

Deze online versie bevat alle beschikbare updates over de aanpak van zona, gevolgd door de Transparantiefiche van juni 2010.

Zona

Zoekdatum tot 15 maart 2015.

Behandeling van neuropathische pijn

De auteurs van een systematische review¹ over **topisch lidocaïne** bij neuropathische pijn besluiten dat er onvoldoende evidentie is om het gebruik aan te raden^a. De geïncludeerde studies onderzochten pleisters, crèmes of gels met 5% lidocaïne en sprays met 8% lidocaïne. Enkele kleine studies bij patiënten met postherpetische neuralgie tonen een voordeel van pleisters met 5% lidocaïne vergeleken met placebo. Deze studies vertonen echter belangrijke methodologische beperkingen. In afwachting van kwaliteitsvolle studies blijft de plaats van lidocaïne onduidelijk.

- a. Cochrane review met inclusie van 12 RCT's met in totaal 508 patiënten. Lidocaïne in pleister, crème of gel aan 5% en in spray aan 8% werd vergeleken met placebo of een andere actieve behandeling bij patiënten met postherpetische neuralgie (6 RCT's) en bij patiënten met diverse oorzaken van neuropathische pijn (6 RCT's). De resultaten konden niet gepoold worden. De kwaliteit van de evidentie werd als zeer laag geëvalueerd omwille van te kleine studies, selectie bias en beperkte blindering. Alle studies waren van korte duur (één dosis tot maximaal 12 weken). 5 van de 6 RCT's over postherpetische pijn tonen een voordeel van topisch lidocaïne tegenover placebo op het eindpunt pijnreductie. Ook bij de RCT's met diverse oorzaken van neuropathie tonen 5 van de 6 een voordeel op pijnreductie. Ongewenste effecten werden slecht gerapporteerd en bestonden voornamelijk uit lokale reacties.

De auteurs van een systematische review² over **levetiracetam** bij neuropathische pijn besluiten dat de werkzaamheid onvoldoende is aangetoond^a. Ongewenste effecten waaronder moeheid, duizeligheid en hoofdpijn werden frequent gerapporteerd.

- a) Cochrane-review met inclusie van 6 RCT's met in totaal 344 patiënten waarin levetiracetam (2000mg tot 3000mg per dag) vergeleken werd met placebo. De studies duurden 4 tot 14 weken en includeerden patiënten met diverse oorzaken van neuropathie; multiple sclerose, CVA, postherpetisch, traumatisch,.... De resultaten van 4 studies konden gepoold worden; vergeleken met placebo is er met levetiracetam geen statistisch significant verschil op het eindpunt pijnverlichting (RR 0.9, 95%BI 0.4 tot 1.7). Vergeleken met placebo zijn er met levetiracetam meer ongewenste effecten (NNH 8, 95%BI 4.6 tot 32). Moeheid, duizeligheid, hoofdpijn, constipatie en nausea waren de frequentste ongewenste effecten.

Een update van een review³ over **gabapentine** bij neuropathische pijn en fibromyalgie bevestigt de eerdere conclusie dat gabapentine bij postherpetische neuralgie en pijnlijke diabetische neuropathie werkzaam is^a. Vergeleken met placebo werden frequenter ongewenste effecten waaronder duizeligheid, slaperigheid en perifeer oedeem vastgesteld. Er is onvoldoende vergelijkend onderzoek met andere actieve behandelingen.

- a) Deze Cochrane-review identificeerde voor zowel postherpetische neuralgie als voor pijnlijke diabetische neuropathie 8 placebo-gecontroleerde studies. Voor beide indicaties waren er 5 studies

waarin gabapentine bij significant meer patiënten 50% pijnreductie t.o.v. baseline realiseerde vergeleken met placebo. Voor postherpetische neuralgie was dit bij 32% (gabapentine) vs 21% (placebo) en voor pijnlijke diabetische neuropathie bij 39% (gabapentine) vs 21% (placebo). De auteurs berekenden voor diabetische neuropathie een NNT van 5,7 (95% BI: 4,3 tot 8,4) en voor postherpetische neuralgie een NNT van 9 (95%BI: 6,4 tot 15). De studieduur bedroeg 4 tot 12 weken.

De auteurs van een review over desipramine⁴ besluiten dat er onvoldoende evidentie is om deze tricyclische antidepressiva een plaats te geven in de aanpak van neuropathische pijn^a.

- a) Cochrane review met inclusie van 5 RCT's met in totaal 177 patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie (104) of postherpetische neuralgie (73). Desipramine 12.5mg tot 250mg werd vergeleken met placebo (3 RCT's), fluoxetine (1), clomipramine (1) of amitriptyline (2) gedurende 2 tot 6 weken. Enkele kleine studies tonen vergeleken met placebo een beperkte winst op het eindpunt verbetering van pijn (geen pooling van gegevens). Door de lage graad van evidentie (belangrijke methodologische beperkingen) van deze studies besluiten de auteurs dat er onvoldoende evidentie is. Vergeleken met placebo zijn er met desipramine meer ongewenste effecten en meer patiënten die vroegtijdig de studie beëindigden.

Preventie van postherpetische neuralgie

De eerder besproken SPS-studie toonde aan dat **vaccinatie tegen het varicella zoster virus** de incidentie en ernst van postherpetische neuralgie bij zestigplussers kan verminderen. Hiervoor moeten 364 personen gevaccineerd worden om bij 1 patiënt extra postherpetische neuralgie te voorkomen. Resultaten tot 11 jaar⁵⁻⁷ na vaccinatie tonen dat het vaccin zijn beschermend effect verlies na 8 jaar; de efficiëntie van het vaccin daalt van 46% na 7 jaar naar 14% na 10 jaar en was verwaarloosbaar in de subgroep die 11 jaar gevolgd werd.

Referenties

1. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD010958. DOI: 10.1002/14651858.CD010958.pub2.
2. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Levetiracetam for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD010943. DOI: 10.1002/14651858.CD010943.pub2.
3. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Evidence Updates* 2014.
4. Hearn L, Moore RA, Derry S, et al. Desipramine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD011003. DOI: 10.1002/14651858.CD011003.pub2.
5. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;60:900-9, Mar 15. DOI: 10.1093/cid/ciu918.
6. Whitley RJ. Editorial commentary: waning efficacy of the herpes zoster vaccine. *Clin Infect Dis* 2015;60:910-1, Mar 15. DOI: 10.1093/cid/ciu922.
7. Zuger A. Zoster Vaccine Efficacy: How Long? *NEJM Journal Watch* 2015, March 5. Comment on: Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;60:900-9, Mar 15. DOI: 10.1093/cid/ciu918.

Zona

Publicatiedatum tot 1 maart 2014.

Nieuwe gegevens over de behandeling: algemeen

Een recente update van de NICE-richtlijn over neuropathische pijn geeft als initiële behandeling van zowel postherpetische neuralgie als diabetische neuropathie de keuze tussen amitriptyline, duloxetine, gabapentine of pregabaline⁸. Indien één van deze 4 producten onvoldoende werkzaam blijkt, kan een ander geprobeerd worden. Voor trigeminusneuralgie is carbamazepine de eerste keuze.

Nieuwe gegevens over de behandeling van postherpetische neuralgie

Een overzichtsartikel van *Prescrire* bespreekt de medicamenteuze opties in de aanpak van postherpetische neuralgie⁹. Als eerste stap worden klassieke analgetica aanbevolen waarbij de werkzaamheid van hoge doses morfine (90mg per dag) en oxycodon (60mg per dag) zijn aangetoond in 3 studies. Deze analgetica hebben een belangrijk risico van ongewenste effecten en afhankelijkheid. Als tweede stap wordt specifieke medicatie aanbevolen waarbij amitriptyline de voorkeur geniet. Als alternatief voor amitriptyline kan gekozen worden voor gabapentine. Indien medicatie via orale weg gefaald heeft of niet verdragen wordt kan toepassing van verdovende pleisters met lidocaïne 5% geprobeerd worden.

Nieuwe gegevens over de preventie van postherpetische neuralgie

Het nut van antivirale behandeling ter preventie van postherpetische neuralgie staat steeds meer ter discussie. Aciclovir noch famciclovir toegediend in de acute fase van herpetische rash reduceren de incidentie van postherpetische neuralgie op vier en zes maanden, ook niet bij patiënten ouder dan 50 jaar. Dat blijkt uit een update van een *Cochrane review*¹⁰.

- a. *Cochrane review* met inclusie van 6 placebogecontroleerde RCT's waarin 1211 patiënten binnen 72 uur met aciclovir (5 RCT's) of famciclovir (1 RCT) werden behandeld. De resultaten van 3 studies konden gepoold worden; 4 maanden na het ontstaan van de rash bleek er geen verschil op het eindpunt "postherpetische neuralgie" tussen aciclovir en controle (RR 0.75, 95%-BI 0,51 tot 1,11). Ook de RCT met famciclovir kon geen verschil aantonen. Het aantal ongewenste effecten was niet verschillend vergeleken met placebo.

Een retrospectieve cohortstudie met bijna 500.000 patiënten toont voor statines een licht verhoogd risico (HR 1,13) van herpes zoster¹¹.

De auteurs van een Cochrane review besluiten dat herpes zoster vaccinatie doeltreffend is voor de preventie van herpes zoster¹². Dit besluit is voornamelijk gebaseerd op de resultaten van de SPS-studie waarin vaccinatie de incidentie van zona en de frequentie van postherpetische pijn vermindert. Dit effect is echter bescheiden; 364 personen moesten gevaccineerd worden om in de komende 3 jaar bij 1 patiënt extra postherpetische neuralgie te voorkomen. Dit vaccin is in België niet beschikbaar.

Varia

Een nieuwe piste in de behandeling van postherpetische neuralgie is het gebruik van selectieve angiotensine-II type 2 receptor antagonisten¹³. In een fase II-RCT werd versus placebo na 28 dagen een significant verschil op het eindpunt pijn vastgesteld.

Nieuwe gegevens over de behandeling: ongewenste effecten

La Revue Prescrire waarschuwt voor mogelijke *cardiale* ongewenste effecten (hartritme stoornissen, hartfalen, palpitaties, myocardinfarct) van pregabaline, ook bij de lage dosis gehanteerd bij neuropathische pijn. Ze worden voornamelijk gemeld bij patiënten met bestaand cardiovasculair lijden, en dit relatief snel na opstart van de therapie¹⁴.

De auteurs van een update van een Cochrane review over lamotrigine bij chronische neuropathische pijn komen tot de conclusie dat lamotrigine niet werkzaam is dan placebo¹⁵. Bij bijna 10% van de patiënten die lamotrigine kreeg, trad er rash op.

- a. Cochrane review met inclusie van 11 RCT's waarin lamotrigine vergeleken werd met placebo. In het merendeel (4/11) van de studies was de neuropathische pijn het gevolg van diabetes. De meeste studies duurden minstens 6 weken. Lamotrigine 200 à 400mg/d bleek niet werkzaam dan placebo op het eindpunt vermindering van de pijn (RR 1.1, 95%BI 0.82 tot 1.4). Ongewenste effecten waaronder huidrash werden frequent vastgesteld.

Tussen 2009 en eind 2012 heeft EMA 4 meldingen ontvangen van ernstige brandwonden na gebruik van capsaïcinepleisters¹⁶. Het is aanbevolen om bij patiënten die na aanbrengen van de pleister een intense pijn ervaren, de pleister te verwijderen en de huid te controleren op brandwonden. Personen die de pleister aanbrengen dragen, naast handschoenen, best ook een bril en masker ter bescherming van ogen en luchtwegen.

