

Wat zijn de effectiviteit en de veiligheid van gabapentine voor de behandeling van chronische neuropathische pijn bij volwassenen?

Referentie

Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub4

Duiding

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

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit op het vlak van pijnstilling en wat is de veiligheid van gabapentine in de behandeling van chronische neuropathische pijn bij volwassenen?

Achtergrond

Neuropathische pijn onderscheidt zich van nociceptieve pijn door een ontstaansmechanisme van slecht functionerende afferente pijnzenuwen. Dat onderscheid maakt een specifieke farmacotherapeutische benadering noodzakelijk. Neuropathische pijn heeft vaak de neiging om chronisch te worden. De impact op de levenskwaliteit van patiënten is zwaar (1). Voor enkele anti-epileptica zoals voor gabapentine is een statistisch significant effect in pijnvermindering aangetoond. Deze meta-analyse van de Cochrane Collaboration, gepubliceerd in 2017, is een update van deze van 2014 en neemt geen genoegen met louter de inclusie van nieuwe studies in verband met gabapentine. Ze wil namelijk meer aandacht geven aan het aantal patiënten met chronische pijn dat een goed resultaat ondervindt, eerder dan aan een statistisch gemiddeld resultaat. Hiertoe introduceert ze een nieuwe definitie voor 'goed resultaat', namelijk 'een hoog niveau van pijnverlichting en de mogelijkheid om de behandeling voort te zetten zonder ongewenst effect dat tot stoppen zou leiden'.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Bestudeerde bronnen:

- Central, Medline en Embase
- referentielijst van geselecteerde studies en systematische reviews en studieregisters van januari 2014 tot januari 2017
- ClinicalTrials.gov en het International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde dubbelblinde klinische studies (RCTs), met een duur van minstens 2 weken, die het effect van gabapentine vergelijken met placebo of een andere actieve behandeling voor neuropathische chronische pijn, wat hiervan ook de oorzaak is, bij volwassenen >18 jaar.
- exclusie van experimentele studies voor pijn, case reports, klinische observaties
- 37 studies geïncludeerd waarvan 4 nieuwe en 3 uit de vorige systematische review opgenomen
- follow-up van 4 tot 12 weken.

Bestudeerde populatie

- in totaal 5 914 patiënten

- de beschikbare gegevens hebben vooral betrekking op post-herpetische neuralgie en diabetische neuropathie, waarvoor gabapentine minstens 1 200 mg/dag vergeleken wordt met een placebo.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - aantal patiënten met een belangrijke verbetering van de pijn, geëvalueerd door ofwel een pijnverlichting van minstens 50% ofwel door een pijnscore ‘zeer sterke verbetering’ van de Patient Global Impression of Change scale (PGIC)
 - aantal patiënten met een matige verbetering van de pijn, geëvalueerd door ofwel een pijnvermindering van minstens 30% ofwel een ‘zeer sterke’ of ‘sterke’ verbetering van de PGIC
- secundaire uitkomstmaten
 - elk criterium dat wijst op verbetering en verbonden is met pijn
 - studie-uitval
 - ernstige ongewenste effecten
 - specifieke ongewenste effecten (somnolentie, vertigo)
 - elk ongewenst effect.

Resultaten

De resultaten vindt men terug in onderstaande tabellen. De resultaten worden uitgedrukt in RR, NNT of NNH met een betrouwbaarheidsinterval van 95%.

Effectiviteit van gabapentine aan minstens 1200 mg/d versus placebo	Post-herpetische neuralgie (met 95% BI)	Pijnlijke diabetische neuropathie (met 95% BI)
Aantal patiënten met een belangrijke verbetering	32% versus 17% RR 1,8 (1,5-2,1) NNT 6,7 (5,4-8,7) N=8 studies; n=2 260 patiënten Matig niveau van bewijskracht	38% versus 21% RR 1,9 (1,5-2,3) NNT 5,9 (4,6-8,3) N=6 ; n=1 277 patiënten Matig niveau van bewijskracht
Aantal patiënten met een matige verbetering	46% versus 25% RR 1,8 (1,6-2,0) NNT 4,8 (4,1-6,0) N=8; n=2 260 patiënten Matig niveau van bewijskracht	52% versus 37% RR 1,4 (1,3-1,6) NNT 6,6 (4,9-9,9) N=7; n=1 439 patiënten Matig niveau van bewijskracht

