

## DOR NEUROPÁTICA:

### Pregabalina ou Gabapentina no tratamento da Dor Neuropática?

**Pregabalina (Nome do Medicamento):** Lyrica®

**Gabapentina (Nome do Medicamento):** Neurontin®, Gabapentina- Generis, Ratiopharm, Teva, Aurobindo, Sandoz, Pharmakern, Ciclum, Cinfa, Alter, ToLife, Gabamox, Farmoz, Almus, Mylan, Sasivan, Wynn, Actavis, Germed, Azevedos.

#### 1. SUMÁRIO:

**R1 e R2: Na polineuropatia diabética e na nevralgia pós-herpética, se a escolha recair sobre um gabapentinóide, deve ser utilizada preferencialmente a gabapentina devido à melhor relação custo-efetividade.**

**R3: Nas radiculopatias crónicas, neuropatias pós-traumáticas e neuropatias pós-cirurgia, a evidência quando existente, não favorece a utilização de gabapentinóides.**

**R4: Nas neuropatias relacionada com VIH e nas neuropatias relacionadas com a quimioterapia não existe evidência que suporte a utilização de gabapentinóides.**

**R5: Nas neuropatias centrais de etiologia medular a evidência favorece a utilização de pregabalina. Não existem estudos com gabapentina.**

**Na neuropatia central pós acidente vascular cerebral, cuja incidência é no entanto reduzida, não existem ensaios que suportem a utilização de pregabalina.**

**A ser equacionada a utilização de pregabalina, não deve deixar de se considerar a possibilidade de potencial de abuso.**

**R6: Na nevralgia do trigémeo não existe evidência que suporte o uso de gabapentinóides. Considerar a utilização preferencial de carbamazepina.**

#### 2. QUESTÃO CLÍNICA:

Existem diversas terapêuticas que podem ser utilizadas no tratamento da dor neuropática de acordo com as orientações clínicas nacionais e internacionais.<sup>1,3,5</sup>

Os tratamentos farmacológicos recomendados incluem antidepressivos (antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção da serotonina e inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina), gabapentinóides, tratamentos tópicos e analgésicos opióides.

Os dados da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo (ARSLVT) sugerem uma utilização crescente dos gabapentinóides, particularmente da pregabalina (ver ponto 7).

Neste Boletim abordar-se-á a utilização dos gabapentinóides no tratamento da dor neuropática, procurando responder às seguintes questões: qual a evidência para a utilização de gabapentinóides na dor neuropática, e qual dos gabapentinóides apresenta melhor relação de custo-efetividade?

#### CORPO REDATORIAL:

António Faria Vaz (Coordenador), Ana Sofia Magalhães, António Lourenço, Ema Paulino, H. Luz Rodrigues, Nadine Ribeiro, Rita Mateus

## DOR NEUROPÁTICA:

### Pregabalina ou Gabapentina no tratamento da Dor Neuropática?

#### 3. INTRODUÇÃO AO CONCEITO DE DOR NEUROPÁTICA

Em 2011 a Associação Internacional para o Estudo da Dor define a dor neuropática como "dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial".<sup>1,2</sup> Na Europa, a dor neuropática afetará 7-8% da população geral.<sup>3</sup> Atualmente, não existem dados nacionais sobre a prevalência da dor neuropática.

Dependendo do local da lesão, a dor neuropática pode ter origem periférica ou central.

As situações clínicas mais comuns de dor neuropática periférica são:<sup>4</sup>

- i) Neuropatias de compressão
- ii) Polineuropatia diabética
- iii) Neuropatia relacionada com VIH
- iv) Nevralgia pós-herpética
- v) Neuropatias relacionadas com a quimioterapia (tais como taxanos, alcalóides da vinca e compostos de platina)
- vi) Neuropatias pós-traumáticas
- vii) Neuropatias pós-cirurgia
- viii) Radiculopatias
- ix) Idiopáticas

As causas mais comuns de neuropatia central são:<sup>11</sup>

- i) Lesão cerebral, consequência, por exemplo, de um acidente vascular cerebral ou outras (esclerose múltipla, doença Parkinson)
- ii) Lesão medular
- iii) Dor fantasma pós-amputação

