

Nortriptyline en gabapentine voor neuropathische pijn

- **Klinische vraag** Wat is de analgetische werkzaamheid van nortriptyline in associatie met gabapentine versus monotherapie voor diabetische polyneuropathie of postherpetische neuralgie?
- **Achtergrond** Niettegenstaande de betere inzichten in de farmacologische behandelingsmogelijkheden, blijft de aanpak van neuropathische pijnsyndromen problematisch. Veel geneesmiddelen vertonen niet alleen een verre van optimale werkzaamheid, hun gebruik wordt ook vaak gecompliceerd door dosisgerelateerde ongewenste effecten¹.

Duiding

G. Hans

Referentie

Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252-61.

Bestudeerde populatie

- 56 patiënten waarvan 40 met diabetische polyneuropathie (DPN) en 16 met postherpetische neuralgie (PHN)
- inclusiecriteria: dagelijks klachten van pijn met een intensiteit van ≥ 4 op een schaal van 0-10 gedurende minstens zes maanden vóór de start van de studie, GOT en GPT $\leq 120\%$ en serumcreatinine $\leq 150\%$ van de hoogst toegelaten waarde, HbA1c $< 13\%$, voldoende cognitief en taalvaardig
- exclusiecriteria: erfelijke neuropathie of neuropathie door andere oorzaken zoals hypothyroïdie, vitamine B₁₂-deficiëntie; ernstige orgaanziekte; cardiovasculaire autonome neuropathie; orthostatische hypotensie; sedatie of ataxie; benigne prostaathypertrofie; psychiatrische aandoening; middelensmisbruik; overgevoeligheid voor gabapentine of nortriptyline; ernstige pijn door een andere aandoening.

Onderzoeksopzet

- dubbelblinde, dubbel placebogecontroleerde, gerandomiseerde, **crossover** studie
- drie behandelingen: 400 mg gabapentine (G), 10 mg nortriptyline (N) en een combinatie van beiden (C)
- de drie behandelingsgroepen kregen om de zes weken een andere behandeling met volgende sequentie: C-C-N, N-G-C, C-N-C
- dosisverhoging (tot een maximale dagdosis van 3600 mg voor gabapentine en 100 mg voor nortriptyline of tot de maximaal getolereerde dosis) tijdens de eerste 24 dagen van elke behandelingsperiode (dosisaanpassing gebeurde telefonisch door een verpleegkundige), dosisvermindering van dag 32 tot 35 en **washout periode** van dag 36 tot 42
- opioïden met vertraagde vrijstelling (20-25% van de patiënten) en NSAID's/paracetamol (35-38% van de patiënten) mochten verder gebruikt worden
- evaluatie van de pijn door de patiënten aan de hand van een numerieke pijnschaal (0-10) en opgetekend in een dagboek.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gemiddelde pijnintensiteit (tijdens zeven dagen met de maximaal getolereerde dosis studiemedicatie)
- secundaire uitkomstmaten: maximaal verdraagbare dosis studiemedicatie, serumconcentratie van de studiemedicatie, **Brief Pain Inventory**, door de patiënt gerapporteerde

nachtelijke pijn, globale beoordeling van pijnvermindering door de patiënt, SF-MPQ, **SF-36**, **Beck Depression Inventory**, ongewenste effecten

- intention to treat analyse.

Resultaten

- 45 patiënten doorliepen de volledige behandelingscyclus
- primaire uitkomstmaten
 - ~ significante verbetering van pijn t.o.v. de beginwaarde voor alle behandelingen (van -2,2 tot -3,1)
 - ~ significant meer pijnreductie met de combinatietherapie versus gabapentine (-0,9; 95% BI van -1,4 tot -0,3; $p=0,001$) en versus nortriptyline (-0,6; 95% BI van -1,1 tot -0,1; $p=0,02$) in het geval van DPN
 - ~ geen significant verschil in pijnreductie tussen de combinatietherapie en de monotherapie in het geval van PHN
- secundaire uitkomstmaten
 - ~ BPI-score voor ergste en gemiddelde pijn en voor verminderde nachtrust door pijn significant lager voor de combinatie- versus de monotherapie
 - ~ hogere vitaliteit (SF-36) met de combinatietherapie en met gabapentine alleen versus nortriptyline alleen
 - ~ ongewenste effecten: significant meer droge mond met nortriptyline of de combinatietherapie dan met gabapentine; geen significante verschillen voor andere ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de combinatie van gabapentine en nortriptyline een grotere werkzaamheid blijkt te vertonen bij de behandeling van neuropathische pijnklachten dan beide middelen in monotherapie. De auteurs raden dan ook aan om beide middelen te combineren wanneer ze afzonderlijk onvoldoende pijnstilling verschaffen. Meer onderzoek naar andere combinaties van geneesmiddelen versus monotherapie voor de behandeling van neuropathische pijn zijn noodzakelijk.

Financiering: Canadian Institutes for Health Research; de studiemedicatie werd gratis ter beschikking gesteld door de respectievelijke firma's die geen controle hadden op de uitvoering of de publicatie van de studie.

Belangenconflicten: twee van de zes auteurs ontvingen vergoedingen van Pfizer voor uiteenlopende redenen; de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Wareham D. Postherpetic neuralgia. *Clinical Evidence*. Web edition (search date December 2006).
2. The European Agency for the evaluation of medicinal products. Note of guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain. London, 21 november 2002.
3. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale.