Referenties

1. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD010958. DOI: 10.1002/14651858.CD010958.pub2.
2. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Levetiracetam for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD010943. DOI: 10.1002/14651858.CD010943.pub2.
3. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Evidence Updates* 2014.
4. Hearn L, Moore RA, Derry S, et al. Desipramine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD011003. DOI: 10.1002/14651858.CD011003.pub2.
5. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;60:900-9, Mar 15. DOI: 10.1093/cid/ciu918.
6. Whitley RJ. Editorial commentary: waning efficacy of the herpes zoster vaccine. *Clin Infect Dis* 2015;60:910-1, Mar 15. DOI: 10.1093/cid/ciu922.
7. Zuger A. Zoster Vaccine Efficacy: How Long? *NEJM Journal Watch* 2015, March 5. Comment on: Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;60:900-9, Mar 15. DOI: 10.1093/cid/ciu918.
8. NICE. Neuropathic pain - pharmacological management: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE 2013.
9. Rédaction. Douleurs postzostériennes: traitement symptomatique. *La Revue Prescrire* 2013, février.
10. Chen N, Li Q, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *The Cochrane Collaboration* 2014;2:CD006866. DOI: 10.1002/14651858.CD006866.pub3.
11. Ampel N. Do statins increase the risk of herpes zoster? *J Watch* 2014, February 12. Comment on: Antoniou T, Zheng H, Singh S, et al. Statins and the risk of herpes zoster: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2014;58:350-6. DOI: 10.1093/cid/cit745.
12. Chevalier P. Doeltreffendheid van het zonavaccin bij zestigplussers. *Minerva* 2013;12:56-7. Comment on: Gagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 10.
13. Rice ASC, Dworkin RH, McCarthy TD, et al. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Lancet* 2014. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62337-5.
14. Rédaction. Prégabaline : des effets indésirables cardiaques. *La Revue Prescrire* 2013;33:830.
15. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults (Review). *The Cochrane Collaboration* 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD006044.pub4.
16. Rédaction. Capsaïcine en patches: brûlures pour les patients, irritations pour les soignants. *La Revue Prescrire* 2013;33:902.

Aanpak van zona

Zoekdatum tot 1 april 2013

Nieuwe gegevens over de behandeling van neuropathische pijn: algemeen

Een literatuuroverzicht van *Drug and Therapeutics Bulletin*^{1,2} over de plaats van antidepressiva, anti-epileptica en andere geneesmiddelen in de aanpak van neuropathische pijn in het algemeen bevestigt nogmaals het gebrek aan directe vergelijkende studies van voldoende kwaliteit en duur.

De evidentie dat tricyclische antidepressiva werkzaam zijn bij neuropathische pijn komt uit een beperkt aantal kleine, oudere en kortdurende studies van beperkte kwaliteit. **Amitriptyline** wordt het vaakst naar voren geschoven als een goede keuze voor de behandeling van neuropathische pijn.

Een Cochrane review bespreekt studies met amitriptyline voor de behandeling van neuropathische pijn (en fibromyalgie)³. Acht van de 21 geïnccludeerde studies wijzen in bepaalde pijncondities (echter niet bij kanker of hiv-gerelateerde neuropathie) op een gunstig effect van amitriptyline. Een meta-analyse kon niet uitgevoerd worden gezien het beperkte aantal studies en de zwakke methodologie ervan. Geen enkele studie voldeed aan de huidige standaarden, waarbij minstens 50% pijnreductie als primaire uitkomstmaat genomen wordt (strengere standaard t.o.v. de vroeger geldende standaard van minstens 30% pijnreductie). Significanter meer patiënten ondervonden ongewenste effecten met amitriptyline dan met placebo^a.

- a. In de meta-analyse werden 21 studies geïnccludeerd, waarvan vijf bij postherpetische neuralgie.

Als de resultaten van alle placebogecontroleerde studies met amitriptyline voor *pijnlijke diabetische neuropathie, postherpetische neuralgie, post-stroke pijn én fibromyalgie* gecombineerd worden, ziet men een statistisch significant gunstig effect van amitriptyline t.o.v. placebo voor de uitkomst 'minstens 30% pijnvermindering' (n= 687; RR: 2,3 met 95% BI: 1,8 tot 3,1; NNT 4,6 met 95% BI 3,6 tot 6,6). Gezien de methodologische beperkingen van de geïnccludeerde studies, waarschuwen de auteurs voor een potentiële overschatting van het effect.

Vijf studies (n= 227) onderzochten de werkzaamheid van amitriptyline bij *postherpetische neuralgie*. Twee daarvan vergeleken amitriptyline met placebo en met een actieve comparator (lormetazepam, flufenazine). Het verschil in werkzaamheid t.o.v. placebo was niet significant. Amitriptyline bleek in de andere drie studies niet werkzaam dan desipramine, maprotiline of nortriptyline.

Significanter meer patiënten ondervonden ongewenste effecten met amitriptyline dan met placebo (RR= 1,5 (95% BI 1,4 tot 1,7) met een NNH van 4 (95% BI 3,2 tot 5,7)).

Een Cochrane-review over combinatietherapie bij neuropathische pijn voerde een meta-analyse uit voor de combinatie **gabapentine met opioïd** versus gabapentine

alleen⁴. De combinatie bleek iets doeltreffender, maar gaf ook meer ongewenste effecten^a.

- a. Gabapentine met opioïd (morphine of oxycodon) gaf een betere pijnscore (gedefinieerd als ten minste matige pijnvermindering of pijnvermindering van ten minste 30% of matige globale verbetering) dan gabapentine alleen (studieduur 12 à 20 weken, n= 386, RR= 1,3, 95% BI 1,04 tot 1,61), met een NNT van 9,5 (95% BI: 5 tot 86). De uitval door ongewenste effecten lag hoger voor de combinatietherapie (RR= 2,8 met 95% BI: 1,5 tot 5,2; NNH van 10 met 95% BI 6,5 tot 25).

Nieuwe gegevens over de behandeling van postherpetische neuralgie

De update van de Cochrane-review over **capsaïcine** in de behandeling van neuropathische pijn was opgesplitst in een review over laaggedoseerde crèmes (0,075%) en een review over de hooggedoseerde capsaïcinepleister (8%)^{5,6}.

De review over de hooggedoseerde capsaïcinepleisters includeerde 4 studies bij patiënten met postherpetische neuralgie, waarop een aparte meta-analyse werd uitgevoerd (n=1.272). Het betrof relatief grote studies met eenmalige toediening en een follow-up van 8 tot 12 weken, echter wel met verschillende eindpunten (30 of 50% pijnreductie, rapportering na 8 en/of 12 weken). Bij patiënten met postherpetische neuralgie bleken de hooggedoseerde capsaïcinepleisters werkzamer dan placebo op alle gerapporteerde eindpunten, met NNT's van 10 tot 12^{a,6}. Significant meer patiënten in de capsaïcinegroepen rapporteerden roodheid, (brandende of stekende) pijn, maar ook andere huidreacties zoals papels, jeuk en oedeem. Een voorbehandeling met een lokaal anestheticum, lokale koudeapplicatie en pijnstilling met opioïden tijdens de applicatie en de eerste dagen erna, bleken nuttig. De kostprijs van deze pleisters voor ziekenhuisgebruik is hoog.

- a. Het enige eindpunt dat consistent in alle 4 studies over hooggedoseerde capsaïcinepleisters gerapporteerd werd, was het aantal patiënten met minstens 30% pijnreductie na 8 weken (n= 1.272; RR= 1,3 met 95% BI 1,1 tot 1,5; NNT= 11 met 95% BI 6,8 tot 26), maar ook voor het aantal patiënten met minstens 50% pijnreductie na 8 weken (3 studies, 870 deelnemers, RR= 1,4; 95% BI 1,1 tot 1,9; NNT=12 met 95% BI 7,2 tot 41) of 12 weken (2 studies, 571 deelnemers, RR= 1,3 met 95% BI 1,0 tot 1,7; NNT 11 met 95% BI 6,1 tot 62) was er een significant verschil tussen capsaïcine en placebo. Toediening gebeurde door getraind medisch personeel en monitoring de eerste uren na toediening werd aangeraden. In België zijn de pleisters voorbehouden voor hospitaalgebruik. De pleisters moeten met de nodige omzichtigheid gemanipuleerd worden bij aanbrengen en verwijderen. Na verwijderen moet de huid gereinigd worden om achtergebleven residu's van capsaïcine te verwijderen. De kostprijs van deze pleisters is hoog. Bij indirecte vergelijking bleken de NNT's voor een aantal andere neuropathische pijnbehandelingen lager. De auteurs merkten op dat, gezien de kostprijs en de belangrijke ongewenste effecten, de pleisters best voorbehouden worden voor personen bij wie andere behandelingen falen. Herhaalde toediening (minstens 12 weken tussen twee behandelingen) is volgens hen enkel gerechtvaardigd als een eerste behandeling voldoende verbetering van de klachten geeft. Significant meer patiënten in de groepen

met hooggedoseerde capsaïcinepleisters rapporteerden roodheid (RR= 1,4 met 95% BI 1,3 tot 1,5; NNH= 5,9 met 95% BI 4,5 tot 8,4), brandende of stekende pijn (RR= 2,3 met 95% BI 2,0 tot 2,6; NNH= 2,4 met 95% BI 2,2 tot 2,8).

Nieuwe gegevens over de preventie van postherpetische neuralgie

Uit een update van de Cochrane-review over het effect van **corticosteroiden** (in de acute fase toegediend) ter preventie van postherpetische neuralgie blijkt dat deze niet werkzaam zijn⁷. Gezien de matige kwaliteit van de studies is verder onderzoek nodig^a.

- a. Een meta-analyse werd uitgevoerd met twee (n=114) van de vijf geïncludeerde studies (n= 787). De overige drie studies rapporteerden hun uitkomst na een te korte studieduur (minder dan één maand) of onvoldoende gedetailleerd. Er werd geen preventief effect van orale corticosteroiden na 6 maanden gevonden (RR=0,95; 95% BI% 0,45 tot 1,99). In één van beide studies was het risico op bias hoog omwille van gebrek aan gegevens over de uitkomst.

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie (n=22.439) waarbij de incidentie van herpes zoster infectie werd onderzocht, kon voor de groep met **zostervaccin** een significante vermindering in totale acute pijnlast aantonen⁸. Dit was voornamelijk te wijten aan het preventieve effect van het vaccin, waardoor minder patiënten herpes zoster ontwikkelden, en niet aan een significante vermindering van de ernst van de pijn bij diegene die toch zona kregen. Het effect op postherpetische pijn kon op deze alsnog te beperkte populatie niet worden onderzocht^a.

- a. Acute pijnlast werd gedefinieerd als *severity-by-duration score*, waarbij met de *Zoster Brief Pain Inventory* de pijn-responscurve wordt uitgezet van de dag van aanvang tot 21 dagen later en de AUC wordt bepaald; AUC was nul bij alle patiënten zonder herpes zoster infectie. De vaccin-groep had een relatieve reductie in pijnscore van 73% t.o.v. de placebo-groep (95% BI 52,7 tot 84,6%). Wanneer enkel de patiënten die zona ontwikkelden met elkaar werden vergeleken, waren de gemiddelde 'severity-by-duration' scores gelijkaardig (zoster vaccin groep 49,8 t.o.v. placebogroep 56,0).