#### 4. PREGABALINA VERSUS GABAPENTINA: MECANISMOS DE AÇÃO E POSOLOGIA RECOMENDADA

A pregabalina e a gabapentina pertencem à classe farmacoterapêutica dos antiepiléticos e anticonvulsivantes e têm estrutura e mecanismo de ação similares. Ligam-se a uma subunidade auxiliar (proteína proteína  $\alpha 2\delta$ ) dos canais de cálcio voltagem-dependentes no sistema nervoso. Estes fármacos parecem atuar por redução da libertação sináptica dos neurotransmissores excitatórios e neuromoduladores no cérebro ou na medula espinhal.<sup>6</sup> A pregabalina poderá ter também interferência com mecanismos gabérgicos.<sup>2</sup>

##### Gabapentina (Adultos):<sup>5,7,8</sup>

- ✓ Dose terapêutica mínima eficaz: 900 mg/dia (dividido em 3 doses). A titulação inicial recomendada é 300 mg 1xdia (dia 1), 300 mg 2xdia (dia 2) e 300 mg 3xdia (dia 3). Os incrementos devem ser feitos preferencialmente à noite.
- ✓ Dose máxima: 3600 mg/dia (1200 mg 3xdia)
- ✓ Com base na resposta e tolerabilidade individual do doente, a dose pode ser aumentada em incrementos de 300 mg/dia, a cada 2-3 dias, até um máximo de 3600 mg/dia. O tempo mínimo para se atingir a dose de 1800 mg/dia é de uma semana, para atingir 2400 mg/dia é de duas semanas e para atingir 3600 mg/dia é de três semanas.
- ✓ Normalmente, o pico de efeito ocorre aproximadamente duas semanas após a dose terapêutica ter sido alcançada.

##### Pregabalina (Adultos):<sup>5,8,9</sup>

- ✓ Dose terapêutica mínima eficaz: 150 mg/dia (divididos em 2 ou 3 doses). A titulação deve ser iniciada com 25 mg a 75 mg (dividido em 2 doses) com incrementos, preferencialmente à noite, cada 3 a 5 dias, até atingir 150 mg/dia.
- ✓ Dose máxima: 600 mg/dia (200 mg 3xdia ou 300 mg 2xdia)
- ✓ Com base na resposta e tolerabilidade individuais do doente, a dose pode ser aumentada para 300 mg diários, após um intervalo de 3 a 7 dias e, se necessário, para a dose máxima de 600 mg diários após um intervalo adicional de 7 dias.
- ✓ Normalmente, o benefício máximo ocorre após duas semanas de tratamento na dose alvo de 300 ou 600 mg/dia.

## DOR NEUROPÁTICA: Pregabalina ou Gabapentina no tratamento da Dor Neuropática?

### 5. PREGABALINA VERSUS GABAPENTINA: DADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA COMPARATIVA

No tratamento da dor neuropática não existem estudos de comparação direta da pregabalina com a gabapentina, pelo que, é necessário recorrer a revisões sistemáticas, de modo a estabelecerem-se comparações indiretas entre estes fármacos.

Uma revisão sistemática da Cochrane (novembro de 2013)<sup>2</sup> comparou estes gabapentinóides. As variáveis estudadas para a gabapentina e/ou pregabalina em termos de eficácia na dor neuropática foram:

- Redução em pelo menos 50% da intensidade da dor
- Redução em pelo menos 30% da intensidade da dor
- *Patient Global Impression of Change* (se atingido o grau de excelente)
- *Patient Global Impression of Change* (se atingido o grau de muito bom ou excelente)

A fundamentação para a utilização de gabapentinóides na dor neuropática advém essencialmente de estudos em doentes com neuropatia diabética, nevralgia pós-herpética e lesão medular.<sup>2, 11</sup>

Assim considerando a evidência disponível para a utilização de gabapentinóides na dor neuropática emite-se as seguintes recomendações:

### RECOMENDAÇÕES

#### R1.

Na polineuropatia diabética, se a escolha recair sobre um gabapentinóide, deve ser utilizada preferencialmente a gabapentina devido à melhor relação custo-efetividade.

