pregabaline (D-P).

Elke behandelstrategie werd op een sequentiële manier geëvalueerd gedurende in totaal 51 weken (zie 'meer info').

- Het primair eindpunt was het verschil tussen de drie behandelstrategieën in pijnintensiteit, gemeten tijdens de laatste week vóór overschakeling naar een ander behandeltraject. De pijn werd gemeten op de NRS (zie 'meer info').
- De secundaire eindpunten waren o.a. het verschil tussen de monotherapieën in de NRS, gemeten tijdens de laatste week voor een eventuele overschakeling naar combinatietherapie, de levenskwaliteit gemeten met de SF-36, de angst en depressie gemeten met de HADS en de ernst van de slapeloosheid gemeten met de ISI (zie 'meer info' voor uitleg over de schalen).



- Studiepopulatie :
 - 130 patiënten: 17% (22 patiënten) met type 1-diabetes en meer dan 80% met type 2-diabetes
 - neuropathische pijn in de handen en/of voeten sinds minstens drie maanden
 - bilaterale, symmetrische distale polyneuropathie, bevestigd met de mTCNS (modified Toronto Clinical Neuropathy Score)
 - bilaterale en symmetrische distale neuropathische pijn, bevestigd met de DN4 (Douleur Neuropathique 4-vragenlijst)
 - pijnintensiteit op de NRS ≥ 4 gedurende een week, na stopzetting van alle geneesmiddelen
- De studie duurde in het totaal 51 weken. Elk behandeltraject duurde 16 weken, met een wash-out periode van 1 week tussen elk traject. De studie begon met een titratiefase van 2 weken om de maximaal verdragen dosis te bereiken.
- De dosis van de behandelingen werd verhoogd tot maximaal 75 mg per dag voor amitriptyline, 120 mg per dag voor duloxetine en 600 mg per dag voor pregabaline.
- In elk traject kregen de patiënten de eerste zes weken een monotherapie. Als de pijn na die zes weken onvoldoende onder controle was (NRS in de zesde week hoger dan 3), werd de behandeling gedurende de volgende tien weken aangevuld met de tweede molecule.
- NRS (Numerical Rating Scale): numerieke schaal voor zelfevaluatie van de pijnintensiteit met 11 niveaus, gaande van 0 (geen pijn) tot 10 (de ergst denkbare pijn). De vermelde NRS is het gemiddelde van de NRS-scores die dagelijks gemeten werden tijdens de betreffende week.
- Meetschalen die gebruikt werden om de secundaire eindpunten te evalueren :
 - SF-36 (36 item Short Form Survey): gestandaardiseerde test die de levenskwaliteit meet op basis van een vragenlijst. Een hoge score komt overeen met een betere gezondheidstoestand.
 - HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale): vragenlijst met 14 items (score van 0 tot 3 per item) voor het opsporen van angststoornissen en depressie. Hoe hoger de score, hoe hoger de kans dat de patiënt lijdt aan angst en depressie.
 - ISI (Insomnia Severity Index): vragenlijst met 7 items voor de zelfevaluatie van de slapeloosheid: tevredenheid met slaappatroon, dagelijks functioneren en bezorgdheid veroorzaakt door het slaapprobleem. De totaalscore varieert tussen 0 (geen slapeloosheid) en 28 (ernstige slapeloosheid).

Resultaten in het kort

- Van de 140 patiënten die willekeurig aan de zes behandelsequenties toegewezen werden, zijn er 130 opgenomen in de analyse: 130 zijn een eerste traject begonnen, 97 een tweede traject en 84 een derde traject. Hun gemiddelde leeftijd was 62 jaar.
- Wat het primaire eindpunt betreft, was er geen significant verschil tussen de drie behandelstrategieën: de gemiddelde NRS daalde van 6,6 bij het begin van de studie tot 3,3 op het einde van elk traject.
- De combinatiebehandelingen geven een bijkomende vermindering van de pijn tussen week 6 en 16, vergeleken met monotherapie (verschil in NRS-reductie tussen combinatie- en monotherapie van 0,8).
- 35% van de patiënten bereikte pijnverlichting (NRS \leq aan 3) met de monotherapie, en nog eens 18% van de patiënten bereikte pijnverlichting na toevoeging van een tweede molecule.
- Bij vergelijking van de NRS gemeten tijdens de monotherapie werd geen enkel verschil gezien tussen de verschillende behandelingen in monotherapie. De NRS in week 6 was vergelijkbaar in de 3 trajecten.
- De scores voor de levenskwaliteit, depressie/angst en slaap wezen op een verbetering in de drie trajecten, maar de klinische relevantie van deze resultaten is onduidelijk.
- De bekende ongewenste effecten van de onderzochte behandelingen werden vaak waargenomen in de OPTION-DM-studie: duizeligheid in de P-A-groep, droge mond in de A-P-groep en misselijkheid in de D-P-groep. Er was geen significant verschil in de frequentie van ernstige ongewenste effecten tussen de verschillende behandeltrajecten.