Referenties

1. Anonymous. An Update on the Drug Treatment of Neuropathic Pain. Part 1: Antidepressants. Drug Ther Bull 2012; 50:114-7
2. Anonymous. An Update on the Drug Treatment of Neuropathic Pain. Part 2: Anti-epileptics and other drugs. Drug Ther Bull 2012; 50:126-9
3. Moore RA, Derry S, Aldington D et al. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD008242. DOI:10.1002/14651858.CD008242.pub2

4. Chaparro LA, Wiffen PJ, Moore RA et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 7. Art. No.: CD008943. DOI: 10.1002/14651858.pub2
5. Derry S, Moore TA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.:CD010111. DOI:10.1002/14651858.CD010111
6. Derry S, Rice ASC, Cole P et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 2. Art. No.:CD007393. DOI: 10.1002/14651858.CD007393.pub3
7. Han Y, Zhang J, Chen N et al. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 3. Art. No.:CD005582. DOI: 10.1002/14651858.CD005582.pub4
8. Schmader KE et al. Efficacy, Safety and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50-59 years. Clin Infect Dis 2012;54:922

Aanpak van zona

Zoekdatum tot 1 april 2012

Is er nieuwe evidentie voor de behandeling van postherpetische neuralgie?

Preventie van postherpetische neuralgie

Een geüpdatete Cochrane review concludeert dat orale **corticosteroiden** het optreden van postherpetische neuralgie zes maanden na aanvang van de acute fase van de herpes zoster infectie niet kunnen vermijden (RR=0,95 met 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,45 tot 1,99). In alle geïncludeerde RCT's werden ongewenste effecten met corticosteroiden gemeld, doch er waren geen significante verschillen met de placebogroep^a.

- a. In de update van een Cochrane-review uit 2010 over de doeltreffendheid van corticosteroiden in de preventie van postherpetische neuralgie werden 5 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies met in totaal 787 patiënten geïncludeerd. Twee studies vergeleken het effect van monotherapie van corticosteroiden met placebo of geen behandeling; het verschil in risico op postherpetische neuralgie was niet significant tussen de twee groepen: RR=0,95 met 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,45 tot 1,99. De drie andere studies hadden gelijkaardige resultaten.

Ongewenste effecten tijdens de behandeling of twee weken na het stoppen van de behandeling, werden in alle studies gerapporteerd. Er waren evenmin significante verschillen tussen de behandelingsgroepen noch op vlak van ernstige noch op vlak van niet ernstige ongewenste effecten. Onder meer acute hartinsufficiëntie, hartinfarct, pneumonie, hematemesis en sterfte werden gerapporteerd als ernstige ongewenste effecten: RR=1,65 (95%-BI 0,51 tot 5,29)¹.

Behandeling van postherpetische neuralgie

Capsaïcine pleisters hebben een geringe doeltreffendheid waarbij de klinische relevantie kan betwijfeld worden en een hoog risico op ongewenste effecten. Deze ongewenste effecten situeren zich vooral lokaal met erytheem en pijnlijke irritatie op de applicatieplaats, die in de studies bij 3% van de onderzochte patiënten leidde tot een tijdelijke arteriële hypertensie toe te schrijven aan de uitgelokte pijn. Bovendien zijn capsaïcine pleisters duur².

Lidocaïne pleisters zijn weinig doeltreffend, maar hebben ook geen ernstige bijwerkingen. Ze kunnen een behandelingsoptie zijn bij bepaalde vormen van postherpetische pijn die niet goed reageren op orale therapie³.

Is er nieuwe evidentie voor de behandeling van neuropathische pijn in het algemeen?

Gabapentine, pregabaline

In Europa werden er mid-2011 een dertigtal gevallen van afhankelijkheid, misbruik en ontwenningverschijnselen uitgelokt door **pregabaline** gemeld in de centra voor farmacovigilantie van Zweden en Frankrijk en bij het Europese observatiecentrum voor drugs en toxicomanie. Tevens waren er 25 gelijkaardige waarnemingen bij gebruik van **gabapentine**^a.

Gabapentine en het verwante pregabaline verminderen wel sommige vormen van neuropathische pijn ten opzichte van placebo^b, maar dit ten koste van ongewenste effecten⁴.

- a. Een analyse op basis van gegevens van het Zweedse centrum voor farmacovigilantie (Swedis) weerhoudt 16 gevallen van afhankelijkheid of misbruik van *pregabaline* in 2008 en 2009. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 29 jaar. Eén patiënt kreeg convulsies en twee patiënten moesten gehospitaliseerd worden wegens een ontwenningssyndroom. Bij een patiënt die heel hoge (niet-gepreciseerde) doses pregabaline innam kwamen geheugenstoornissen en suïcidale gedachten voor. Vier patiënten gaven toe dat ze pregabaline innamen omwille van de euforiserende eigenschappen van dit geneesmiddel. Dit (on)gewenste effect kwam volgens een meta-analyse van 38 dubbelblinde RCT's zes maal meer voor met pregabaline in vergelijking met placebo (RR= 6,2 met 95% BI: 2,76-13,87). Problemen van afhankelijkheid en misbruik kwamen niet alleen bij pregabaline voor, maar ook bij het verwante *gabapentine*. Bij een literatuuronderzoek werden 21 gepubliceerde waarnemingen van afhankelijkheidsproblemen gelinkt aan gabapentine. Deze patiënten waren tussen 28 en 81 jaar oud⁵.
- b. Uit een recent systematisch overzicht van de Cochrane Collaboration blijkt dat bij volwassenen met chronische neuropathische pijn gabapentine de pijn vermindert maar de ongewenste effecten verhoogt. Tien van de 29 geïncludeerde studies bereikten $\geq 50\%$ pijnreductie met gabapentine in vergelijking met placebo: 32% (gabapentine) versus 19% (placebo), wat neer komt op een NNT van 8 (betrouwbaarheidsinterval tussen 6 en 10). Elf studies in de meta-analyse rapporteerden het aantal ongewenste effecten en die waren in de gabapentinegroep wel hoger: 69% (gabapentine) versus 54% (placebo), dus een NNH van 7 (betrouwbaarheidsinterval tussen 6 en 10). Slechts zes van 29 studies vergeleken gabapentine met andere geneesmiddelen voor neuropathische pijn. Meer vergelijkende studies met gabapentine en pregabaline, maar ook met andere anti-epileptica, antidepressiva en analgetica zijn noodzakelijk om een betrouwbaar besluit te kunnen maken betreffende de behandeling van neuropathische pijn in het algemeen^{6,7}.

Is er nieuwe evidentie voor de behandeling van zona?

Een grote cohortstudie naar de veiligheid van herpes zoster **vaccinatie** werd uitgevoerd bij 193.083 volwassenen van 50 jaar of ouder. Enkel het optreden van allergische reacties in de eerste week na vaccinatie was significant verhoogd, maar in meer dan 4/5 van de gevallen ging het om gelokaliseerde inflammatie. De resultaten van deze studie komen overeen met de gegevens uit de preklinische studies van de farmaceutische firma, namelijk dat het vaccin veilig is en algemeen goed verdragen wordt⁸. Follow-up studies van de *Shingles Prevention Study* tonen aan dat het vaccin minstens 6 jaar lang bescherming biedt⁹. In deze studie werd slechts 7% 80+'ers geïncludeerd, dus het is niet duidelijk of deze leeftijdsgroep ook evenveel baat heeft bij vaccinatie dan iets jongere patiënten¹⁰.

Lokale preparaten met **capsaïcine** mogen niet gebruikt worden in de behandeling van acute herpes zoster omdat ze de pijn kunnen verergeren².

Referenties

1. Chen N, Yang M, He L, Zhang D, Zhou M, Zhu C. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.: CD005582. DOI: 10.1002/14651858.CD005582.pub3.
2. Rédaction Prescrire. Commercialisation effective: Qutenza patchs cutanés. Revue Prescrire 2011;31:501.
3. Rédaction Prescrire. Lidocaïne en emplâtres: en ville. Revue Prescrire 2011;31:260.
4. Anonymous: Pregabalin - rasant steigende Verordnungszahlen für ein Arzneimittel mit Risiken und ohne Vorteil. Arzneimittelbrief 2011; 45: 29-30.
5. Rédaction Prescrire. Gabapentine, prégabaline: abus et dépendances. Revue Prescrire 2012;32:116-7.
6. Chou R. Review: Gabapentin reduces some types of chronic neuropathic pain more than placebo in adults. ACP J Club 2011;155:JCI-8. Comment on: Moore RA,Wiffen PJ, Derry S,McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub2.
7. Moore RA,Wiffen PJ, Derry S,McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub2.
8. Tseng HF, Liu A, Marcy SM, et al. Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a Vaccine Safety Datalink study. J Intern Med 2012;271:510-20.
9. Cotton et al. In the Clinic: Herpes Zoster. Ann Int Med 2011;154:ITC3-1-ITC3-16.
10. Rédaction Prescrire. Vaccin zona (Zostavax®): peu efficace pour ceux qui en ont le plus besoin. Revue Prescrire 2012;32:178.

Aanpak van zona

Zoekdatum tot 1 april 2011

Is er nieuwe evidentie voor de preventie van postherpetische neuralgie?

Vaccin

Een uitgebreide kosten-effectiviteitsanalyse van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, die nog met vele onzekerheden diende rekening te houden (werkzaamheid, duur bescherming), komt tot de conclusie dat aan de huidige prijs voor het vaccin (nog niet op de markt in België; prijs geschat op 90 € in een door de overheid betaald algemeen vaccinatieprogramma), het vaccineren van 60-plussers in België niet kosteneffectief is¹.

Is er nieuwe evidentie voor de behandeling van postherpetische neuralgie?

Gabapentine

Een nieuwe Cochrane-review over gabapentine voor neuropathische pijn², die ook de resultaten van niet-gepubliceerde studies includeert, geeft specifieke resultaten voor de werkzaamheid van gabapentine in individuele indicaties, waaronder postherpetische neuralgie.

Meta-analyse toont een significant voordeel van gabapentine boven placebo voor wat betreft substantiële verbetering van de pijnklachten met een NNT van 7,5^a. Vergelijkende studies tussen gabapentine en andere geneesmiddelen waren schaars en laten geen meta-analyse toe; er werden geen andere vergelijkende studies gevonden dan deze die reeds in de Transparantiefiche worden besproken.

- a. Deze Cochrane-review identificeerde 4 placebogecontroleerde studies (n = 1.121) met gabapentine in de behandeling van postherpetische neuralgie. Allen rapporteerden uitkomstmaten die gezien worden als parameters van substantiële verbetering van de pijnklachten (50% pijnreductie t.o.v. baseline of zeer goede verbetering op een schaal voor zelfrapportage (Patient Global Impression of Change)) en werden gebruikt voor meta-analyse. Significant meer patiënten die met gabapentine (1800-3600 mg) behandeld werden toonden substantiële verbetering van hun pijnklachten t.o.v. placebo (RR= 1,81; 95% BI: 1,41-2,31). Op basis hiervan berekent men een NNT van 7,5 (95% BI: 5,2-14)².

