

# Duloxetine voor neuropathische pijn, chronische pijn of fibromyalgie?

## Klinische vraag

### Achtergrond

Duloxetine remt de heropname van serotonine en noradrenaline en is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige depressie, perifere diabetische neuropathie en stressincontinentie<sup>1</sup>. In verschillende RCT's is de werkzaamheid onderzocht van duloxetine voor niet-diabetische neuropathie en voor chronische pijn zonder duidelijke oorzaak zoals bij fibromyalgie. Het werkingsmechanisme bij deze indicaties lijkt te verschillen van het antidepressieve effect, gezien het snelle effect en de werkzaamheid op pijn bij patiënten zonder depressie<sup>1</sup>.

Wat is de werkzaamheid van duloxetine voor de medicamenteuze behandeling van perifere neuropathische pijn, chronische pijn of fibromyalgie?

### Samenvatting

#### Duiding

Jean-Marc Feron, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

#### Referentie

Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev 2014, Issue 1.

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE (tot november 2013); Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register; CENTRAL; DARE; HTA; NHSEED; ClinicalTrials.gov tot april 2013, zonder taalrestrictie.

#### Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, gecontroleerde studies die het effect onderzoeken van duloxetine bij perifere chronische neuropathie en bij andere vormen van chronische pijn waaronder fibromyalgie; toedieningsduur van minstens 8 weken
- exclusie van studies bij patiënten met acute of niet-neuropathische pijn (zoals bv. artrose)
- inclusie van 18 RCT's: 8 RCT's bij diabetische neuropathie (6 met duloxetine versus placebo, 1 versus amitriptyline en 1 versus pregabaline); 6 placebogecontroleerde RCT's bij fibromyalgie, 3 placebogecontroleerde RCT's bij niet-specifieke pijn bij patiënten met ernstige depressie, 1 placebogecontroleerde RCT bij centrale neuropathie.

#### Bestudeerde populatie

- 6407 volwassenen ouder dan 18 jaar (2728 met diabetische neuropathie, 2249 met fibromyalgie volgens de criteria van de American College of Rheumatology, 1382 met niet-specifieke pijn en ernstige depressie, 48 met centrale neuropathie van de werkeloosheid of van cerebrovasculaire oorsprong).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat:  $\geq 50\%$  verbetering van de pijn tot en met 12 weken in vergelijking met de pijn bij aanvang gemeten met gevalideerde meetinstrumenten
- secundaire uitkomstmaten: verbetering van de pijn op lange termijn ( $>12$  weken) in vergelijking met de aanvang; minstens 30% verbetering in pijn op korte en lange termijn; minstens 30% verbetering in kwaliteit van leven gemeten met een gevalideerde score; ongewenste effecten tijdens de behandeling.

### Resultaten

- verbetering van pijn met duloxetine 60 mg per dag versus placebo: zie tabel
- vergelijking van verschillende doses duloxetine: 40 mg

per dag is niet effectief en 120 mg per dag is niet superieur aan 60 mg per dag

- duloxetine versus andere geneesmiddelen bij diabetische neuropathie: duloxetine 60 mg significant beter dan pregabaline 300 mg (n=804) voor het bereiken van  $\geq 50\%$  pijnverbetering (RR 1,46 met 95% BI van 1,19 tot 1,80); de response rate voor  $\geq 50\%$  pijnreductie is groter met duloxetine (38%) dan met pregabaline (26%), wat ongeveer overeenkomt met de response rate van duloxetine versus placebo in andere studies; duloxetine 60 mg versus amitriptyline 50 mg per dag (n=62): resultaten niet interpreteerbaar wegens te weinig gegevens
- ongewenste effecten: hoge incidentie van minder ernstige ongewenste effecten (nausea, slaperigheid, vermoeidheid, slaapproblemen, constipatie, verminderde eetlust, duizeligheid) in alle studies; incidentie van ernstige ongewenste effecten minder en niet frequenter in de duloxetinesgroep versus de placebogroep; studie-uitval omwille van ongewenste effecten: 15,6% in de duloxetinesgroepen versus 8,3% in de placebogroepen (RR 1,85 met 95% BI van 1,52 tot 2,26) met een NNH=14.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in deze 8 door de producent uitgevoerde studies duloxetine 60 en 120 mg werkzaam zijn voor de behandeling van diabetische neuropathie. De kwaliteit van de bewijskracht is matig. Voor deze indicatie zijn geen verdere studies nodig. Bij fibromyalgie zijn dezelfde doses duloxetine even werkzaam als bij diabetische neuropathie, maar de bewijskracht is geringer. Het effect bij fibromyalgie zou eerder kunnen te wijten zijn aan een verbetering in mentale symptomen dan in fysieke pijn. Voor pijn gerelateerd aan depressieve symptomen is er geringe tot matige bewijskracht voor pijnresolutie met duloxetine, maar de NNT van 8 voor fibromyalgie en depressie wijst niet op een substantieel effect. Voor deze indicaties zijn meer industrie-onafhankelijke studies nodig. Duloxetine gaat frequent gepaard met ongewenste effecten die meer voorkomen met de hogere doses (120 mg  $>$  60 mg  $>$  20 mg), maar die zelden ernstig zijn. Verder onderzoek met middelen zoals pregabaline die hun werkzaamheid aangetoond hebben bij neuropathische pijn, is wenselijk.