#### Fundamentação:

Os dados de eficácia mostram que não existem diferenças relevantes entre gabapentina e pregabalina. No entanto a pregabalina na dose de 600mg seria semelhante à gabapentina, mas na dose de 300 mg parece ser inferior (Tabela 1). Dado o perfil de segurança e o custo da pregabalina será de considerar como primeira opção terapêutica a gabapentina e nos casos com resposta não favorável equacionar então a utilização de pregabalina.

#### Eficácia comparativa:

Tabela 1: Análise de eficácia comparativa para a variável “redução em pelo menos 50 % da intensidade da dor” na dor neuropática diabética (adaptado da referência bibliográfica 2).

Fármaco	Dose (mg/dia)	Número de		% que atingiu o resultado com		NNT (IC 95%)
		Estudos	Participantes	Fármaco	Placebo	
<b>Resultado: redução em pelo menos 50% da intensidade da dor</b>						
Gabapentina	600 a 3600	4	829	40	23	5,8 (4,3 a 9,0)
Pregabalina	300	3	645	38	29	11 (6,1 a 54)
	600	4	1005	46	30	6,3 (4,6 a 10)

IC: Intervalo de confiança; NNT: número necessário para tratar

## DOR NEUROPÁTICA: Pregabalina ou Gabapentina no tratamento da Dor Neuropática?

### R2.

Na nevralgia pós-herpética, se a escolha recair sobre um gabapentinóide, deve ser utilizada preferencialmente a gabapentina devido à melhor relação custo-efetividade.

#### Fundamentação:

Não existe uma diferença clinicamente relevante entre a pregabalina e a gabapentina na nevralgia pós-herpética em termos de eficácia (Tabela 2). Dado o perfil de segurança e o custo da pregabalina será de considerar como primeira opção terapêutica a gabapentina e nos casos com resposta não favorável equacionar então a utilização de pregabalina.

#### Eficácia comparativa:

Tabela 2: Análise de eficácia comparativa para a variável “redução em pelo menos 50 % da intensidade da dor”, na nevralgia pós-herpética (adaptado da referência bibliográfica 2).

Fármaco	Dose (mg/dia)	Número de		% que atingiu o resultado com		NNT (IC 95%)
		Estudos	Participantes	Fármaco	Placebo	
<b>Resultado: redução em pelo menos 50% da intensidade da dor</b>						
Gabapentina	1800 a 3600	3	892	33	20	7,5 (5,2 a 14)
Pregabalina	300	3	535	30	11	5,3 (3,9 a 8,1)
	600	3	551	39	14	4,0 (3,1 a 5,5)

IC: Intervalo de confiança; NNT: número necessário para tratar.

### R3.

Nas radiculopatias crónicas, neuropatias pós-traumáticas e neuropatias pós-cirurgia, a evidência quando existente, não favorece a utilização de gabapentinóides.

#### Fundamentação:

Nas radiculopatias crónicas (ex. lombosagradas) a pregabalina parece não ser eficaz. Esta afirmação é baseada nas conclusões de um ensaio randomizado, cuja alocação não foi especificada (*allocation concealment*), com 215 doentes com radiculopatia crónica que responderam a doses flexíveis de pregabalina (150 – 600 mg/dia); durante a fase de entrada no ensaio e foram posteriormente randomizados, em dupla ocultação, para dose ótima de pregabalina vs placebo, durante 5 semanas. Os doentes tinham dor radicular devida a estenose medular ou hérnia discal. Na fase de dupla ocultação do ensaio não foram encontradas diferenças significativas entre os dois braços do estudo no que respeita às variáveis “tempo até perder resposta ao tratamento” (*outcome* primário), “variação média do *score* da dor” e “retirada devido a efeitos adversos”.<sup>12</sup>

Também não existe evidência que suporte a utilização de gabapentina nas radiculopatias crónicas.