Capsaïcine

La Revue Prescrire wijst op onduidelijkheden in de Europese registratiedocumenten voor de hooggedoseerde capsaïcinepleister (geregistreerd in Europa, niet beschikbaar in België)³. Naast de twee gepubliceerde studies die opgenomen werden in de recentste Cochrane-review⁴ over dit onderwerp (zie update vorig jaar) bevatten deze documenten ook gegevens uit 3 niet-gepubliceerde studies bij patiënten met postherpetische neuralgie en gegevens uit studies bij patiënten met HIV-neuropathie. De individuele resultaten van deze studies zijn niet steeds gelijklopend en het is pas door combineren van de resultaten van enkele studies dat men komt tot een significant (niet verder gespecificeerd, geen cijfergegevens uit de controlegroepen geciteerd) voordeel van hooggedoseerd capsaïcine^a. De klinische significantie van deze bevindingen wordt bovendien betwijfeld.

Gezien de onzekerheid over de werkzaamheid, de afwezigheid van vergelijkende studies met andere (lokale) behandelingen voor neuropathische pijn, de belangrijke lokale ongewenste effecten (pijn, irritatie) en systemische ongewenste effecten op

korte termijn (hypertensie) en de onzekerheid over de veiligheid op lange termijn (cardiale stoornissen, blijvende zenuwschade), kan het gebruik van hooggedoseerde capsaiïnepleisters niet worden aanbevolen.

- a. In geen van beide gepubliceerde studies (n = 818) werd de vooropgestelde gemiddelde pijnreductie van 2 punten op een schaal van 0-10, die vooraf door de auteurs als klinisch relevant werd geacht, bereikt. Van de 3 andere niet gepubliceerde studies worden nauwelijks gegevens en resultaten vermeld. Wel wordt gesteld dat in een analyse van 4 van de 5 studies (waarom de vijfde niet werd geïnccludeerd is onduidelijk) 40% van de patiënten die met capsaiïne werd behandeld een verbetering van de pijnscore op een schaal van 0-10 van 2 of meer behaalde, wat significant meer was dan in de controlegroep (geen cijfers uit de controlegroep vermeld, geen statistische toets vermeld)⁴.

Referenties

1. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen windpokken bij kinderen en tegen zona bij ouderen in België. KCE reports 151A. www.kce.fgov.be
2. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay H. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub2.
3. Rédaction Prescrire. Capsaiïne (Qutenza®): Douleurs neuropathiques: ne pas jouer avec le feu. Rev Prescr 2010;30:250-3.
4. 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.

Aanpak van zona

Juni 2010

Deze online versie bevat alle informatie van de Transparantiefiche van oktober 2003 plus alle informatie uit de updates van januari 2005 t.e.m. juni 2010.

Inhoud

Samenvatting en conclusies.....	2
1. Definitie en epidemiologie.....	3
2. Natuurlijk verloop - Doelstelling van de behandeling.....	3
3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling.....	4
4. Therapeutische opties.....	5
5. Pijnbestrijding en verzorging van de huidletsels in de acute fase.....	6
6. Behandeling van herpes zoster ophtalmicus.....	9
7. Profylaxe van postherpetische pijn.....	10
8. Behandeling van postherpetische neuralgie.....	15
9. Prijsvergelijking.....	22
10. Ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties.....	27
Referenties.....	30

Samenvatting en conclusies

Wat betreft de aanpak van zona zijn er een drietal belangrijke facetten die besproken worden in deze transparantiefiche:

- de acute fase met de pijn, de huidletsels en eventueel oogaantasting
- de preventie van postherpetische neuralgie door maatregelen tijdens de acute fase
- de behandeling van postherpetische neuralgie

Deze transparantiefiche handelt enkel over zona bij immunocompetente patiënten. Bij hen is zona primair als een goedaardige ziekte te beschouwen. Bij zeer ernstige zona mag de mogelijkheid van AIDS niet vergeten worden, maar meestal is onderzoek naar de oorzaak overbodig. Bij AIDS-patiënten of patiënten onder immuunsuppressie is de context totaal verschillend, waardoor een agressievere aanpak nodig is.

Aanslepende ernstige pijn (postherpetische neuralgie) blijft een reëel probleem. De preventie ervan is één van de hoofddoelstellingen van elke benadering van zona. De leeftijd blijkt het enige relevante criterium om de risicopopulatie voor ernstige postherpetische neuralgie te definiëren. Naast pijn is het optreden van ernstige oogproblemen eveneens een belangrijke eindmaat.

Acute pijn

De acute pijn kan ernstig zijn. Toediening van *antivirale middelen* binnen de 72 u na het verschijnen van de eerste huidletsels heeft geen effect op de acute pijn tijdens de eruptiefase en een beperkt effect op de pijn in de eerste weken na het verdwijnen van de huidletsels. Of er *voorkeursanalgetica* zijn werd niet bestudeerd. Als hoge doses paracetamol niet volstaan, zullen bij de oudere populatie de risico's van NSAID's afgewogen worden tegen de ongewenste effecten en het addictief effect van narcotische analgetica die vaak wekenlang moeten toegediend worden. Blijkbaar beïnvloeden *systemische glucocorticoïden* de intensiteit van de acute pijn gunstig (maar niet de duur). Het optimale tijdstip om deze te starten is niet bekend. Over disseminatie van zona onder glucocorticoïdenbehandeling zijn de gegevens geruuststellend maar de voor- en de nadelen moeten bekeken worden. Ook lokale toepassing van *idoxuridine* blijkt beperkt werkzaam maar dit middel is in België niet beschikbaar in aangepaste vorm.

Herpes zoster ophthalmicus

Het is verbazend vast te stellen dat het gebruik van *antivirale middelen* bij herpes zoster ophthalmicus slechts beperkt onderbouwd is en dat ondanks therapie nog vrij veel problemen voorkomen. Het lijkt vanzelfsprekend bij deze indicatie geen risico's te nemen en antivirale middelen te starten. Toch is verder studiewerk rond de meest effectieve vorm (peroraal versus intraveneus, de plaats van oogzalf), de dosering en de productkeuze (vergelijkende studies) absoluut noodzakelijk.

Preventie van 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.

Behandeling van postherpetische neuralgie

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 capsaïcine 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.

1. Definitie en epidemiologie

Herpes zoster, zona of gordelroos is een begrensde, meestal eenzijdige huidaandoening. Ze wordt gekenmerkt door gegroepeerde vesiculae op een erythemateuze bodem, die evolueren tot crustae. Vóór en tijdens de huiduitslag is er meestal een branderige pijn in de betreffende dermatomen. Herpes zoster ontstaat door een reactivatie van een infectie met het varicella-zoster-virus: het virus blijft latent aanwezig in de sensibele ganglia. De reactivering hangt samen met een verminderde virusspecifieke immuniteit die hoofdzakelijk te maken heeft met de leeftijd.

Eén op vijf personen krijgt ooit herpes zoster. In België bedraagt de gemiddelde incidentie van zona in een huisartsenpraktijk 4 per duizend patiënten per jaar¹. De incidentie neemt toe op hogere leeftijd: in Brits onderzoek steeg ze per jaar van minder dan 2 op 1000 bij personen jonger dan 50 jaar, naar 11 op 1000 bij 80-plussers².

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 unanimitieit 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 aanbevolen³. Wanneer de pijn langer aanhoudt dan 4 tot 6 weken na de start van de huiduitslag zal de patiënt waarschijnlijk postherpetische neuralgie ontwikkelen^{4,5}. 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^{4,5}. 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 jaar⁶. 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 aantonen⁷.

2. Natuurlijk verloop – Doelstelling van de behandeling

Zona geneest meestal spontaan binnen een viertal weken. Uitleg over het te verwachten beloop en, indien nodig, behandeling met pijnstillers volstaan dus meestal. Secundaire infecties blijken geen ernstig probleem te vormen.

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 natuurlijk verloop van zona bij patiënten in de huisartsenpraktijk (zie onderstaande tabel). Meest opvallend is dat in deze studie ernstige postherpetische pijn niet optrad bij patiënten jonger dan 60 jaar. In de opvolgingsperiode tot 7 jaar werd geen enkel recidief van de postherpetische neuralgie vastgesteld^{2,3,7}.

Prevalentie en ernst van postherpetische neuralgie 1, 3 en 12 maanden na het begin van herpes zoster in de verschillende leeftijdsgroepen³.

	Na 1 maand	Na 3 maanden	Na 12 maanden
Patiënten < 60 jaar			
Volledig pijnvrij	91%	98%	99%
Lichte pijn	7%	1,8%	0,7%
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 zona zijn:

- behandeling van de acute pijn
- sneller genezen van de huidletsels
- vermijden van oogcomplicaties (conjunctivitis, keratitis, zeldzaam uveïtis, acute retinanecrose en cornea-anesthesie) bij herpes zoster ophtalmicus
- preventie van postherpetische neuralgie
- behandeling van postherpetische neuralgie

3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling?

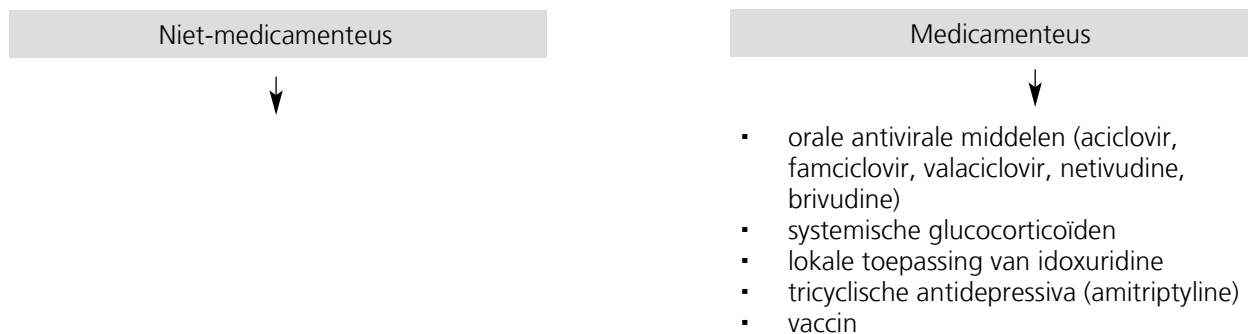
- Bij de **behandeling van de acute pijn** gaat het er vooral om de *duur* en *intensiteit* van de pijn te verminderen. Pijn wordt op diverse manieren gemeten, waarbij visueel-analoge schalen, analgeticagebruik en de invloed op levenskwaliteit en slaap klinisch relevant zijn.
- Bij de **preventie van postherpetische neuralgie** zijn de mogelijke eindpunten: invloed op de *frequentie*, de *intensiteit* en de *duur* van postherpetische neuralgie. "Klinisch belangrijke pijn 3 maand na de start van de huiduitslag" wordt als definitie en eindpunt aanbevolen, maar veel 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 zeldzame postherpetische neuralgie en de frequente pijn tijdens de eerste weken na de huiderupties. Een beperkte verkorting van deze frequente 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.
- Bij **herpes zoster ophtalmicus** wil men vooral de visusbedreigende *complicaties* voorkómen. Ook de uitgesproken *pijnklachten* vormen echter een belangrijk aandachtspunt.