Commentaar van het BCFI

- Het kleine aantal patiënten dat het einde van de studie bereikte, vormt een belangrijke beperking van de studie. Slechts 59% van de patiënten voltooidde de drie behandeltrajecten en slechts 64% voltooidde twee behandeltrajecten. De resultaten van de studie moeten dus voorzichtig geïnterpreteerd worden. Gezien het hoge uitvalpercentage, kunnen we ons afvragen in hoeverre de combinatietherapieën goed verdragen worden.
- De auteurs hebben de onderzochte moleculen gekozen vanuit een pragmatische overweging, wat de gegevens die we uit de studieresultaten kunnen halen in sterke mate beperkt (zie 'meer info').
- Een andere behandelingsstrategie, die hier niet gebruikt werd, is die van een sequentiële monotherapie (overschakeling van een monotherapie op een andere monotherapie, alvorens over te schakelen op een combinatiebehandeling).
- Het ontbreken van een placebogroep is een beperking van deze studie, maar de toevoeging van een placebogroep zou de reeds lange studieduur nog verder verlengd hebben. Daarnaast zou het ethisch moeilijk te verantwoorden zijn een behandeling die als eerste keuze wordt beschouwd in de richtlijnen (NeuPSIG en NICE) niet te geven.
- De werkzaamheid van de voorgestelde en onderzochte combinaties kan o.a. verklaard worden door de verschillende werkingsmechanismen van deze geneesmiddelen, die elkaar in een zekere zin aanvullen.
- De studie bevestigt dat de geneesmiddelen die aanbevolen worden in de richtlijnen een vergelijkbare werkzaamheid hebben in monotherapie.



- Er zijn andere combinaties die geëvalueerd hadden kunnen worden :
 - De keuze voor amitriptyline in deze studie wordt gestuurd door de richtlijnen, die het als eerste keuze aanbevelen bij neuropathische pijn bij volwassenen. Er zijn ook andere tricyclische antidepressiva beschikbaar, die eveneens geëvalueerd hadden kunnen worden.
 - De combinatie 'eerst pregabaline en dan duloxetine' is niet onderzocht omdat de resultaten van de COMBO-DN-studie niet overtuigend waren (zie verder). De combinatie duloxetine-pregabaline werd daarentegen wel in de studie opgenomen omdat duloxetine eenmaal per dag ingenomen wordt en minder duur is in het Verenigd Koninkrijk, wat ook in België het geval is.
 - Gabapentine werd om praktische redenen niet geëvalueerd: meerdere innamen (3x/d), lange titratieperiode (2 maanden) om toxiciteit te vermijden en zelfde therapeutische klasse als pregabaline.
- COMBO-DN-studie (COMbination vs. Monotherapy of pregabalin and dulOxetine in Diabetic Neuropathy): eerder gepubliceerde RCT waarin werd aangetoond dat toevoegen van pregabaline aan duloxetine (of andersom) geen voordeel gaf op pijnreductie.

Conclusie

Er is aangetoond dat bepaalde geneesmiddelencombinaties een additief effect hebben bij diabetespatiënten met neuropathische pijn die onvoldoende onder controle is met monotherapie. Uit deze studie blijkt dat de onderzochte geneesmiddelen een vergelijkbare werkzaamheid hebben, zowel in monotherapie als in combinatie. De keuze voor een bepaald geneesmiddel zou dus eerder gemaakt kunnen worden op basis van het profiel van de patiënt en diens comorbiditeiten, de mogelijke ongewenste effecten en de kostprijs van het geneesmiddel, dan op basis van de werkzaamheid.

Bronnen

- *Tesfaye S, Sloan G, Petrie J et al.* Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial, *The Lancet* 2022;400:680-90 (doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01472-6)
- *Elafros MA, Callaghan BC.* Effective treatment pathways exist for DPNP, *The Lancet* 2022; 400:639-641 (doi.org/10.1016/ S0140-6736(22)01526-4)
- *Finnerup N, Attal N, Haroutounian S et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations, *Lancet Neurol.* 2015;14(2): 162–173 (doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0)
- NICE : Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings, www.nice.org.uk/guidance/cg173
- *Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al.* Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study” – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013;154:2616–2625 (doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.043)
- *Selvarajah D, Petrie J, White D et al.* Multicentre, double-blind, crossover trial to identify the Optimal Pathway for Treating neuropathic pain in Diabetes Mellitus (OPTION-DM) : study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018; 19:578

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.