A gabapentina está associada a um fraco controlo da dor causada por lesão periférica do nervo de origem traumática ou pós cirúrgica. Esta afirmação é baseada nas conclusões de um ensaio em dupla ocultação, aleatorizado, cruzado, controlado por placebo e multicêntrico que foi conduzido no sentido de avaliar a eficácia e segurança da gabapentina no tratamento da dor neuropática causada por lesão periférica do nervo de origem traumática ou pós cirúrgica. Utilizaram-se doses de gabapentina até 2400 mg/dia. O estudo compreendeu um período *run-in* de duas semanas, dois períodos de tratamento de cinco semanas (2

## DOR NEUROPÁTICA: Pregabalina ou Gabapentina no tratamento da Dor Neuropática?

semanas de titulação seguidas de 3 semanas de dose fixa) separados por um período de três semanas de washout. A variável primária de eficácia foi a “alteração no score de intensidade média de dor” desde a baseline até à última semana de tratamento. Foram incluídas outras variáveis, tais como, alívio da dor, qualidade de vida relacionada com a saúde (SF-36), distúrbio do sono derivado da dor, Clinician and Patient Global Impression of Change e efeitos adversos. Do total dos 120 doentes randomizados, 22 abandonaram o estudo. Para a variável primária de eficácia não houve diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos. Nas variáveis secundárias verificou-se alguma vantagem da gabapentina sobre o placebo (“melhor alívio da dor” ( $p=0,015$ ) “redução em pelo menos 30% da intensidade da dor” ( $p=0,040$ ) e a dor “interferência da dor com o sono” ( $p=0,0016$ ), e impressão do doente ( $p=0.023$ ) e do clínico ( $p=0.037$ ).<sup>13</sup>

### R4.

Nas neuropatias relacionada com VIH e nas neuropatias relacionadas com a quimioterapia não existe evidência que suporte a utilização de gabapentinóides.<sup>2,3</sup>

#### Fundamentação:

Não foi encontrada evidência que suporte a utilização da pregabalina nas neuropatias relacionada com VIH e nas neuropatias relacionadas com a quimioterapia.

A gabapentina não parece ser significativamente mais eficaz que o placebo no tratamento da dor em doentes com neuropatias relacionadas com o VIH.<sup>15</sup> Esta evidência baseia-se num ensaio em que foram randomizados 26 doentes com polineuropatia relacionada com o VIH. Os doentes foram recrutados durante uma semana, depois randomizados nos grupos gabapentina (titulada desde 400 mg/dia até 2400 mg/dia nos casos em que não se obteve benefício com doses mais baixas) versus placebo e fizeram o tratamento durante 4 semanas e seguiu-se uma fase de duas semanas de tratamento aberto. Após as 4 semanas de ocultação (a 15 doentes foi administrada gabapentina e a 11 doentes foi administrado placebo) a medicação foi desvendada e o doente teve de escolher entre iniciar, manter ou aumentar a gabapentina para 3600 mg/dia. O *outcome* primário medido foi a melhoria da dor média na escala “Visual Analogue Scale” (VAS) na semana de recrutamento e comparada com a 4ª semana de tratamento. O resultado secundário de eficácia medido foi o score médio do sono (VAS). Os resultados foram os seguintes:

- Dor média (gabapentina 5.1; placebo 4.7) e score do sono (gabapentina 4.5; placebo 5.6) na *baseline* (semana de recrutamento).
- Dor média (gabapentina 2.85; placebo 3.3) e score do sono (gabapentina 2.3; placebo 4.95) no final do tratamento.

Não foram encontrados ensaios adicionais que avaliassem a gabapentina na neuropatia relacionada com o VIH nas revisões sistemáticas da Cochrane de 2011<sup>14</sup> e 2013<sup>2</sup>.

A eficácia da gabapentina na neuropatia relacionada com quimioterapia não está suficientemente clarificada.<sup>14</sup>

Dois ensaios de curta duração avaliaram a gabapentina em doentes com dor neuropática e neoplasia:<sup>14</sup>

- Um ensaio com 121 doentes controlado de gabapentina (dose máxima 1800mg/dia) vs placebo demonstrou:
  - Intensidade média da dor menos elevada que o placebo.
  - Taxas de controlo da dor similares nos dois braços do 6º ao 10º dia.
- Um ensaio cruzado controlado de gabapentina (dose máxima de 2 700mg/dia) vs placebo durante 3 semanas em doentes em quimioterapia indutora de dor neuropática:
  - Não se verificaram diferenças significativas entre os dois braços.
  - Não foram recrutados doentes com dor e perda de sensibilidade ou parestesia.