4. Therapeutische opties

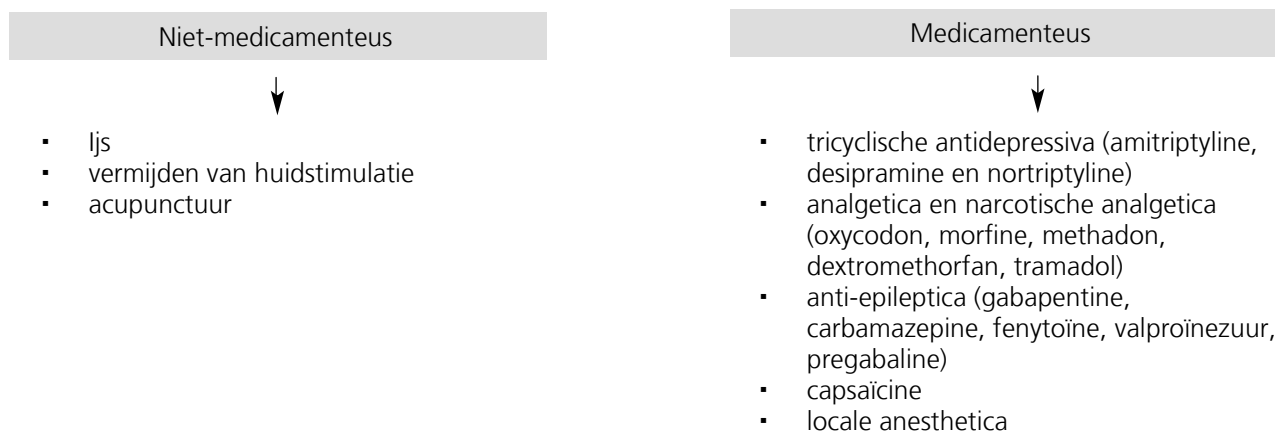
Therapeutische opties bij herpes zoster tijdens de acute fase



Therapeutische opties bij de profylaxe van postherpetische neuralgie



Therapeutische opties bij de behandeling van postherpetische neuralgie



5. Pijnbestrijding en verzorging van de huidletsels in de acute fase

Orale antivirale middelen, toegediend binnen de 72 u gedurende 7 dagen, hebben weinig of geen effect op de acute pijn bij zona. In de weken erna ("alle aan zona gerelateerde pijn") hebben ze een beperkt effect. Systemische glucocorticoiden, toegediend binnen de 72 uur na het verschijnen van de huidletsels, verminderen de pijn meer dan placebo, maar alleen gedurende de eerste 2 tot 4 weken. Disseminatie van het herpes zoster-virus blijkt geen probleem maar de voordelen van elke corticotherapie dienen afgewogen tegen de nadelen ervan.

Het lokaal aanbrengen van idoxuridine vermindert de acute pijn.

Niet-medicamenteus

Verzorging van de huid

Voor de lokale verzorging van de huidletsels wordt aanbevolen om dagelijks of om de twee dagen te douchen of te baden in lauwwater, met zeep die geen antisepticum bevat. Chloorhexidine in waterige oplossing is nuttig voor de preventie van surinfectie. Andere producten (talk, crème, zalf of gel) zijn niet aangewezen, evenmin als topische antibiotica⁸. Over eosine werd niets teruggevonden.

Pijnbestrijding

Vochtige omslagen, calamine en ijsapplicaties zouden de symptomen kortdurend onderdrukken⁹. Recente literatuuroverzichten vermelden deze behandelingen niet meer^{2,4}.

Medicamenteus

◇ WERKZAAMHEID TEN OPZICHTE VAN PLACEBO

Orale antivirale middelen

Aciclovir

Het effect van aciclovir op de acute pijn is beperkt⁶. Pijn één maand na het verschijnen van de erupties is in een aantal studies minder frequent na toediening van aciclovir maar de conclusies van systematische overzichten zijn niet eenduidig^{2,10}.

Famciclovir

Famciclovir (500 of 750 mg, 3 maal per dag gedurende 7 dagen) blijkt niet effectiever dan placebo voor de behandeling van de acute pijnklachten (1 dubbelblinde RCT, 419 patiënten, gemiddelde leeftijd 50 jaar). De mediane duur van de acute pijn bedraagt 3 weken, zowel in de placebogroep als in de famciclovirgroepen. De intensiteit van de pijn en het analgeticagebruik werden niet onderzocht^{11,12}.

Alleen in een subgroep van patiënten met meer dan 50 huidletsels zou met de beide doses famciclovir een snellere pijnreductie bereikt worden dan met placebo. Deze subgroepanalyse was evenwel niet in het onderzoeksprotocol voorzien en de resultaten moeten daarom met enige scepsis worden benaderd¹².

Famciclovir is in België niet meer als specialiteit beschikbaar (juni 2008).

Valaciclovir

In de geraadpleegde literatuur werden geen RCT's gevonden over de werkzaamheid van valaciclovir ten opzichte van placebo.

Lokale toepassing van idoxuridine

Lokale toepassing met idoxuridine is effectiever dan placebo voor behandeling van de acute pijn maar de studies zijn van lage methodologische kwaliteit (3 RCT's, 242 patiënten)^{2,13}. Er worden geen belangrijke ongewenste effecten vermeld.

In deze studies werd idoxuridine 40% oplossing gebruikt, 2 maal daags gedurende 4 dagen.

NB: In België is idoxuridine enkel nog magistraal te verkrijgen.

Epidurale injectie van glucocorticoiden en lokale anesthetica

Een eenmalige epidurale injectie met glucocorticoiden en lokale anesthetica (80 mg methylprednisolon acetaat en 10 mg bupivacaïne onder dermatoom C6) heeft een matig extra effect op het verminderen van de zoster geassocieerde pijn in de eerste maand na herpes zoster (1 RCT, 598 ouderen). Alle patiënten namen antivirale middelen en analgetica^{14,15}.

Systemische glucocorticoïden (al of niet in combinatie met antivirale middelen)

Systemische glucocorticoïden geven enige vermindering van de acute pijn (2 RCT's). Bij patiënten met minstens matige pijn heeft de combinatie van aciclovir met prednisolon een gunstig effect op de pijn en de huidletsels gedurende de eerste twee weken (1 RCT, 400 patiënten; 40 mg prednisolon per dag gedurende 3 weken in een afbouwschema). Bij de combinatie van prednisolon en aciclovir is de gemiddelde pijnscore (op een schaal van 0 tot 5) op dag 7 afgenomen met 1,4 tegenover een afname van 1,0 met enkel aciclovir; op dag 14 bedraagt de afname in pijnscore respectievelijk 1,8 en 1,5. Na de eerste twee weken kan er geen voordeel meer aangetoond worden. De duur tot volledige genezing is niet verschillend tussen beide groepen¹⁶.

In de tweede RCT werden patiënten, ouder dan 50 jaar, binnen de 72 uur behandeld met prednison, al of niet in combinatie met aciclovir. Met de combinatietherapie is er een 2,3 maal grotere kans om na een maand pijnvrij te zijn dan met enkel prednison (1 RCT, 208 patiënten; 60 mg gedurende 3 weken in een afbouwschema). Bovendien kunnen patiënten eerder ongestoord slapen en eerder stoppen met analgetica dan patiënten die geen prednison kregen. De combinatie van aciclovir met prednison leidt sneller tot volledig herstel van de huidletsels en de levenskwaliteit^{6,17}.

Sommige richtlijnen vinden dat de voordelen van corticotherapie niet opwegen tegen de risico's⁴. Een hypothetische complicatie van systemische glucocorticoïden is disseminatie van het herpes zoster-virus. In de totale populatie van deze twee bovenvermelde studies (608 patiënten) wordt disseminatie van de huidletsels vermeld bij twee patiënten die 60 mg prednison krijgen zonder aciclovir en bij één patiënt die geen prednison krijgt maar wel aciclovir².

Overige geneesmiddelen

Over verschillen in werkzaamheid van analgetica (klassieke en narcotische) specifiek bij pijn in de acute fase van herpes zoster, werden geen studies teruggevonden.

Enkele epidemiologische onderzoeken wezen bij kinderen met varicella reeds eerder op een verhoogd risico van ernstige huidcomplicaties na NSAID-gebruik. Een grote Britse patiënt-controle studie vond eveneens een significant verhoogd risico op ernstige huidcomplicaties (cellulitis, abscessen, fasciitis, necrose) na NSAID-gebruik bij kinderen met varicella. Bij ouderen met zona was er eveneens een toename van dit risico, zij het minder groot, maar nog steeds statistisch significant. Het gebruik van paracetamol bleek niet gepaard te gaan met een verhoogd risico op ernstige huidcomplicaties^a.

Hoewel uit observationeel onderzoek geen bewijzen voor een causaal verband zijn af te leiden, lijkt het aangewezen om geen NSAID's voor te schrijven ter bestrijding van de pijn ten gevolge van zona.

- a. Dit case-control-onderzoek bevatte twee cohorten, geselecteerd uit de United Kingdom's General Practice Research Database, één cohort van 140111 patiënten met primaire varicella en één cohort van 108257 patiënten met herpes zoster, telkens met gematchte controles. Primaire uitkomstmaat was de frequentie van ernstige huidcomplicaties binnen de 2 maanden na diagnose. De incidentie van ernstige huidcomplicaties bedroeg 2,8/1000 bij de patiënten met primaire varicella (gemiddelde leeftijd 10,7 jaar) en 6,3/1000 bij de patiënten met herpes zoster (gemiddelde leeftijd 60,9 jaar). Bij patiënten met varicella ging gebruik van NSAID's gepaard met een significant hogere frequentie van ernstige huidcomplicaties ten opzichte van niet-gebruik (RR 4,9; 95%BI 2,1-11,4). Ook bij patiënten met herpes zoster was dit risico verhoogd (RR 1,6; 95%BI 1,1-2,4). Met paracetamol werd een dergelijk verhoogd risico niet gezien^{18,19}.

◇ VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN

Vergelijking van de werkzaamheid van verschillende orale antivirale middelen

Het eindpunt in deze vergelijkende studies is telkens "alle met zoster samenhangende pijn" (zie ook punt 3. Relevante eindpunten). Dit betekent dus een combinatie van de frequente pijn tijdens de eerste weken en de meer zeldzame postherpetische pijn.

Famciclovir versus aciclovir

De werkzaamheid van famciclovir in verschillende doseringen werd vergeleken met deze van aciclovir (800 mg, 5 maal per dag) in twee studies met een behandelingsduur van zeven dagen. Famciclovir in de hoogste (3x 750 mg/d) en de laagste (3x 250 mg/d) dosis was in één studie niet effectiever dan aciclovir in het verkorten van de duur van de 'met zoster samenhangende pijn'. Alleen de dosering van 3x 500 mg/d gaf een snellere resolutie van de 'met zoster samenhangende pijn' in de totale groep. Bij patiënten ouder dan 50 jaar was enkel de laagste dosis effectief in het verkorten van de pijn. De auteurs vermelden niet hoe groot het verschil is en waarom hogere doses niet doeltreffend zouden zijn. In de genezing van de huidletsels werd geen verschil gezien tussen famciclovir en aciclovir. In een andere studie was er geen verschil tussen famciclovir (1x750 mg/d, 2x500 mg/d of 3x250 mg/d) en aciclovir met betrekking tot genezing van de huidletsels en het verdwijnen van de acute pijn¹⁶. De ongewenste effecten van famciclovir en aciclovir zijn dezelfde en komen even frequent voor^{6,12,20}.

