



# Pijn bij volwassenen met fibromyalgie: pregabaline even (weinig) werkzaam als andere geneesmiddelen?

### Referentie

Derry S, Cording M, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD011790.pub2

### Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Fibromyalgie of het diffuus idiopathisch spierpijnsyndroom is een klinische entiteit die ongeveer 1% van de Europese bevolking treft (1). Voor de verlichting van pijn bij patiënten met fibromyalgie worden verschillende geneesmiddelen voorgesteld. Minerva publiceerde enkele besprekingen over het effect van deze geneesmiddelen. Bij de klassieke antidepressiva is alleen van amitriptyline een matige werkzaamheid aangetoond (2-5). Duloxetine is effectief gebleken op korte termijn, maar de risico-batenverhouding blijft moeilijk te evalueren (6-9). SSRI's hebben geen gunstig effect op de sleutelsymptomen van fibromyalgie en kunnen alleen overwogen worden om de depressieve symptomen bij deze patiënten te verlichten (10,11).

Ook pregabaline is geëvalueerd voor de behandeling van de symptomen van fibromyalgie. Minerva publiceerde in 2009 een korte commentaar op 2 RCT's over het effect van pregabaline bij patiënten met fibromyalgie (12-14). We besloten dat pregabaline aan een dosis van 450 of 600 mg per dag een beperkt gunstig effect heeft op sommige symptomen van fibromyalgie, maar dat gaat ten koste van ongewenste effecten die vaak aanleiding geven tot het stopzetten van de behandeling.

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2016 een systematische review over het pijnstillende effect van pregabaline bij volwassenen met fibromyalgie (15). De auteurs poolden de resultaten van 8 RCT's en evalueerden de vermindering in pijnintensiteit na 8 tot 13 weken stabiele behandeling met pregabaline.

In de klassieke RCT's (geen enriched studies) had 14% van de patiënten in de placebogroep minstens 50% vermindering in pijnintensiteit na 12 tot 13 weken ten opzichte van de aanvangswaarden (geëvalueerd op basis van de Patient Global Impression of Change scale (PGIC)). In de pregabalinegroep (300 tot 600 mg per dag) bereikte 22 tot 24% van de patiënten deze pijnvermindering, dus 9% meer dan in de placebogroep (NNT van 9,7; 95% BI van 7,2 tot 15; hoog niveau van bewijskracht). 28% van de patiënten in de placebogroep en 39 tot 43% in de pregabalinegroep (300 tot 600 mg per dag) hadden een vermindering in pijnintensiteit van minstens 30%, dus 11% meer in de pregabalinegroep (NNT van 7,2; 95% BI van 5,5 tot 10; hoog niveau van bewijskracht).

Duizeligheid, slaperigheid, gewichtstoename en perifeer oedeem waren de meest frequente ongewenste effecten. In de pregabalinegroepen stopten meer patiënten met de studie wegens ongewenste effecten (NNH van 11; 95% BI van 8,4 tot 17). Het aantal patiënten dat stopte met de studie door een gebrek aan werkzaamheid, was hoger in de placebogroepen (NNT om 1 ongewenst effect te voorkomen van 15; 95% BI van 11 tot 24).

De evaluatie duurde slechts 13 tot 14 weken, behalve in 1 studie (16) van 26 weken. Deze studie is 1 van de 2 RCT's met enriched enrollment die opgenomen zijn in de systematische review. Bij een enriched enrollment randomiseren de auteurs alleen de patiënten die na een initiële titratie de optimaal voorziene dosis konden verdragen. In een eerdere methodologische bijdrage wezen we al op het risico van bias bij een dergelijke selectie (17). De meta-analyse van alleen deze 2 RCT's toont effectief betere resultaten aan voor de patiënten onder pregabaline: 40% heeft minstens 30% vermindering in pijnintensiteit versus 20% onder placebo (NNT van 5,3; 95% BI van 3,9 tot 8,2).

