

# Antipsychotica voor acute en chronische pijn bij volwassenen

- **Klinische vraag** Wat is het nut van antipsychotica als adjuvante behandeling van acute en chronische pijnsyndromen bij volwassenen?
- **Achtergrond** Antipsychotica worden reeds geruime tijd als adjuvante behandeling (vaak bij opioïden) gebruikt voor uiteenlopende pijnsyndromen. In een vroegere studie hadden antipsychotica een negatieve invloed op de evolutie van instabiele angina pectoris en deden ze de mortaliteit toenemen<sup>1</sup>. Uit een eerdere meta-analyse bleek dat het effect op chronische pijnsyndromen niet eenduidig is aangetoond. Atypische antipsychotica waren in deze meta-analyse evenwel niet opgenomen<sup>2</sup>.

**Analyse**  
G. Hans

## Referentie

Seidel S, Aigner M, Ossege M, et al. Antipsychotics for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.

## Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Pain, Palliative & Supportive Care Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, PsychLIT/PsycINFO tot oktober 2007
- literatuurlijsten van gevonden studies
- reviews opgenomen in de Cochrane Database of Systematic Reviews en de Database of Abstracts of Reviews and Effectiveness
- auteurs, farmaceutische firma's.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studies over het pijnreducerende effect van antipsychotica als monotherapie of als adjuvante therapie in vergelijking met geen behandeling, placebo of een andere pijnstillende behandeling bij volwassen mannen en vrouwen met acute en/of chronische pijn van uiteenlopende ernst
- exclusiecriteria: niet-gerandomiseerde studies, case reports, observationele studies, patiënten met pijn uitgelokt door andere geneesmiddelen, beoordeling van pijn door de hulpverlener
- 51 studies gevonden, waarvan elf (met negen verschillende orale antipsychotica) geïnccludeerd.

### Bestudeerde populatie

- 770 volwassen mannen en vrouwen (n=30 tot 316 per studie) met acute of chronische pijn
- ernst van de pijn bij aanvang van de behandeling niet bepaald
- onderliggende oorzaak: onder andere trigeminusneuralgie (N=1), postherpetische neuralgie (N=1), spanningshoofdpijn (N=2), acute reumatische pijn (N=1), acuut myocardinfarct (N=1) en postoperatieve pijn (N=1).

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gewogen gemiddeld verschil (WMD) in pijnreductie tussen de behandelings- en de controlegroep; verschil in aantal personen zonder pijn tussen de behandelings- en de controlegroep uitgedrukt als relatief risico (RR)
- secundaire uitkomstmaat: ongewenste effecten
- **fixed effects model.**

## Resultaten

- significant meer pijnreductie in de groep met antipsychotica versus de controlegroep (N=4): WMD -1,78; 95% BI van -2,71 tot -0,85; I<sup>2</sup>=82%
- significant minder personen met pijn in de groep met antipsychotica versus de controlegroep (N=2): RR 0,43; 95% BI van 0,25 tot 0,73; I<sup>2</sup>=75%
- vooral extrapyramidale en sedatieve ongewenste effecten.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat antipsychotica kunnen gebruikt worden als adjuvante behandeling voor pijn. De resultaten voor de verschillende pijnsyndromen zijn zeer uiteenlopend en de meeste RCT's hebben een klein aantal patiënten. Verder onderzoek met atypische antipsychotica in grotere, dubbelblinde en placebogecontroleerde studies met gestandaardiseerde pijnmeting is nodig.

**Financiering:** departement Psychiatrie van de medische faculteit van de Universiteit van Wenen, Oostenrijk

**Belangenvermenging:** geen bekend

1. Burduk P, Guzik P, Piechocka M, et al. Comparison of fentanyl and droperidol mixture (neuroleptanalgesia II) with morphine on clinical outcomes in unstable angina patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14:259-69.
2. Nix WA. What is certain in pain therapy? The analgesic potency of neuroleptics in the treatment of chronic pain. A meta-analysis. *Schmerz* 1998;12:30-8.

3. Trainor A, Miner J. Pain treatment and relief among patients with primary headache subtypes in the ED. *Am J Emerg Med* 2008;26:1029-34.
4. Hill CH, Miner JR, Martel ML. Olanzapine versus droperidol for the treatment of primary headache in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2008;15:806-11.

## Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is correct uitgevoerd. Ondanks een zeer uitgebreide literatuurzoektocht vonden de auteurs slechts elf studies die aan de in- en exclusiecriteria voldeden. Daarom was het niet zinvol om **publicatiebias** op te sporen. De meeste geïncludeerde studies waren niet recent en onderzochten antipsychotica van de eerste generatie (de zogenaamde typische antipsychotica). Antipsychotica van de nieuwe generatie (atypische) bleken nauwelijks of niet aan bod te komen. Dit belangrijk gegeven hadden de auteurs moeten vermelden in de titel en het abstract.