Valaciclovir versus aciclovir

In een grote vergelijkende studie blijkt de mediane duur van de 'met zoster geassocieerde pijn' 1 tot 2 weken korter te zijn met valaciclovir (1000 mg, 3 maal per dag gedurende 1 of 2 weken) dan met aciclovir (800mg, 5 maal per dag gedurende 1 week). De mediane duur van de 'met zoster samenhangende pijn' was 51 dagen bij toediening van 1 week aciclovir, 38 dagen bij 1 week valaciclovir en 44 dagen bij 2 weken valaciclovir²¹. De huidletsels genezen even snel met valaciclovir als met aciclovir. De aard en de frequentie van de ongewenste effecten zijn vergelijkbaar (1 RCT, 1141 patiënten > 50 jaar)^{2,6,10,21,22}.

De verschillende groepen waren bij aanvang echter niet vergelijkbaar¹⁰, wat zou kunnen uitleggen waarom 2 weken behandeling met valaciclovir minder doeltreffend bleek dan 1 week. Of dit de resultaten van de vergelijking met aciclovir beïnvloedde is onduidelijk.

Valaciclovir en aciclovir versus brivudine

Brivudine is een antiviraal middel dat recent in België werd geregistreerd voor de behandeling van de acute fase van zona bij immunocompetente patiënten. Men stelt voor brivudine 125 mg per dag in één gift te starten binnen de 48 uur na het verschijnen van de eerste huidletsels en verder te zetten gedurende 7 dagen. De doeltreffendheid en de ongewenste effecten van brivudine lijken vergelijkbaar met deze van aciclovir en famciclovir. De juiste plaats van brivudine bij de aanpak van zona blijft onduidelijk. Een gecontroleerde studie met meer dan 2000 patiënten stelde gelijkwaardigheid met famciclovir vast voor de uitkomst "herstel in de acute fase". Er werd een lagere dosis famciclovir (3x 250mg/d) toegediend dan gebruikelijk (3x 500 tot 3x 750 mg/d)²³.

In tegenstelling tot aciclovir en famciclovir is brivudine gecontra-indiceerd bij immuungedepimeerde patiënten en bij patiënten behandeld met een pyrimidine-analoog zoals fluorouracil (ook lokaal toegediend), omwille van diens versterkte toxiciteit met potentieel letale gevolgen. Volgens de wetenschappelijke bijsluiters wordt in de studies met brivudine vooral nausea vermeld als ongewenst effect.

Lokaal idoxuridine versus oraal aciclovir

Na 1 maand blijkt lokale toepassing met idoxuridine 40% oplossing (5 toepassingen per dag gedurende een vijftal dagen) effectiever voor pijnreductie dan orale toediening van aciclovir (800 mg, 5 maal per dag gedurende 1 week). Er zijn geen relevante ongewenste effecten gemeld^{2,13}.

NB: In België is idoxuridine enkel nog magistraal te verkrijgen.

Orale antivirale middelen versus idoxuridine of versus systemische glucocorticoiden

In de geraadpleegde literatuur werden geen studies gevonden die antivirale middelen vergelijken met lokale toepassing van idoxuridine of systemische glucocorticoiden.

6. Behandeling van herpes zoster ophthalmicus

Oogcomplicaties van zona zijn erg gevreesd en ongeacht de leeftijd van de patiënt zal men bij herpes zoster ophthalmicus antivirale middelen toedienen. Aciclovir heeft een beperkt beschermend effect. De andere antivirale middelen blijken niet doeltreffender dan aciclovir.

◇ WERKZAAMHEID TEN OPZICHTE VAN PLACEBO

Oraal aciclovir

Behandeling met aciclovir vermindert de ernst van de oogafwijkingen en de pijn (1 RCT, 46 patiënten, 800 mg, 5 maal per dag gedurende 10 dagen). Er is geen verschil in het aantal intra-oculaire complicaties maar wel in het totaal aantal oculaire complicaties (5% versus 42%)²⁴. Deze cijfers moeten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden omdat het een kleine studie betreft met een aantal methodologische tekortkomingen. Na 3 maanden aciclovir heeft 30% minder patiënten pijn dan met placebo. Na 6 maanden zijn 20% meer patiënten pijnvrij^{6,10,24}.

Aciclovir oogzalf

Monotherapie met enkel aciclovir oogzalf is onvoldoende om oculaire complicaties te voorkomen (één open-label RCT met 57 patiënten)²⁵.

◇ VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN

Orale antivirale middelen onderling

Famciclovir (1 RCT; 500 mg, 3 maal per dag) en valaciclovir (1 RCT; 1000 mg, 3 maal per dag) blijken niet effectiever dan aciclovir bij zona ophthalmica²⁴. Valaciclovir werd nooit in placebo-gecontroleerde studies onderzocht. Famciclovir is in België niet meer op de markt. Omwille van het gebruiksgemak (mindere innames/dag) wordt valaciclovir door de redactie van Prescrire verkozen boven aciclovir²⁶. Bij de keuze tussen aciclovir en valaciclovir, zal prijs moeten afgewogen worden tegen gebruiksgemak.

Lokale antivirale middelen versus orale antivirale middelen

Orale toepassing van aciclovir in de gebruikelijke dosering is effectiever in de preventie van oogcomplicaties dan lokale toepassing van aciclovir (1 RCT)²⁴. Volgens de redactie van Prescrire is er, op basis van enkele kleine en methodologisch zwakke studies, dan weer nauwelijks verschil tussen de werkzaamheid van orale en lokale antivirale middelen. Gezien de frequentere lokale ongewenste effecten van oogzalven en druppels, verkiezen zij een orale behandeling²⁶. Ook gezien de toch ernstige mogelijke complicaties lijkt een systemische behandeling te verkiezen. Er werden geen gegevens teruggevonden omtrent het nut van toevoegen van aciclovir in oogzalf aan de perorale behandeling.

◇ 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^{2,4}. 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^{2,27}.

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.

- 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^{2,10,28}.
- 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 persisterend 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)²⁷.

Famciclovir

Over famciclovir werd slechts 1 RCT gevonden². 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 jaar¹². 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 neuralgie²⁷. 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.

- 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)^{11,27}.

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 termijn⁷.

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 interpreteren².

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 veroorzaken².

- 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 effecten²⁹.
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 gezien².

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 vermeld². 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 maanden².

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^{14,15}.

- 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 bupivacaïne. 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%)¹⁵.

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 gerapporteerd³⁰.

Sympathicusblokkade

Voor de werkzaamheid van deze techniek is tot op heden onvoldoende wetenschappelijk bewijs. Bovendien is de techniek niet zonder risico³¹.

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 patiëntenjaren 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 zoster³⁴. 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^{35,36}. 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^{32,33}. 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^{35,36}.

◆ 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 persisterende 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%, $p = 0,02$)²¹. 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^{2,6,22}. 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 neuralgie²⁷.

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^{12,20}. 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^{6,12}.

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 neuralgie². 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^{2,11}.

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)²³.

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 besluiten²³.

- 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 bekwam 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 hebben²³.

Netivudine versus aciclovir

Netivudine was in 1 studie minder werkzaam dan aciclovir in de preventie van postherpetische neuralgie^a. Netivudine is niet gecommmercialiseerd 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)².

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 vastgesteld². 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)².

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 maanden³⁷. Er wordt geen statistische analyse vermeld.

Niet-medicamenteuze aanpak

Ijsapplicaties

Ijsapplicaties zouden de pijnklachten kortdurend onderdrukken, maar werden niet geëvalueerd in gerandomiseerd onderzoek⁵.

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 vezels⁵. 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)³⁷.
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 pijnverlichting³⁷.
- 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^{38,39}.

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 pijn⁶.

Klassieke analgetica

Vaak geeft orale toediening van acetylsalicylzuur, NSAID's of paracetamol (met of zonder codeïne) onvoldoende pijnstilling⁴⁰. Specifiek onderzoek hierover werd echter niet gevonden⁶. Ondanks gebrek aan evidentie van werkzaamheid in deze indicatie, raden sommige guidelines aan klassieke analgetica te proberen vooraleer andere geneesmiddelen voor te schrijven⁵.

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 effecten³⁷. 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^{2,37,41,42}. 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 placebo³⁸.

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)³⁸.

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 neuralgie³⁹.

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 uitval². Het gebruik van gabapentine kan leiden tot suicidale gedachten, emotionele labiliteit, vijandigheid en "abnormale gedachten". Opvolgen van de patiënt i.v.m. psychische ongewenste effecten wordt aangeraden^{43,44}. 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 publicatiebias⁴⁵ (zie Transparantiefiche Neuropathische pijn, hoofdstuk Diabetische neuropathie) hier nauwelijks. In België wordt gabapentine terugbetaald voor de indicatie postherpetische neuralgie⁴⁶.

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 pijn⁴⁹. 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 RCTs maakte wel gebruik van enriched enrollment (personen die niet reageerden op een dosis van 1200 mg werden geëxcludeerd)^{2,47}.
- 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 neuralgie⁴⁸.

- 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)⁴⁹.

Pregabaline

De meest volledige informatie is te vinden in het registratiedossier voor pregabaline bij het Europees Geneesmiddelenagentschap⁵⁰. Hierin wordt op basis van zowel gepubliceerde als niet gepubliceerde data, gesteld dat de pijnklachten onder pregabaline 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 pregabaline in de behandeling van postherpetische neuralgie. De ARR's lagen tussen 0,15 en 0,29⁵⁶.

Recent verscheen een Cochrane Review over pregabaline in de behandeling van chronische pijn⁵⁷. Voor wat betreft 50%-pijnreductie was pregabaline 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 pregabaline dan met placebo.

De werkzaamheid en ongewenste effecten lijken vergelijkbaar met deze van gabapentine⁵³. Er zijn geen studies die de werkzaamheid van pregabaline onderzoeken bij patiënten waar behandeling met amitriptyline of gabapentine niet werkzaam bleek⁵⁴. De risico's op lange termijn zijn nog onvoldoende bekend^{5,54}. Pregabaline wordt in België terugbetaald voor de indicatie postherpetische neuralgie.

- a. De EMEA-documenten over pregabaline vermelden 12 studies met pregabaline 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 pregabaline met meer dan de helft bij 35% van de deelnemers, tov 18% van de deelnemers onder placebo⁵¹. De 600 mg/dag-dosering toonde zich in zo goed als alle studies significant meer werkzaam dan placebo⁵¹. 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^{50,52-55}.
- 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)⁵⁷.

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 worden⁵⁸.

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^{41,42}.

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 gesteld⁵⁸.
- 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)².
- 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^{2,37}.
- 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)⁵⁹.
- 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 neuropathie⁴⁸.

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)².
- b. Een Cochrane-review over de werkzaamheid van tramadol bij personen met neuropathische pijn berekende op basis van bovenstaande studie bij patiënten met postherpetische 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 postherpetische neuralgie uitgevoerd⁶⁰.

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 postherpetische neuralgie was onmogelijk. De resultaten van deze studies waren uiteenlopend^a. Ook andere literatuuroverzichten vonden tegenstrijdige resultaten met mexiletine⁶². 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 aangeraden⁶².

- 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 postherpetische neuralgie. Na meta-analyse van 11 lidocainestudies 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 postherpetische neuralgie geïncludeerd, maar hierop werd geen aparte meta-analyse ondernomen⁶¹.

Lokale preparaten

Capsaicine

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 postherpetische 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 pijn⁶⁴. 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^a. 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 postherpetische 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 capsaïcine⁶³.
- 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 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)⁶⁴.

Locale anestetica

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 placebo⁶⁵. Er worden geen ongewenste effecten vermeld noch tekenen van belangrijke resorptie. Postherpetische neuralgie is niet als indicatie opgenomen in de Belgische bijsluiters 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 worden⁶⁷. 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 gelocaliseerde 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 verdooving) 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^{67,69}.

