

# Amitriptyline overschat bij neuropathische pijn

VUmc, afdeling Huisartsgeneeskunde en Ouderengeneeskunde, Postbus 7700, 1000 SN, Amsterdam: N. van Dessel, aiotho (huisarts in opleiding en onderzoeker) • Correspondentie: n.vandessel@vumc.nl

**Context** Amitriptyline is een tricyclisch antidepressivum, dat vaak wordt gebruikt ter behandeling van chronische neuropathische pijn en fibromyalgie. Veel richtlijnen raden dit ook aan.

**Klinische vraag** Wat is de analgetische werkzaamheid van amitriptyline bij chronische neuropathische pijn en fibromyalgie en hoe vaak komen bijwerkingen voor?

**Conclusie auteurs** De geïncludeerde onderzoeken vergeleken amitriptyline met placebo of een andere actieve behandeling. De onderzoeken werden verdeeld in twee groepen: de eerste groep betrof onderzoeken die voldeden aan de huidige standaard voor onderzoek naar chronische pijn, de tweede betrof onderzoeken die hieraan niet voldeden en dus mogelijk (meer) onderhevig waren aan bias. Deze review omvatte 21 onderzoeken met 1437 deelnemers.<sup>1</sup>

Geen enkel onderzoek voldeed aan de criteria van de huidige standaard, zoals rapportage van minimaal 50% pijnreductie als uitkomstmaat. Wanneer binnen de overige onderzoeken klassieke neuropathische pijn, pijn bij diabetische neuropathie, postherpetische neuralgie, post-beroertepijn en fibromyalgie werden samengenomen (in 8 onderzoeken met 687 deelnemers), vond men een statistisch significant voordeel van amitriptyline met een RR van 2,3 (95%-BI 1,8-3,1) en een NNT van 4,6 (3,6-6,6), met betrekking tot enige pijnvermindering.

Veel patiënten ervoeren minstens 1 bijwerking: 64% bij amitriptyline en 40% bij een placebo. De aard van de bijwerkingen werd niet beschreven. Dit leidde voor amitriptyline tot een NNH van 4,1 (95%-BI 3,2-5,7).

**Beperkingen** Voor amitriptyline als eerstekeusbehandeling bij neuropathische pijn is geen ondersteunend bewijs gevonden, zonder potentiële bias. We moeten daarom vrezen voor een overschatting van het behandelingseffect. Amitriptyline kan zeker worden gebruikt als onderdeel van de behandeling bij neuropathische pijn en fibromyalgie, maar leidt slechts bij een minderheid tot adequate pijnvermindering.

## COMMENTAAR

Al vrij snel nadat amitriptyline in 1961 op de markt kwam, verschenen de eerste artikelen over de analgetische werking van het antidepressivum. Deze Cochrane-review is dan ook niet de eerste over dit onderwerp. Toch bevat deze review belangrijke aanvullingen op de vorige Cochrane-review uit 2007. De aanvulling bestaat niet uit het aantal nieuwe onderzoeken sinds 2007 (dit zijn er slechts 3), maar uit de nieuwe methodologische eisen die de auteurs aan de onderzoeken hebben gesteld.

Vooraf de eisen die worden gesteld aan de uitkomstmaat zijn relevant. De effectiviteit van analgetica (x) bij pijnpatiën-

ten (y) is verdeeld volgens een U-vormige verdeling. Dit betekent dat bij de meeste patiënten analgetica of heel erg effectief zijn, of juist helemaal niet. Het beschrijven van een gemiddeld effect (zoals voorheen vaak werd gedaan) kan hierdoor misleidend zijn, aangezien dit gemiddelde maar voor een zeer klein deel van de populatie geldt. Het is beter de uitkomstmaat dichotoom weer te geven. In deze review is dus terecht gekozen voor een minimale pijnreductie van 50% als uitkomstmaat, zeker aangezien een pijnreductie van 50% of meer geassocieerd is met een sterke verbetering van onder andere functioneren en kwaliteit van leven, terwijl dit voor lagere percentages expliciet niet zo is.

Het feit dat geen van de geïncludeerde onderzoeken voldeed aan alle moderne criteria voor onderzoek naar chronische pijn, wordt voor een groot deel bepaald door te lage of onduidelijke pijnreducties als uitkomstmaat. De conclusie van de auteurs dat de werkzaamheid van amitriptyline bij neuropathische pijn en fibromyalgie mogelijk wordt overschat, is dan ook correct en misschien zelfs wel te voorzichtig gesteld.

Er zijn meer bedenkingen. Er werd een 'significant voordeel' van amitriptyline gevonden bij een aantal vormen van neuropathische pijn en fibromyalgie. De aard van dit voordeel is echter onduidelijk, vermoedelijk omdat uitkomstmaten binnen de beoordeelde onderzoeken varieerden. Hiermee vervallen de auteurs zelf in het patroon dat zij met de heldere onderzoekscriteria wilden doorbreken. Daarnaast beschrijft de review uitsluitend het effect van amitriptyline. Hierdoor kan er niets worden gezegd over de positie van amitriptyline ten opzichte van andere analgetische middelen, of over de werkzaamheid van amitriptyline in combinatie met bijvoorbeeld fysiotherapie of cognitieve gedragstherapie.

In de 'Richtlijn pijnbestrijding' van het NHG wordt met betrekking tot de behandeling van neuropathische pijn nog een verouderde Cochrane-review uit 2005 aangehaald. Aangezien de effectiviteit van amitriptyline in die review veel hoger werd beoordeeld (NNT 2), wekt de richtlijn te hoge verwachtingen. Ik denk echter ook dat de NHG-Richtlijn inmiddels een te beperkte inhoudelijke basis biedt voor de behandeling van chronische pijn in de huisartsenpraktijk. De complexe problematiek en de veelheid aan behandelingsopties rechtvaardigen een specifieke richtlijn voor de behandeling van chronische pijn. Zo'n richtlijn zou ondersteuning kunnen bieden bij de vertaling van deze Cochrane-review naar de huisartsenpraktijk. ■

## LITERATUUR

- 1 Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 12. Art. No.: CD008242.

PEARLS bieden de lezer bruikbare wetenschap voor de werkvloer, op basis van de Cochrane Database of Systematic Reviews. De coördinatie is in handen van dr. F.A. van de Laar, Cochrane Primary Health Care Field, UMC St Radboud Nijmegen. Correspondentie: f.vandelaar@elg.umcn.nl.