De auteurs controleerden de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies en de gemiddelde **Jadad** score bedroeg 3 op 5. Ze hielden echter bij hun analyse geen rekening met de kwaliteit van de geïncludeerde studies. Tussen de verschillende studies bestond bovendien een belangrijke klinische heterogeniteit. De studies werden uitgevoerd bij zeer uiteenlopende pijnsyndromen met veel variatie in ernst van de pijn. Men gebruikte veel verschillende pijnschalen en meer dan de helft daarvan was niet gevalideerd. Ook verschillende antipsychotica en verschillende doseringen van antipsychotica werden gebruikt. Bovendien waren de studiepopulaties meestal klein. Tot slot krijgt de lezer geen enkele informatie over eventuele co-analgetica, en het optreden van ongewenste effecten wordt niet op een gestandaardiseerde manier opgevolgd, noch gerapporteerd.

## Interpretatie van de resultaten

In zes van de elf geïncludeerde studies hadden antipsychotica, in vergelijking met placebo of een actieve comparator (zoals tricyclische antidepressiva), een significant effect op de pijnvermindering. Het bereikte analgetische effect in de verschillende studies bleek erg variabel naargelang het onderliggende pijnsyndroom. Antipsychotica hadden in alle studies over migraine en spanningshoofdpijn (N=4) een significant gunstig resultaat versus placebo of een actieve comparator. Wat neuropathische pijn (N=2) betreft, was een antipsychoticum niet beter dan amitriptyline in geval van postherpetische neuralgie, maar wel significant beter dan carbamazepine in geval van trigeminusneuralgie. Voor andere pijnsyndromen (N=4) was er alleen een significant effect van antipsychotica voor de behandeling van pijn na een acuut myocardinfarct.

Omwille van de belangrijke klinische heterogeniteit (zie hoger) konden slechts vijf studies opgenomen worden in de meta-analyse. Versus controle zorgden antipsychotica voor een gepoolde significante vermindering van 1,8 punten op

de VAS-score voor pijn en een toename met ruim 50% van patiënten zonder pijn. De klinische relevantie van dit resultaat is echter moeilijk te interpreteren. Naast een statistisch significante heterogeniteit tussen de verschillende studieresultaten, was er ook een belangrijke klinische heterogeniteit zoals de aard en de ernst van het pijnsyndroom, het type en de dosis antipsychoticum. Bovendien is er niets geweten over de ernst van de pijn bij de start van de behandeling. De auteurs geven daarom zelf aan dat het pijnreducerende effect van antipsychotica uiteindelijk alleen kan beoordeeld worden aan de hand van aparte studies en ze wijzen verder op de noodzaak van grotere gerandomiseerde en dubbelblinde studies met verschillende pijnsyndromen.

## Andere studies

Het effect van antipsychotica voor de behandeling van acute primaire hoofdpijn werd recent aangetoond in een observationele studie, uitgevoerd op een spoedgevallendienst<sup>3</sup>. In een recente, niet-geblindeerde RCT, eveneens uitgevoerd op een spoedgevallendienst, waren er geen significante verschillen in pijnvermindering, anti-emetisch effect en onwillekeurige bewegingsstoornissen tussen intramusculair gebruik van olanzapine en droperidol voor de behandeling van pijn<sup>4</sup>. Concluderend kunnen we stellen dat we momenteel niet over methodologisch goed uitgevoerde klinische studies beschikken die het gebruik van (nieuwe) antipsychotica bij de behandeling van pijn onderzoeken.

## Voor de praktijk

Typische antipsychotica lijken een pijnreducerend effect te hebben bij pijnsyndromen met uitgesproken pathologische veranderingen in het centrale zenuwstelsel zoals migraine en andere vormen van hoofdpijn. Opstarten van antipsychotica dient echter met grote omzichtigheid te gebeuren, gezien de geringe wetenschappelijke evidentie én het grote risico van (ernstige) ongewenste effecten. Hierbij moeten we niet alleen rekening houden met sedatie en extrapiramidale symptomen, maar tevens met metabole en psychiatrische ongewenste effecten. Het gebruik van antipsychotica bij de behandeling van pijn dient dan ook steeds te gebeuren in het kader van een globale benadering van de patiënt met pijn. Hierbij baseert de arts zijn beslissing best op zowel individuele kenmerken en co-morbiditeit van de patiënt als op het effect van en de mogelijke interacties met concomitante medicatie en het specifieke neveneffectenprofiel van de verschillende antipsychotica.

### ● Besluit Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht besluit dat antipsychotica gebruikt kunnen worden als adjuvante behandeling voor pijn. Alleen de klassieke antipsychotica zijn opgenomen en de publicatie heeft belangrijke methodologische beperkingen als gevolg van de geïncludeerde studies. Gezien de mogelijke ongewenste effecten van antipsychotica (zowel klassieke als atypische) wordt hun gebruik niet aanbevolen behalve bij herhaaldelijk therapeutisch falen van andere analgetica.

