



### Amitriptyline voor neuropathische pijn?

#### Referentie

Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 7.

#### Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Neuropathische pijn is het gevolg van een beschadiging van het centrale of het perifere zenuwstelsel door diabetes mellitus (diabetische polyneuropathie – DPN), herpes (postherpetische neuralgie – HPN), amputatie, heilkunde of trauma, beroerte of beschadiging van het ruggenmerg, trigeminus neuralgie, Guillain-Barré, kanker, ‘complex regionaal pijnsyndroom’ en HIV. Het is een belangrijke vorm van chronische pijn met een prevalentie van ongeveer 7%. Sommige vormen zoals diabetische en postoperatieve neuropathische pijn komen echter steeds frequenter voor (1).

Minerva rapporteerde reeds over de statistisch significante maar klinisch weinig relevante meerwaarde van een combinatie van nortriptyline en gabapentine ten opzichte van een monotherapie van beide behandelingen voor de behandeling van DPN, maar niet van HPN (2,3). In een andere duiding bespraken we de afwezigheid van effectiviteit van pregabaline versus placebo voor de behandeling van centrale neuropathische pijn na CVA (4,5). De gunstige werking van 60 mg duloxetine versus placebo op korte termijn (12 weken) voor DPN is wel aangetoond (6,7). De plaats van oxycodon als tweede keus behandeling voor neuropathie was niet duidelijk ten opzichte van tricyclische antidepressiva en anticonvulsiva (8,9). Ten slotte was er een systematische review die tramadol wel werkzamer vond dan placebo voor de behandeling van neuropathische pijn (10,11). We waarschuwden echter voor de ernstige ongewenste effecten van een langdurige behandeling van chronische pijn met opiaten (12,13).

Een recente systematische review van de Cochrane Collaboration (14) includeerde 17 RCT's (n=1342) die gedurende minstens 4 weken de werkzaamheid van amitriptyline vergeleken met placebo of een andere actieve behandeling bij patiënten met minstens matige neuropathische pijn. Acht cross-over en negen parallele groepen studies includeerden mediaan respectievelijk 36 en 84 patiënten. De meeste studies hadden een hoog risico op bias (op vlak van randomisatie, studie-uitval, rapportering van onvolledige gegevens). Geen enkele studie voldeed aan de criteria voor 1<sup>ste</sup> graad (minstens 200 deelnemers in de vergelijkingsgroep, parallele groepen, minstens acht weken opvolging, ITT-analyse met BOCF (*baseline observation carried forward*), minstens 50% pijnreductie) of voor 2<sup>de</sup> graad (minstens 200 deelnemers, tussen de vier en acht weken opvolging, ITT-analyse met LOCF (*last observation carried forward*), minstens 30% pijnreductie) evidentie om het gebruik van amitriptyline voor deze indicatie te onderbouwen. Voor de behandeling van DPN (N=5 studies) en HPN (N=5 studies) was amitriptyline niet beter dan andere actieve producten. Slechts één kleine cross-over studie (n=84) kon aantonen dat amitriptyline statistisch significant beter was dan placebo voor de behandeling van DPN (15). Ook voor verschillende vormen van neuropathische pijn samen was er één studie (n=70) die kon aantonen dat amitriptyline statistisch significant beter was dan placebo (16). Wanneer we de vier placebogecontroleerde studies (n=382) voor de meest klassieke condities van neuropathische pijn (DPN, HPN en ‘gemengde neuropathische pijn’) samen nemen zien we een statistisch significant voordeel voor amitriptyline, nl. een RR van 2,0 met 95% BI van 1,5 tot 2,8 en een NNT van 5 met 95% BI van 3 tot 9. Door de slechte kwaliteit van de studies is dit waarschijnlijk een overschatting, maar het toont wel aan dat een reëel effect voor sommige patiënten wel mogelijk is. We moeten echter ook vermelden dat, alhoewel ernstige ongewenste effecten zelden voorkwamen, 55% van de patiënten onder amitriptyline versus 36% onder placebo minstens één ongewenst effect hadden, nl. RR van 1,5 met 95% BI van 1,3 tot 1,8 en NNH van 5 met 95% BI van 4 tot 9. We kunnen evenmin een uitspraak doen over de ideale dosis, die in de studies varieert van 10 mg tot 150 mg per dag.

Voor een product dat al gedurende vele jaren wordt gepromoot als eerstelijnsbehandeling voor de behandeling van neuropathische pijn is het dus zeer ontgoochelend dat er zo weinig evidentie bestaat. NICE beveelt onder andere amitriptyline aan als eerstekeuzebehandeling voor neuropathische pijn in de eerste lijn (17). Ook de Duodecim-richtlijn beschouwt amitriptyline of nortriptyline als eerstekeuzebehandeling voor neuralgische pijn (18). Een grote RCT is nodig alvorens we uitspraken kunnen doen over de echte werkzaamheid van dit product. Aangezien het gaat over een eerder oud (en goedkoop) geneesmiddel, is het twijfelachtig of deze studie ooit zal plaatsvinden.

## Besluit

Deze systematische review van de Cochrane Collaboration vond slechts evidentie van lage kwaliteit dat amitriptyline beter is dan placebo voor de behandeling van neuropathische pijn. Ook is het niet duidelijk wat de plaats is van amitriptyline ten opzichte van andere actieve behandelingen voor deze indicatie.

### Referenties

1. Hall GC, Morant SV, Carroll D, et al. An observational descriptive study of the epidemiology and treatment of neuropathic pain in a UK general population. *BMC Fam Pract* 2013;14:28.
2. Hans G. Nortriptyline en gabapentine voor neuropathische pijn. *Minerva* 2010;9(9):102-3.
3. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252-61.
4. Chevalier P. Pregabaline voor centrale neuropathische pijn na een CVA? *Minerva* bondig 28/02/2012.
5. Kim JS, Bashford G, Murphy K, et al. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain* 2011;152:1018-23.
6. Feron J-M. Duloxetine voor neuropathische pijn, chronische pijn of fibromyalgie? *Minerva* 2014;13(9):106-7.
7. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 1.
8. Devulder M. Oxycodon effectief bij pijn door diabetische neuropathie. *Minerva* 2004;3(7):106-8.
9. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomised controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-34.
10. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
11. Hans G. Tramadol bij neuropathische pijn *Minerva* 2007;6(6):89-90.
12. De Cort P. Chronische pijn: opiaten voorschrijven? [Editoriaal] *Minerva* 2015;14(4):39.
13. Chou R, Turner JA, Devine EB, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a national institutes of health pathways to prevention workshop. *Ann Intern Med* 2015;162:276-86.
14. Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 7.
15. Max MB, Lynch SA, Muir J, et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250-6.
16. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, et al. A comparison a amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 1997;13:313-23.
17. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. NICE, last updated: December 2014.
18. Chronische pijn. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 27/8/2013; laatste review: 4/12/2015.