Tabel. Verbetering van pijn met duloxetine 60 mg per dag versus placebo.	Primaire uitkomstmaat		Secundaire uitkomstmaat
	$\geq 50\%$ verbetering in pijn na maximum 12 weken		$\geq 30\%$ verbetering in pijn na maximum 12 weken
	RR (95% BI)	NNT (95% BI)	RR (95% BI)
Diabetische neuropathie	1,73 (1,44 tot 2,08)	5 (4 tot 7)	1,53 (1,33 tot 1,75)
Fibromyalgie	1,57 (1,20 tot 2,06)	8 (4 tot 21)	1,52 (1,24 tot 1,85)
Pijn bij patiënten met ernstige depressie	1,37 (1,19 tot 1,59)	8 (5 tot 14)	1,27 (1,15 tot 1,40)
Centrale neuropathie	geen effect		

## Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is zorgvuldig uitgevoerd. De data-extractie gebeurde door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Toch moeten we de resultaten met een zekere terughoudendheid bekijken. De onderzoekers brachten in deze ene review een heel aantal indicaties samen voor één en dezelfde molecule. Vermits op één na alle geïncludeerde studies gefinancierd zijn door de producent van duloxetine, kan men zich afvragen of de auteurs hier misschien een maximum aan therapeutische indicaties wilden uithalen. Daarom is het wenselijk om de resultaten te bekijken per indicatie.

- Diabetische neuropathische pijn: placebo blijft hier de belangrijkste vergelijking, vermits voor de andere moleculen al een zekere werkzaamheid is aangetoond. In de enige studie die duloxetine vergelijkt met pregabaline komen de resultaten niet overeen met wat we in de literatuur vinden. De studie die duloxetine vergelijkt met amitriptyline bevat weinig patiënten (n=62) en voldoet niet aan de inclusiecriteria, maar volgens de auteurs was dit de enige studie die de 2 moleculen met elkaar vergelijkt voor deze indicatie.
- Fibromyalgie: naast pijn is het verlies van functionele capaciteiten even belangrijk voor de patiënt. De evaluatie van de functionele capaciteiten zou dus een relevant secundair eindpunt kunnen zijn.
- Pijnlijke fysieke symptomen bij ernstige depressie: deze indicatie is een te vage klinische entiteit, zonder duidelijke inclusiecriteria voor de patiënten op het vlak van soort pijn, intensiteit en lokalisatie.
- Centrale neuropathische pijn: aangezien er slechts 1 (kleine) studie beschikbaar is, kunnen we hier niet spreken van een meta-analyse.

De primaire uitkomstmaat (verbetering van de pijn) is in alle studies geëvalueerd tot maximum 12 weken, terwijl het om chronische pathologieën gaat. We weten dus niets over het langere termijneffect van duloxetine. De studie-uitval is hoog (minstens 20%) en niet alle resultaten van de secundaire eindpunten zijn vermeld voor elke indicatie.

Voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit van de studies gebruikten de auteurs de gevalideerde Cochrane methode en deze resultaten zijn goed be-

schreven. Van de 18 geïncludeerde studies zijn er volgens de auteurs slechts 3 zonder risico van bias. In 8 studies was er een risico voor minstens 1 vorm van bias en in 7 studies was er een onduidelijk risico voor minstens 2 vormen van bias. De auteurs merken op dat dezelfde auteurs betrokken zijn bij verschillende studies en dat de methodologie door de producent ontwikkeld is, en dat er desondanks in de studies toch geen verbetering merkbaar is voor de risico's van bias en gegevens blijven ontbreken.