- 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 auteur⁶⁶.
- 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 paresthesiën werden niet gezien⁶⁸.

◇ 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 combineren⁷⁰. 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 fluoxetine².

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 nortriptyline².

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 neuralgie⁷¹. 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)⁷¹.

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% ($p = 0,06$)⁷². 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-analyse⁴².

◇ 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 postherpetische 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)⁴⁸.

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 neuralgie⁷¹. 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)⁷¹.

9. Prijsvergelijking

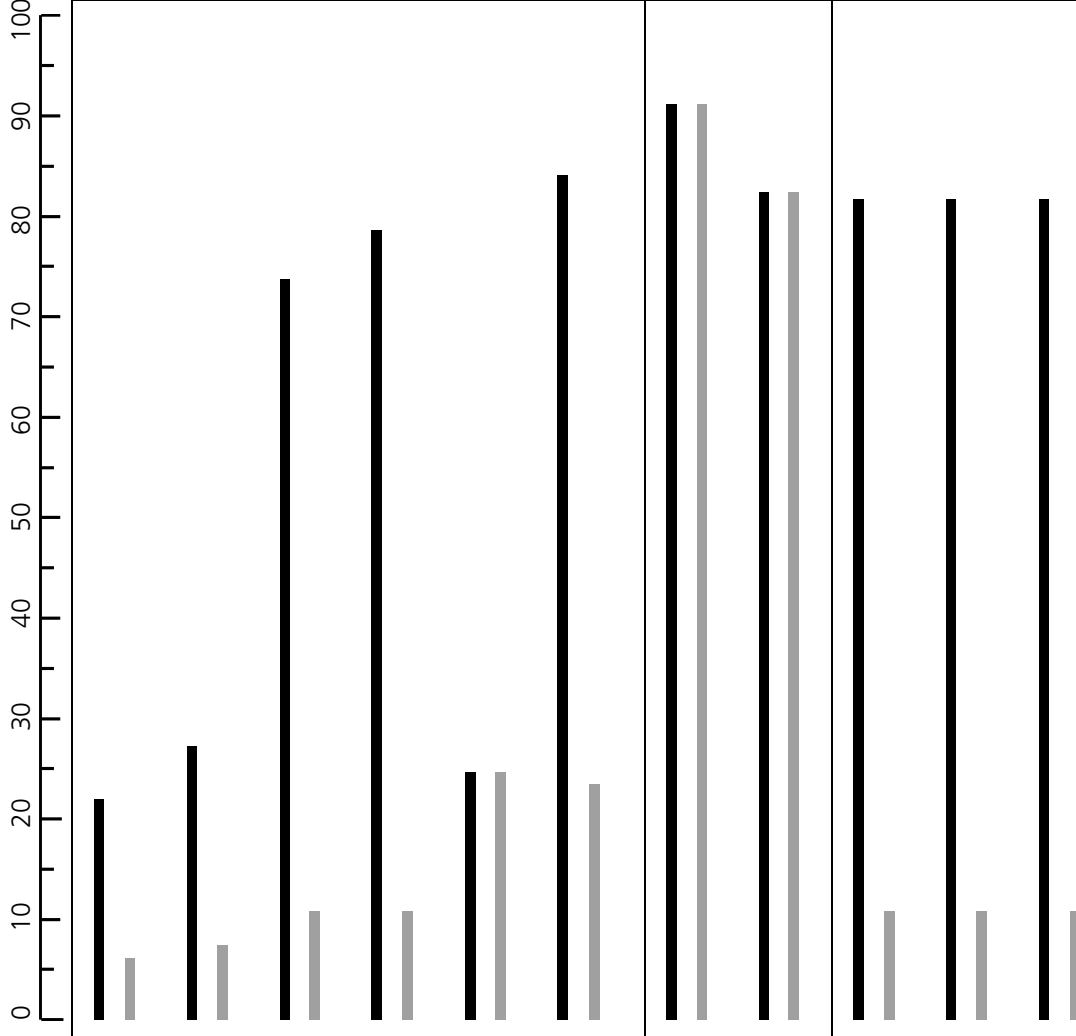
Tabellen 1 en 2 bevatten de prijsvergelijking van de geneesmiddelen voor de preventie en voor de behandeling van postherpetische neuralgie.

Hier volgen enkele opmerkingen over deze tabellen.

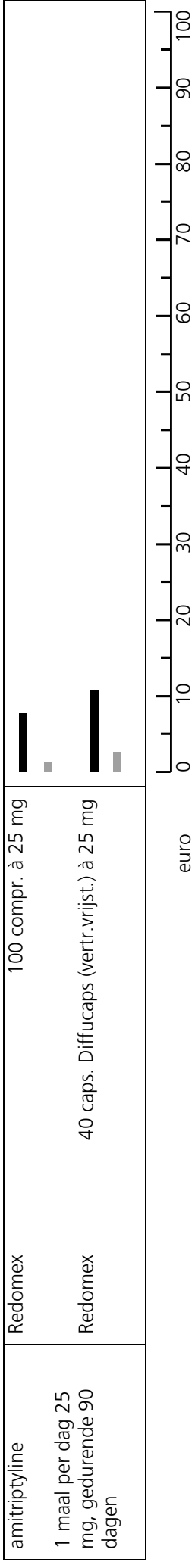
1. De grafische voorstelling van de kostprijs verschilt grondig in beide tabellen. Tabel 1 bevat de prijsvergelijking van de middelen voor de preventie van postherpetische neuralgie. Hier werd geopteerd om de prijs *per volledige behandeling* te presenteren. Antivirale middelen worden immers 7 dagen gegeven en tricyclische antidepressiva 90 dagen.
Tabel 2 vergelijkt de middelen gebruikt ter behandeling van postherpetische neuralgie. Hier wordt de *dagprijs* vergeleken. Er wordt ook een minimale en maximale dagprijs gepresenteerd, gezien de zeer uiteenlopende doses die in de studies gebruikt werden.
2. De doses voorgesteld in de tabellen zijn deze die in de studies werden gebruikt.
3. Enkel de verpakkingen die enigszins tegemoet komen aan het klinisch gebruik werden opgenomen, en dus niet de zeer laag gedoseerde vormen van aciclovirsuspensie in de preventieve toediening en de laaggedoseerde vormen van amitriptyline, desipramine, nortriptyline en gabapentine in de behandeling. Wegens de verpakking van 5 ml zou lokaal toegediend idoxuridine in België in vele gevallen resulteren in minstens een 5-tal flesjes per dag, wat niet praktisch en zeer duur wordt.

Tabel 1: Prijvergelijking van de geneesmiddelen voor de preventie van postherpetische neuralgie: prijs voor één behandeling

Product / dosis en duur behandeling	Merknaam / verpakking ³ / sterkte	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> ■ Publieksprijs voor 1 behandeling¹ ■ Remgeld voor 1 behandeling voor gewone verzekerden^{1,2} </div>
ANTIVIRALE MIDDELEN		
aciclovir 5x800 mg/d, gedurende 7 dagen	Docaciclo	35 compr. (deelb.) à 800 mg
	Aciclovir Apotex	35 compr. (deelb.) à 800 mg
	Aciclovir EG	35 compr. (deelb.) à 800 mg
	Zovirax	35 compr. (deelb.) à 800 mg
	Aciclovir Sandoz	35 compr. (deelb.) à 800 mg
	Zovirax	20 ml susp. 400 mg/5 ml
brivudine 125 mg/d, gedurende 7 dagen	Zerpex	7 compr. à 125 mg
	Zonavar	7 compr. à 125 mg
valaciclovir 3 maal per dag 1 g, gedurende 7 dagen	Valaciclovir Mylan	42 compr. à 500 mg
	Valaciclovir Sandoz	42 compr. à 500 mg
	Zelitrex	42 compr. à 500 mg



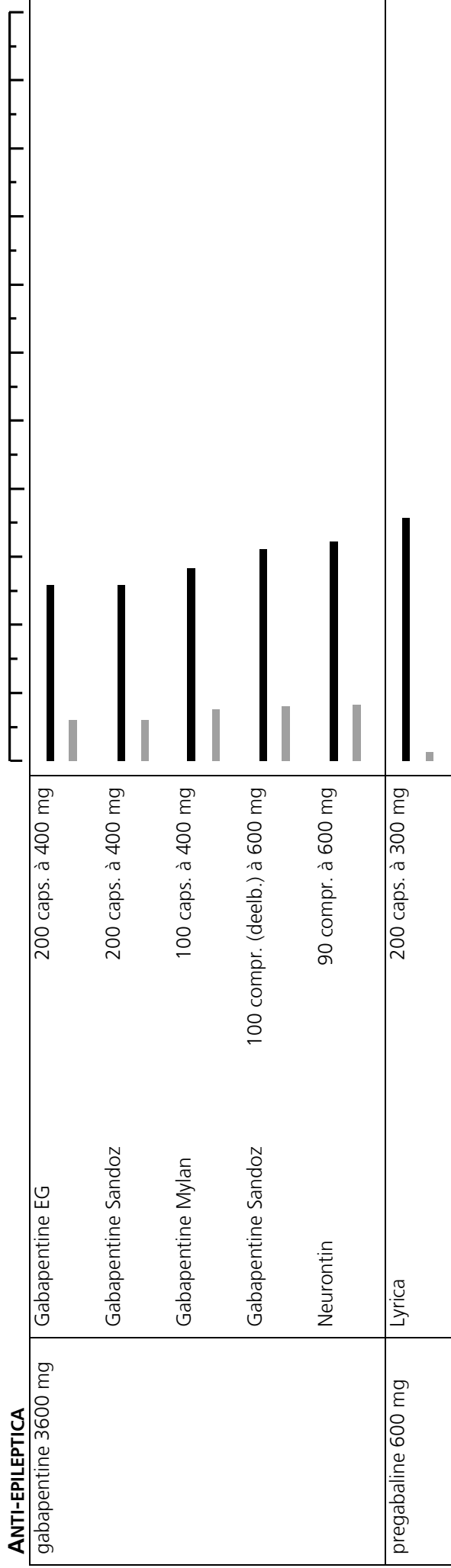
TRICYCLISCHE ANTIDEPRESSIVA



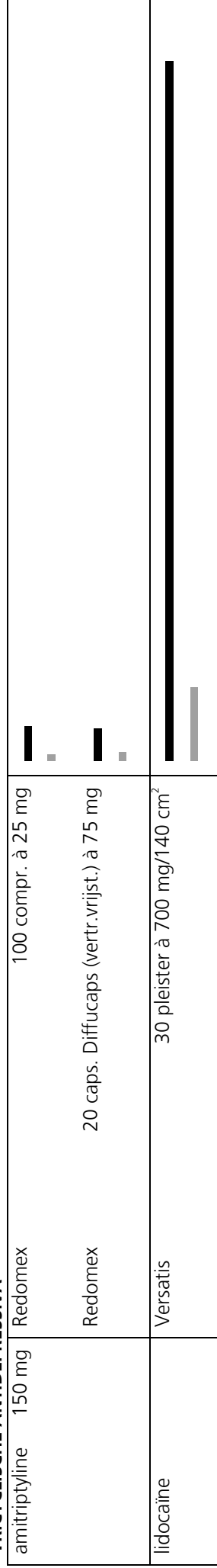
Tabel 2: Prijvergelijking van de geneesmiddelen voor de behandeling van postherpetische neuralgie: prijs per dag

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

euro



TRICYCLISCHE ANTIDEPRESSIVA



euro

1. Bron prijzen: website BCFI (www.bcfi.be: prijzen juli 2010). Dosis en duur zoals vermeld in Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2010.
2. Details terugbetalingsvoorwaarden: www.riziv.be of www.bcfi.be
3. Enkel de grootste verpakking.
4. Maximale dagdosis gebruikt in de studies.

10. Ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties

	Ongewenste effecten	Contra-indicaties / Voorzorgen	Interacties
aciclovir en valaciclovir	nausea, braken, diarree en buikpijn, hoofdpijn, moeheid, rash, urticaria, pruritus, fotosensitiviteit Zeldzaam maar ernstig: rash incl. Steven-Johnson syndroom, allergische reacties incl. Quincke-oedeem en anafylaxie, neurologische reacties (duizeligheid, confusie, hallucinaties en coma), acute nier-insufficiëntie	Contra-indicaties: overgevoeligheid voor één van beide producten Voorzorgen: <ul style="list-style-type: none"> • nierinsufficiëntie • voldoende vochtinname verzekeren • 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
aciclovir oogzalf	locale irritatie en inflammatie, keratitis punctata, blepharitis, conjunctivitis, allergische reacties Zeldzaam maar ernstig: veralgemeende allergische reacties (incl. angio-oedeem)		
brivudine	Vaak (1-10%): misselijkheid Soms (0,1-1%), maar ernstig: <ul style="list-style-type: none"> • Granulocytopenie, eosinofilie, anemie, lymfocytose, monocytose • Anorexie, gastro-intestinale last • Centraal-nerveuze effecten (hoofdpijn, verwardheid, convulsies...). 	Contra-indicaties: <ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met immuundepressie • Kinderen • Zwangerschap en borstvoeding • Patiënten behandeld met een pyrimidine-analoog zoals fluorouracil, omwille van diens versterkte toxiciteit. Voorzorgen: <ul style="list-style-type: none"> • Eens de huidlaesies volledig aanwezig zijn, is starten van brivudine niet meer zinvol. • Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverlijden. 	Versterking van de toxiciteit van pyrimidine-analogen zoals fluorouracil.

idoxuridine	irritatie, overgevoeligheid, huidmaceratie	<p>Contra-indicaties:</p> <ul style="list-style-type: none"> toepassing in ogen of toepassing op mucosae borstvoeding en zwangerschap <p>Voorzorgen: langdurige topische toepassing moet vermeden worden</p>	
capsaicine	warm, prikkelend of brandend gevoel (verdwijnt meestal na een aantal dagen)	<p>Voorzorgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> contact met ogen vermijden warmte vermijden vóór en na applicatie van crème niet aanbrengen op geïrriteerde of niet-intacte huid 	
lidocaine (locaal)	lokale irritatie Zeldzaam maar ernstig: bij systemische opname mogelijkheid van toxische effecten centraal (excitatie, depressie, convulsies) en cardio-vasculair (hypotensie, bradycardie tot hartstilstand)	<p>Voorzorgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> bij het aanbrengen op grote oppervlakten gedaalde leverfunctie, epileptici, acidose 	
gabapentine	somnolentie, duizeligheid, moeheid Zeldzaam maar ernstig: gedragsstoornissen, pancreatitis, leverfunctiestoornissen, Steven-Johnson syndroom, nausea en braken	<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 absorptie van antacida antagonisme: antidepressiva (SSRI, TCA, MAOIs), chloroquine en hydroxychloroquine

pregabalin	<p>Zeer vaak (> 10%): slaperigheid, duizeligheid</p> <p>Vaak (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vermoeidheid, verwarring, tremor, concentratiestoornissen, coördinatiestoornissen, geheugenstoornissen, ▪ gastro-intestinale last, monddroogte ▪ gewichtstoename <p>Soms (0,1-1%), maar ernstig:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ depressie, zelfmoordgedachten, agitatie, hallucinaties, paniekaanvallen ▪ gezichtsvelddefecten, nystagmus 	<p>Contra-indicaties:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zwangerschap en borstvoeding <p>Voorzorgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Het risico bij besturen van voertuigen of gebruik van bepaalde machines kan verhoogd zijn. ▪ Voorzichtigheid is geboden bij ernstig hartfalen, matig verminderde nierfunctie of bij hemodialyse. Bij patiënten met verminderde nierfunctie dient dosisreductie op individuele basis te worden bepaald. ▪ Abrupt stoppen vermijden. 	<p>Versterking van het sedatief effect van andere sederende middelen (oxycodon, benzodiazepines, ...).</p>
-------------------	---	--	--

* Deze tabel beperkt zich tot de frequente of ernstige ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties van de geneesmiddelen met "zona" of "posttherpetische pijn" als indicatie in de Belgische bijsluiter.

Voor uitgebreide lijsten wordt verwezen naar de wetenschappelijke bijsluiters en gespecialiseerde bronnen.

Bronnen: geneesmiddelenbijsluiters, Martindale, British National Formulary, Farmacotherapeutisch Kompas, Meyler's Side Effects of Drugs.

Referenties

1. Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock L, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk. Resultaten van de morbiditeitsregistratie van het Intego-netwerk. Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde Leuven, 2001.
2. Wareham D. Postherpetic neuralgia. *BMJ Clin Evid* [online] 2009 [cited January 20] <http://clinicalevidence.bmj.com>
3. 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.
4. Clinical Knowledge Summaries. Shingles. August 2008. www.cks.nhs.uk
5. Clinical Knowledge Summaries. Postherpetic Neuralgia. August 2008. www.cks.nhs.uk
6. Geerlings SE, Hoepelman IM. Farmacotherapie van herpes zoster en postherpetische neuralgie. *Geneesmiddelenbulletin* 1997;31:53-8.
7. Anonymous. Le zona. Première partie: quelques formes graves chez les patients très âgés ou immunodéprimés. *Rev Prescr* 2007;27:365-71.
8. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Prise en charge des infections à VZV. 11^e Conférence de Consensus en thérapeutique anti-infectieuse, Lyon, 1998. *Méd Mal Infect* 1998;28:1-8. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/vzv98.pdf.
9. Prodigy Guidance. Shingles and postherpetic neuralgia. April 2002. Department of Health, UK. [www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Shingles/postherpetic pain](http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Shingles/postherpetic+pain)
10. Alper BS, Lewis PR. Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia? *J Fam Pract* 2000;49:255-64.
11. 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.
12. Anonymous. Famciclovir, une petite aide dans le zona. *Rev Prescr* 1998;18:88-90.
13. Lancaster T, Silagy C, Gray S. Primary care management of acute herpes zoster: systematic review of evidence from randomized controlled trials. *Br J Gen Pract* 1995;45:39-45.
14. Bijl D. Herpes zoster en postherpetische neuralgie in de huisartsenpraktijk. *Geneesmiddelenbulletin* 2006;40:27.
15. Van Wijck AJM, Opstelten W, Moons KGM, van Essen GA, Stolker RJ, Kalkman CJ, Verheij TJM. The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:219-24.
16. Wood MJ, Johson RW, McKendrick MW. A randomised trial of aciclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Eng J Med* 1994;330:896-900.
17. Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW, Tyring S, Mertz GJ, Pappas PG, Schleupner CJ, Hayden F, Wolf J, Soong S, and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. *Ann Intern Med* 1996;125:376-83.
18. Anonymous. Varicelle ou zona et anti-inflammatoires non stéroïdiens: complications cutanées graves. *Rev Prescr* 2009;29:906-907.
19. Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:203-209.
20. 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.
21. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Anderson PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrobial Agents Chemoth* 1995;39:1546-53.
22. Anonymous. Update on drugs for herpes zoster and genital herpes. *Drug & Therapeutics Bulletin* 1998;36:77-9.
23. Anonymous. Zostertherapie: brivudin besser als aciclovir? *Arznei-telegramm* 2007;38:47-8.
24. Anonymous. Herpes zoster und postherpetische neuralgie. *Arznei-telegramm* 2003;34:13-4.
25. Opstelten W, Zaai MJ. Managing ophthalmic herpes zoster in primary care. *BMJ* 2005;331:147-51.
26. Anonymous. Atteintes herpétiques de l'oeil: traitement. Idées-Forces tirées de Prescrire jusqu'au n° 307 (mai 2009). www.prescrire.org.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Anonymous. Sympathikusblockaden gegen Postherpetische Neuralgie? *Arznei-Telegramm* 2003;34:20-1.
32. 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.
33. 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.
34. Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *New Engl J Med* 2007;356:1338-43.
 35. Anonymous. Een vaccin tegen zona voor bejaarden? *Geneesmiddelenbrief* 2005;12:41. www.formularium.be
 36. US Food and Drug Administration. FDA licences new vaccine to reduce older American's risk of shingles. 26 May 2008. www.fda.gov
 37. Lancaster T, McQuay H. Review: Tricyclic antidepressants, capsaicin, 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. Anonymous. Le zona. Deuxième partie: douleurs persistantes: s'adapter à la gêne. *Rev Prescr* 2007;27:448-50.
 41. Anonymous. Herpes Zoster und Postherpetische Neuralgie (I). *Arznei-Telegramm* 2002;33:125-7.
 42. Anonymous. Herpes Zoster und Postherpetische Neuralgie (II). *Arznei-Telegramm* 2003;34:3-4.
 43. Anonymous. Gabapentine: risque suicidaire? *Revue Prescr* 2005;25:589.
 44. Anonymous. Suizidalität unter Gabapentin (Neurontin u.a.). *Arznei-Telegramm* 2005;36:50-1.
 45. 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.
 46. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Gabapentine bij postherpetische neuralgie en diabetische neuropathie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2003;30:105.
 47. 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. (= ref 25 geel)
 48. 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. (= ref 26 geel)
 49. 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>.
 50. European Medicines Agency. European Public Assessment Report on pregabalin (EPAR). 10 april 2009. www.emea.europa.eu
 51. Anonymous. Neu auf der Markt: antiepileptikum Pregabalin (Lyrica). *Arznei-telegramm* 2004;35:104.
 52. Anonymous. New drugs from old. *Drug Ther Bull* 2006;44:73-7.
 53. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Recente informatie december 2004-januari 2005. *Folia Pharmacotherapeutica* 2005;32:14.
 54. Anonymous. Pregabalin (Lyrica®) très proche de la gabapentine. *Revue Prescr* 2005;25:405-9.
 55. Elferink AJ, Gispens-de Wied CC. Pregabalin (Lyrica®) geregistreerd. *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:96.
 56. Biegstraaten M, van Leersum RL, van Schaik IN. Medicamenteuze behandeling van perifere neuropathische pijn. *Geneesmiddelenbulletin* 2007;41:83-92.
 57. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub2.
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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.
 61. 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.
 62. Anonymous. Drug treatment of neuropathic pain. *Drug Ther Bull* 2000;38:89-93.
 63. 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.
 64. 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.
 65. Anonymous. Traiter les douleurs postzostériennes. *Rev Prescr* 2002; 22:294-6.
 66. 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.
 67. Anonymous. Lidocaine emplâtre à 5% (Versatis®). Douleurs post-zostériennes: une alternative locale. *Rev Prescr* 2008;28:252.
 68. 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.
 69. Anonymous. Lidocaine plasters for postherpetic neuralgia? *Drug Ther Bull* 2008;46:14-6.
 70. 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.

71. 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.
72. 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.