## DOR NEUROPÁTICA: Pregabalina ou Gabapentina no tratamento da Dor Neuropática?

### R5.

Nas neuropatias centrais de etiologia medular a evidência favorece a utilização de pregabalina. Não existem estudos com gabapentina.

Na neuropatia central pós acidente vascular cerebral, cuja incidência é no entanto reduzida, não existem ensaios que suportem a utilização de pregabalina.

A ser equacionada a utilização de pregabalina, não deve deixar de se considerar a possibilidade de potencial de abuso.

#### Fundamentação:

Não existem estudos com gabapentina nas neuropatias relacionadas com causas centrais. No entanto, existe alguma evidência que suporta a utilização de pregabalina para a dor neuropática central de etiologia medular, onde se verifica uma redução em pelo menos 50 % da intensidade da dor em 22 % dos doentes tratados com pregabalina versus 7 % dos doentes com placebo.<sup>11</sup>

### R6.

Na nevralgia do trigémeo não existe evidência que suporte o uso de gabapentinóides.<sup>2</sup> Considerar a utilização preferencial de carbamazepina.<sup>1,3,5</sup>

#### Fundamentação:

As orientações clínicas nacionais e internacionais recomendam, no tratamento da nevralgia do trigémeo, a utilização preferencial de carbamazepina.<sup>1,3,5</sup>

## 6. PREGABALINA VERSUS GABAPENTINA: SEGURANÇA CLÍNICA

O perfil de segurança da gabapentina pode ser considerado como mais favorável.

Embora as reações adversas mais comuns (sonolência, tonturas, edema periférico, aumento ponderal, ataxia) e a incidência de eventos adversos em geral sejam relativamente similares entre ambos os fármacos, verifica-se com a pregabalina maior possibilidade de abandono por reações adversas (tabela 3) e possibilidade de ocorrência de sintomas de privação após a descontinuação do tratamento de curta ou longa duração.<sup>9</sup>

A pregabalina é também considerada um fármaco com potencial de abuso (tem sido relatada a ocorrência de euforia associada à pregabalina, o que motivou a FDA a classificá-la no *Schedule V controlled substance*, isto é, com potencial de abuso, a par de outros fármacos como a lacosamida, antitússicos e antidiarreicos com opióides).<sup>10</sup> Na avaliação risco benefício deve considerar-se o potencial de abuso com a pregabalina, que não está documentada para a gabapentina.

Tal como outros antiepiléticos não pode ser excluída a hipótese de aumento de risco de ideação e comportamento suicida, tanto com a gabapentina, como com a pregabalina.<sup>7,9</sup>

## DOR NEUROPÁTICA: Pregabalina ou Gabapentina no tratamento da Dor Neuropática?

Tabela 3: Análise de segurança comparativa relativa à variável “abandono devido a efeitos adversos” (adaptado da referência bibliográfica 2).

Fármaco	Dose (mg/dia)	Número de		% de abandono com		NNL (IC 95%)
		Estudos	Participantes	Fármaco	Placebo	
<b>Resultado: abandono devido a efeitos adversos</b>						
Gabapentina	≥1200	17	3022	12	8	32 (19 a 100)
Pregabalina	300	8	1874	13	7,4	17 (11 a 31)
	450	4	1377	20	10	11 (7,6 a 18)
	600	10	2231	22	7,6	6,8 (5,7 a 8,5)

IC: Intervalo de confiança; NNL: número necessário para lesar.

### Descontinuação da gabapentina e pregabalina:

De acordo com a prática clínica corrente, se for necessário descontinuar a gabapentina ou a pregabalina, recomenda-se uma descontinuação gradual, durante um período mínimo de uma semana.<sup>7,9</sup>

## 7. PREGABALINA VERSUS GABAPENTINA: CUSTO DAS DDD E DA UTILIZAÇÃO NA ARSLVT DE GABAPENTINÓIDES

Tabela 4: DDD (Dose Diária Definida), em mg, da gabapentina e pregabalina e respetivo custo mensal e anual, em euros.