Ongewenste effecten van gabapentine versus placebo, los van het type neuropathische pijn	
Studie-uitval	11% versus 8,2% RR 1,4 (1,1-1,7) NNH 30 (20-65) N=22 ; n=4 346 patiënten Hoog niveau van bewijskracht
Ernstige ongewenste effecten	3,2% versus 2,8% (niet significant verschil) RR 1,2 (0,8-1,7) N=19 ; n=3 948 patiënten Matig niveau van bewijskracht
Minstens 1 ongewenst effect	63% versus 49% RR 1,3 (1,2-1,4) NNH 7,5 (6,1-9,6) N=18 ; n=4 279 patiënten Matig niveau van bewijskracht Meest frequente ongewenst effecten: vertigo (19%), somnolentie (14%), perifeer oedeem (7%), problemen bij het stappen (14%)

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat gabapentine aan een dosis van 1 800 tot 3 600 mg/dag voor een goede pijnverlichting kan zorgen bij sommige patiënten die lijden aan een post-herpetische neuralgie of een diabetische neuropathie. Er is geen bewijs voor de andere types van neuropathische pijn. Het criterium van een reductie in pijnintensiteit van minstens 50% wordt beschouwd als een nuttig criterium voor patiënten en het bereiken van deze doelstelling gaat samen met gunstige effecten op het vlak van insomnie, moeheid, depressie alsook op het vlak van kwaliteit van leven en werken.

3 tot 4 patiënten op 10 bereikten deze graad van pijnvermindering met gabapentine versus 1 tot 2 patiënten op 10 met placebo. Meer dan de helft van de patiënten zal met deze behandeling geen verbetering merken en last hebben van ongewenste effecten. De besluiten zijn niet veranderd sinds de vorige systematische review van 2014.

Financiering van de studie

Oxford Pain Relief Trust, UK; NHS Cochrane Collaboration Programme Grant Scheme, UK; European Union Biomed 2 Grant, UK; The National Institute for Health Research (NHIR), UK.

Belangenconflict van de auteurs

Niet bekend voor 4 van de 7 auteurs, aangegeven voor de 3 andere.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De selectie en de inclusie van de studies zijn uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers. Zo ook gebeurde de extractie van gegevens door drie onderzoekers. Het risico op **bias** werd geëvalueerd met de methodologie van de Cochrane Collaboration en het niveau van bewijskracht van elke uitkomstmaat evalueerde men met de GRADE-methode. De belangrijkste vormen van bias waren te wijten aan een te kleine steekproef of het ontbreken van transparantie over de uitkomsten na studie-uitval. Deze twee vormen van bias zouden op een valse manier het effect van de interventies kunnen verbeteren. De minimale duur van behandeling (twee weken) wordt gepreciseerd, maar de minimale duur van pijn voor de geïnccludeerde patiënten niet. Een grens tussen acute en chronische pijn wordt dus niet duidelijk getrokken. In de meeste geïnccludeerde studies werd de pijn geëvalueerd op een **numerieke schaal** of een gevalideerde **visuele analoge schaal**. Wanneer het mogelijk was, werden de resultaten vervolgens op een **dichotome** manier geanalyseerd teneinde de relatieve risico's te kunnen berekenen, alsook de **numbers needed to treat** en de **numbers needed to harm**. Door te analyseren op een dichotome manier, 'een hoog of matig niveau van pijnverlichting' eerder dan het effect te meten met gemiddelde scores, kunnen we conclusies trekken die zowel op statistisch vlak als voor de patiënt zin hebben (2).