De auteurs besluiten dat pregabaline 300 tot 600 mg per dag meer vermindering geeft van de pijnintensiteit voor een gering aantal patiënten (10% meer dan in de placebogroep) met matige tot ernstige pijn door fibromyalgie. Ze vermelden dat deze resultaten gelijklopend zijn met de resultaten van milnacipran (een antidepressivum dat niet beschikbaar is in België) en van duloxetine.

In Minerva wezen we eerder op het potentiële nut van de niet-medicamenteuze aanpak van fibromyalgie (18,19). Het niveau van bewijskracht varieerde naargelang de gebruikte uitkomstmaten.

## Besluit

Deze systematische review van de Cochrane Collaboration toont aan dat bij patiënten met matige tot ernstige pijn door fibromyalgie, pregabaline versus placebo bij 10% tot een relevant verschil in pijnstilling leidt.

## Voor de praktijk

Volgens de NHG-Standaard zijn bij de benadering en de behandeling van fibromyalgie voorlichting en tijdcontingente uitbreiding van belasting en activiteiten door middel van een individueel aangepast programma de belangrijkste hoekstenen van het beleid (20). Voor de pijnverlichting is onder de klassieke antidepressiva alleen van amitriptyline een matige werkzaamheid aangetoond (2-5). Duloxetine is effectief gebleken op korte termijn, maar de risico-batenverhouding blijft moeilijk te evalueren (6-9). SSRI's hebben geen gunstig effect op de sleutelsymptomen van fibromyalgie en kunnen alleen overwogen worden om de depressieve symptomen bij deze patiënten te verlichten (10,11). De hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration toont aan dat bij patiënten met matige tot ernstige pijn door fibromyalgie, pregabaline versus placebo bij 10% tot een relevant verschil in pijnstilling leidt, maar wel ten koste van meer ongewenste effecten.

### Merkmamen

- pregabaline: Lyrica®, Pregabalin Sandoz®, Pregabaline EG®, Pregabaline Krka®, Pregabaline Mylan®, Pregabaline Sandoz®, Pregabaline Teva®

### Referenties

1. Prescrire Rédaction. Syndrome polyalgique idiopathique diffus, alias fibromyalgie. Une affection mal cernée et des traitements décevants. *Rev Prescr* 2008;28:763-8.
2. Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;59:1279-98. DOI: 10.1002/art.24000
3. Chevalier P. Fibromyalgie en antidepressiva. *Minerva* 2009;8(3):38.
4. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:198-209. DOI: 10.1001/jama.2008.944
5. Chevalier P. Antidepressiva voor de symptomen van fibromyalgie. *Minerva* 2009;8(7):103.
6. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008;136:432-44. DOI: 10.1016/j.pain.2008.02.024
7. Chevalier P. Duloxetine: minder pijn bij fibromyalgie? *Minerva* 2009;8(1):7.
8. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub3
9. Feron JM. Duloxetine voor neuropathische pijn, chronische pijn of fibromyalgie? *Minerva* 2014;13(9):106-7.
10. Walitt B, Urrútia G, Nishishinya M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD011735
11. De Cort P. SSRI's werkzaam bij fibromyalgie? *Minerva* bondig 15/03/2016.
12. Chevalier P. Fibromyalgie en pregabaline. *Minerva* 2009;8(3):38.
13. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al; Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1264-73. DOI: 10.1002/art.20983
14. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2008;35:502-14.
15. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD011790.pub2
16. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008;136:419-31. DOI: 10.1016/j.pain.2008.02.027
17. Chevalier P. RCT met 'enriched enrollment' - Het risico van bias en beperkte veralgemeenbaarheid. *Minerva* 2012;11(8):103.
18. McBeth J, Prescott G, Scotland G, et al. Cognitive behavior therapy, exercise, or both for treating chronic widespread pain. *Arch Intern Med* 2012;172:48-57. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.555
19. Crismer A. Fibromyalgie: werkzaamheid van niet-medicamenteuze behandelingen op de pijn? *Minerva* 2012;11(7):82-3.
20. Hartman OT, Blankenstein AH, Molenaar AO, et al. NHG-Standaard Somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten (SOLK). *Huisarts Wet* 2013;56:222-30