Pain 2001;94:149-58.

4. Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, et al. Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial - the GONIP Trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:358-63.
5. Watson CP, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology* 1998;51:1166-71.

Methodologische beschouwingen

Voor farmacologische studies over chronische neuropathische pijn wordt door het Europese Geneesmiddelenagentschap (European Medicines Agency, EMA) een parallelgroepen design aanbevolen². De keuze van de auteurs voor een crossover design wijkt dus meteen af van deze Europese richtlijn. Anderzijds is het wel correct dat ze tijdens de analyse de aanwezigheid van een carry-over effect en een mogelijke vertekening door behandelsequentie evalueerden. Geen van deze elementen heeft de resultaten beïnvloed. De opvolgperiodes met een stabiele dosis van studiemedicatie waren echter beperkt tot zeven dagen, waardoor het analgetische resultaat van de toegediende behandeling waarschijnlijk submaximaal of onvolledig was. Voor een correcte evaluatie is een langere opvolging noodzakelijk. De daling van de geobserveerde verschillen naarmate de behandelperiodes elkaar opvolgden, plaatst eveneens vraagtekens die de auteurs niet beantwoorden.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs konden alleen voor diabetische neuropathie een significant verschil aantonen in pijnreductie tussen de combinatietherapie en beide behandelingen afzonderlijk. Misschien was het aantal patiënten met postherpetische neuralgie te klein om een significant resultaat in deze patiëntengroep te kunnen aantonen. Om de klinische relevantie van een verschil in pijnreductie te evalueren, baseerden de auteurs zich op een overzichtartikel van Farrar et al.³. Daarin werd besloten dat een verschil van 2 op een pijnintensiteitschaal van 0 tot 10 klinisch relevant is. Noch voor gabapentine, noch voor nortriptyline kon een dergelijk verschil versus de combinatie van beide middelen aangetoond worden. De interpretatie van de resultaten wordt bovendien bemoeilijkt door het gebruik van andere medicatie die naast de studiemedicatie was toegelaten, waaronder opioïden met vertraagde vrijstelling (20-25%) en NSAID's/paracetamol (35-38%). Dat onderlijnt het belang van een multimodale benadering bij de behandeling van pijn.

Andere studies

Er bestaat weinig wetenschappelijke literatuur over het langdurig(er) combineren van meerdere geneesmiddelen in het kader van de behandeling van chronische pijnsyndromen. Meestal wordt het analgetische effect van monotherapeutische interventies vergeleken. Chandra et al. vergeleken

de werkzaamheid van gabapentine met die van nortriptyline⁴. Nortriptyline is de metaboliet van amitriptyline en zou minder ongewenste effecten vertonen dan amitriptyline⁵. Chandra et al. toonden aan dat nortriptyline even werkzaam is als gabapentine maar toch meer ongewenste effecten vertoont dan gabapentine⁴. De meeste studies vergeleken de analgetische werkzaamheid van amitriptyline met deze van gabapentine. Een dubbelblinde, crossover studie uitgevoerd bij patiënten met diabetische polyneuropathie, toonde een significante vermindering aan van de pijnklachten voor de twee geneesmiddelen, zonder verschil tussen beiden⁶. Een andere studie werd uitgevoerd bij patiënten met een ruggenmergletsel. Hieruit bleek dat amitriptyline, maar niet gabapentine, effectiever was dan diphenhydramine. Er dient wel gesteld te worden dat veel patiënten in deze studie ook depressieve symptomen vertoonden⁷. Een recente studie onderzocht de combinatie van pregabaline en amitriptyline voor de behandeling van postherpetische neuralgie. De combinatietherapie bleek een grotere werkzaamheid te vertonen dan beide monotherapieën⁸.

Voor de praktijk

De recente NICE-richtlijn beveelt een monotherapeutische benadering met TCA of anti-epileptica aan als eerstekeuzebehandeling van neuropathische pijnsyndromen. Een polyfarmacologische benadering met een TCA én een anti-epilepticum wordt pas aanbevolen in het geval van therapieresistente neuropathische pijn ondanks een maximaal getolereerde dosis van één geneesmiddel⁹. Gezien nortriptyline een gunstiger neveneffectenprofiel zou vertonen dan amitriptyline⁵, lijkt de combinatie van nortriptyline en gabapentine hierbij een interessante optie. Combineren van geneesmiddelen kan enkel gebeuren na zorgvuldige evaluatie van co-morbiditeiten en concomitante medicatie. Een individuele dosistitratie met continue opvolging van de werkzaamheid en de ongewenste effecten, blijft absoluut noodzakelijk.

● Besluit Minerva

De resultaten van deze studie met methodologische beperkingen tonen een grotere werkzaamheid aan van een combinatie van nortriptyline en gabapentine in vergelijking met de monotherapie van beide geneesmiddelen voor de behandeling van diabetische polyneuropathie. Het verschil lijkt echter klinisch niet relevant te zijn. Voor de behandeling van postherpetische neuralgie kon geen verschil aangetoond worden.

6. Morello CM, Leckband SC, Stoner CP, et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999;159:1931-7.
7. Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, et al. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1547-60.

8. Achar A, Chatterjee C, Ray TC, Naskar B. Comparative study of clinical efficacy with amitriptyline, pregabalin, and amitriptyline plus pregabalin combination in postherpetic neuralgia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:63-5.
9. NICE. Neuropathic pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE Clinical Guideline 96, March 2010.