De geïnccludeerde studies hadden vooral betrekking op patiënten met post-herpetische neuralgie of diabetische neuropathie wat dus niet toelaat om besluiten te trekken over de effectiviteit van gabapentine voor andere oorzaken van neuropathische pijn. Deze meta-analyse vertoont twee andere, belangrijke tekortkomingen. Eerst en vooral werden alle resultaten van studies die gabapentine vergelijken met placebo in rekening gebracht, wat ook de voorgeschreven dosis gabapentine was, of gabapentine wel of niet werd getitreerd tot een nagestreefd effect of tot een vooropgestelde dosis, en of de behandeling werd verdergezet of niet ondanks ongewenste effecten. Vervolgens wordt niet gepreciseerd of therapierespons alleen betrekking had op patiënten die tegelijkertijd een pijnverlichting door de behandeling ervoeren en deze behandeling ook verdroegen. Het is mogelijk dat voor de patiënten die de studie verlieten wegens ongewenste effecten de techniek van *last observation carried forward* (3) het voordeel heeft overschat.

Interpretatie van de resultaten

Voor gabapentine is een overtuigende effectiviteit aangetoond in de behandeling van post-herpetische neuralgie en diabetische neuropathie bij 3 tot 4 patiënten op de 10, maar de ongewenste effecten (bij 6 patiënten op de 10) moeten ertoe aanzetten voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van deze medicatie. Deze systematische review laat niet toe om te achterhalen welke dosis het meest effectief is noch of de

ongewenste effecten dosis-afhankelijk zijn. De vraag van een eventuele associatie van analgetica zoals nortriptyline én gabapentine versus een monotherapie voor de behandeling van diabetische polyneuropathische pijn werd reeds besproken in Minerva (4,5) en toonde een superieure effectiviteit die klinisch weinig relevant was.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van de Cochrane Collaboration van goede methodologische kwaliteit toont aan dat gabapentine aan een dagelijkse dosis van minstens 1 200 mg/dag bij sommige patiënten meer pijnverlichting kan geven versus placebo voor de behandeling van chronische neuropathische pijn (vooral post-herpetische neuralgie en diabetische neuropathie), maar dit ten koste van ongewenste effecten die kunnen leiden tot het stopzetten van de behandeling. Voor de andere types van neuropathische pijn zijn er geen bewijzen. Het blijft belangrijk om de patiënt goed te informeren en deze behandeling te integreren in een globale behandelingsaanpak.

Voor de praktijk

De Belgische richtlijn voor de behandeling van chronische pijn beveelt aan om gabapentine te overwegen voor de behandeling van neuropathische pijn (GRADE 2A) (6). La Revue Prescrire (7) stelt gabapentine voor als alternatief voor amitriptyline in de behandeling van post-herpetische neuralgie. De NICE-richtlijn (8) zet gabapentine op gelijke voet met pregabaline, amitriptyline of duloxetine voor de initiële behandeling van neuropathische pijn. Bij afwezigheid van respons of intolerantie voor de eerste optie mag men niet aarzelen om over te schakelen naar een tweede optie. BCFI, dat zich inspireert op systematische reviews van de Cochrane Collaboration, stelt eveneens gabapentine voor als eerstekeuze therapeutische optie (9,10). Deze systematische review onderbouwt deze aanbevelingen. In het licht van de zeer negatieve impact die chronische pijn globaal kan hebben op alle aspecten van het leven, moeten alle therapeutische opties aandachtig overwogen worden. Gabapentine maakt deel uit van de therapeutische opties voor specifieke gevallen van chronische neuropathische pijn, zelfs al is het onmogelijk om te voorspellen voor welke patiënten de winst-risicobalans positief zal uitvallen. Vanuit klinisch standpunt is het alleszins belangrijk om patiënten goed te informeren, deze medicamenteuze behandeling op een globale manier te benaderen (wat betekent dat men niet alle beschikbare analgetica kan associëren), de kleinst mogelijke effectieve dosis voor te schrijven en de behandeling niet verder te zetten in geval van afwezigheid van effect of ongewenste effecten.

Referenties zie website