DCI	DDD				
	VALOR	UNIDADE	VIA ADMINISTRAÇÃO	CUSTO MENSAL	CUSTO ANUAL
Gabapentina	1800	mg	Oral	15,69 €	189,8 €
Pregabalina	300	mg	Oral	51,71 €	627,8 €

NOTA: A fonte de informação para cálculo dos preços, em DDD's (Dose Diária Definida), foi o INFARMED (<http://www.infarmed.pt/genericos/pesquisamg/pesquisaMG.php>), acedido em dezembro de 2013.

Entre janeiro e outubro de 2013, o SNS participou aproximadamente 9 milhões de euros relativamente à pregabalina e 1 milhão de euros no que respeita à gabapentina, na área de influência da ARSLVT (tabela 5).

É ainda de referir que a pregabalina consta do top 10, em valor, dos medicamentos faturados, entre janeiro e outubro de 2013, na ARSLVT.

Tabela 5: Dados de faturação (valor e volume) da gabapentina e da pregabalina na ARSLVT de janeiro a outubro de 2013 e respetivo período homólogo.

DCI	SNS		PVP		EMBALAGENS		Δ Hom. SNS	Δ Hom. PVP	Δ Hom. EMB.
	jan-out 2013	jan-out 2012	jan-out 2013	jan-out 2012	jan-out 2013	jan-out 2012			
Gabapentina	1.084.472,26€	1.197.287,56€	1.313.291,57€	1.477.785,30€	139.488	120.967	-9,4%	-11,1%	15,3%
Pregabalina	9.046.306,95€	7.559.627,78€	9.960.784,46€	8.371.639,13€	207.433	175.212	19,7%	19,0%	18,4%

## DOR NEUROPÁTICA: Pregabalina ou Gabapentina no tratamento da Dor Neuropática?

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) NICE: CG173 "Neuropathic pain- The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings". Novembro de 2013.
- 2) Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice ASC, Lunn MPT, Hamunen K, Haanpaa M, Kalso EA. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia- an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 11. Art. No.: CD010567.DOI:10.1002/14651858.CD010567.pub.2.
- 3) N. Attal, G. Cruccu, R. Barone et al. EFNS (European Federation of Neurological Societies) guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010; 17: 1113–1123.
- 4) Kalso E, Aldington DJ, Moore RA. Drugs for neuropathic pain. B M J 2013; 347:f7339.
- 5) Norma da Direcção Geral da Saúde nº 043/2011. Terapêutica da Dor Neuropática (em audição e teste de aplicabilidade).
- 6) Taylor C.P. The Biology and Pharmacology of Calcium Channel  $\alpha_2\delta$  Proteins. CNS Drug Rev 2004; 10:183-188.
- 7) RCM da Gabapentina (Neurontin®) acedidos on line a 25 de Novembro de 2013 através do site <http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>
- 8) Dworkin RH, OConnor AB et al. Recommendations for the pharmacologic management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin Proc Março 2010; 85(3)(suppl):S3-S14.
- 9) RCM da Pregabalina (Lyrica®) acedidos on line a 25 de Novembro de 2013 através do site <http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>
- 10) MEDICATION GUIDE: LYRICA, disponível em, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM152825.pdf>
- 11) Lyrica-H-C-546-II-07: EPAR - Scientific Discussion – Variation (2007) disponível em, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion\\_-\\_Variation/human/000546/WC500046606.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000546/WC500046606.pdf)
- 12) Baron R, Freynhagen R, Tölle TR, Cloutier C, Leon T, Murphy TK, Phillips K. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. Pain 2010 Sep; 150(3):120
- 13) Gordh TE, Stubhaug A, Jensen TS, Arnér S, Biber B, Boivie J, Mannheimer C, Kalliomäki J, Kalso E. Gabapentin in traumatic nerve injury pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center study. Pain. 2008 Aug 31;138(2):255-66.
- 14) Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD007938.
- 15) Hahn K, Arendt G, Braun JS, von Giesen HJ, Husstedt IW, Maschke M, Straube ME, Schielke E. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. J Neurol. 2004 Oct;251(10):1260-6.