## Resultaten in perspectief

In vergelijking met placebo is er een zekere werkzaamheid vastgesteld van duloxetine voor de behandeling van diabetische neuropathie. Dat gaat wel vaak gepaard met ongewenste effecten en de werkzaamheid is niet rechtstreeks vergeleken met referentiebehandelingen zoals amitriptyline, gabapentine en pregabaline. Ook deze moleculen hebben hun ongewenste effecten, maar duloxetine is voor deze indicatie zeker niet de eerste keuze<sup>2</sup>. Voor de behandeling van fibromyalgie stelden de auteurs een NNT vast van 8 om minstens 50% verbetering in pijn te bekomen, waardoor duloxetine waarschijnlijk ook hier niet de voorkeur geniet. De werkzaamheid van de klassieke pijnstillers is beperkt en er treden vaak ongewenste effecten op o.a. het risico van afhankelijkheid van sommige pijnstillers indien ze niet correct voorgeschreven zijn<sup>3</sup>. De fysiopathologische kennis van fibromyalgie is nog in ontwikkeling en de behandeling blijft dus nog zeer empirisch en beperkt op het vlak van werkzaamheid. De medicamenteuze optie is maar een klein onderdeel van de beschikbare behandelingsopties voor de patiënt. Eerst en vooral heeft de patiënt duidelijke informatie nodig over de evolutie van de aandoening, over haalbare behandelingsopties en over het te verwachten effect van geneesmiddelen. Zoals de auteurs vermelden, is het analgetische effect moeilijk te onderscheiden van het antidepressieve effect. Hun systematisch overzicht toont aan dat duloxetine een optie kan zijn bij fibromyalgie mits goede voorlichting van de patiënt.

De werkzaamheid van duloxetine voor de behandeling van pijnlijke fysieke symptomen bij ernstige depressie kunnen we omwille van de onduidelijke klinische entiteit niet beoordelen.

Voor de evaluatie van de werkzaamheid voor de behandeling van centrale neuropathische pijn zijn meer studies nodig. De auteurs konden hiervoor immers maar 1 kleine studie includeren, waardoor er ook geen meta-analyse mogelijk was.

De ongewenste effecten van duloxetine zijn frequent en vaak dosisgebonden (verhoogde bloeddruk, leveraantasting). Er zijn ook talrijke interacties mogelijk<sup>4</sup>. Deze vaststellingen maken de evaluatie van de risicobatenverhoudingen er niet gemakkelijker op.

Referenties zie website

Financiering van de studie Institute of Neurology (U.K.); National Institute for Health Research University College London Biomedical Research Centre (UK); medewerking van onderzoekers van het National Institute for Biomedical Research University College London Hospitals Biomedical Research Centre.

Belangenconflicten van de auteurs één auteur verklaart diverse vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische firma's en werkte mee aan één van de geïncludeerde studies.

Merknaam: duloxetine: Cymbalta®

## Besluit van Minerva

Deze ambitieus opgezette systematische review met meta-analyse richt zich niet op één klinische entiteit maar op een molecule en toont aan dat duloxetine statistisch significant effectiever is dan placebo voor de behandeling op korte termijn (12 weken) van diabetische neuropathie en pijn door fibromyalgie. De dosis van 60 mg lijkt het meest geschikt. Duloxetine leidt frequent tot ongewenste effecten, maar deze zijn zelden ernstig.

## Voor de praktijk

De richtlijnen vertrekken over het algemeen van één of meerdere klinische entiteiten en niet van een molecule voor verschillende mogelijke indicaties. SIGN beveelt duloxetine aan (60 mg per dag) voor de behandeling op korte termijn (12 weken) van diabetische neuropathie en pijn door fibromyalgie als andere eerstekeuze medicamenteuze behandelingen falen (GRADE A)<sup>5</sup>. Dit systematisch overzicht bevestigt het nut van duloxetine als onderdeel van de weinige medicamenteuze opties die we aan patiënten met deze problemen kunnen voorleggen, op voorwaarde dat we hen zeer goed informeren over de beperkingen en de ongewenste effecten. Andere behandelingsopties zoals fysieke conditietraining en cognitieve gedragstherapie komen ook in aanmerking<sup>5-7</sup>.