

37e jaargang, 2018

nr
73

Nederlandstalig Tijdschrift

PIJN

bestrijding

Officiële uitgave van de Dutch Pain Society
i.s.m. de Belgische Pijnvereniging VAVP

Topicale magistrale analgetica voor neuropathische pijn

Prof. Dr. J.M. Keppel Hesselink,¹ Drs. D.J. Kopsky²

Samenvatting

Oude co-analgetica zoals amitriptyline, ketamine en fenytoïne zijn het waard om opnieuw geëvalueerd te worden in magistrale crèmes voor de behandeling van perifere neuropathische pijnen. Dat proces noemen we herpositionering. Door de verschillende werkingsmechanismen kunnen deze middelen van waarde worden bij de behandeling van uiteenlopende vormen van neuropathische pijnen. Er zijn aanwijzingen dat bij een aantal neuropathische pijnstoornissen, de pathogenese -althans voor een deel- in de huid gelokaliseerd is. Kleine lipofiele co-analgetica zijn daarom bij uitstek geschikt voor herpositionering binnen deze indicaties. Aangezien de meeste patiënten aangeven dat de pijnstillende werking inzet binnen 30 minuten na aanbrengen van een crème met een co-analgeticum, hebben we een placebogecontroleerde responstest ontwikkeld voor in de praktijk. We menen dat op deze wijze een geïndividualiseerde pijnbehandeling mogelijk wordt, omdat patiënten zelf aan kunnen geven bij welke crème ze het meeste baat hebben.

Abstract

Old co-analgesics such as amitriptyline, ketamine and phenytoin are worth of being re-evaluated in compounded creams for the treatment of peripheral neuropathic pain. We call that process repositioning or repurposing. Due to the different mechanisms of action, these agents can become valuable in the treatment of various forms of peripheral neuropathic pain. There are indications that in a number of these neuropathic pain disorders, the pathogenesis is localized in the epidermis. Small lipophilic co-analgesics such as phenytoin are therefore ideally suited for repositioning in these indications as compounded creams. Since most patients indicate that the analgesic effect of such compounded topical formulation is noticeable within 30 minutes after application, we have developed a placebo-controlled response test for use in practice. We believe that an individualized pain treatment becomes possible in this way, because patients can indicate within 30 minutes which cream they benefit most.

Probleemstelling

Er is een kernprobleem bij de behandeling van perifere neuropathische pijnen, pijnen bij diabetische neuropathie (PDN), chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP), chemotherapie geïnduceerde perifere neuropathie (CIPN), postherpetische neuralgie (PHN) en dunne vezel neuropathie (DVN). Het kernprobleem is, dat we niet precies weten welke pathogenese bij welke aandoening een relevante rol speelt. Pijnen bij al deze varianten worden in het algemeen op dezelfde wijze behandeld met gabapentine, pregabaline, amitriptyline, duloxetine of pleisters op basis van lidocaïne en capsaiïne. Elke aandoening zal echter zijn eigen pathogenese hebben. Zelfs binnen één categorie, bijvoorbeeld PHN, worden op basis van verschillende pathogenesen inmiddels al drie sub-varianten onderscheiden.¹ Dat betekent in de praktijk een ex juvantibus behandeling: we proberen eerst het ene en dan het andere co-analgeticum, zonder veel

inzicht in wat we nu precies doen en waarom. Een andere invalshoek om tot een betere farmacotherapeutische benadering te komen, is door de verschillen in de symptomatologie in de overwegingen te betrekken; binnen de diabetische pijnlijke neuropathie kennen we bijvoorbeeld inmiddels verschillende vormen. De mogelijkheid om tot een geïndividualiseerde behandeling te komen, waarbij pathogenese en werkingsmechanismen van het analgeticum op elkaar aangepast zijn, is immers nog toekomstmuziek.

Er zijn nog andere daarmee samenhangende redenen waarom we er niet in slagen met onze geneesmiddelen neuropathische pijn effectiever te behandelen. Tijdens de eerste ontwikkelingsfase van een geneesmiddel kiest men in het algemeen voor hoog selectieve moleculen, gericht op speciale doelen ('targets'), zoals het NaV1.7-kanaal. Zulke selectieve stoffen worden geacht pijn te bestrijden als gevolg van pathologie van het NaV1.7-kanaal, zoals dat voorkomt bij een zeldzame erfelijke vorm van erythromelalgia.² Die benadering heeft zijn beperkingen. Terwijl een moderne selectieve ligand van het natrium kanaal, fentanyl, werkzaam leek bij deze beperkte indicatie, bleek in een grotere studie de werkzaamheid bij PHN afwezig te zijn.³ Daaruit blijkt, dat er een grote behoefte bestaat om juiste, op de pathogenese toegesneden, middelen te vinden. Dit vooralsnog onoplosbare probleem vertaalt zich in het feit dat meer dan 50% van alle neuropathische pijnpatiënten niet of maar zeer matig reageert op medicamenteuze behandeling. Dit zou kunnen veranderen als we meer inzicht krijgen in de pathogeneses van neuropathische pijnen bij verschillende groepen patiënten. Dan zouden we namelijk een analgeticum kunnen kiezen waarvan het werkingsmechanisme hierop is toegesneden. Patiënten die lijden aan neuropathische pijn bij DVN of trigeminusneuralgie zouden bijvoorbeeld vrij verschillende pathogenetische netwerken kunnen hebben, zowel centraal, perifeer, als in de verschillende compartimenten van de huid. Crèmes die co-analgetica bevatten, kunnen van groot belang zijn voor de ontwikkeling van dit nieuwe hoofdstuk: geïndividualiseerde therapie bij neuropathische pijn.^{4,5} We menen dat deze benadering zelfs als 'proof of principle' kan functioneren voor de stelling dat het zinvol is om naar een betere 'fit' tussen pathogenese en therapie te zoeken.

De huid als doelwitorgaan

Het doel van het opbrengen van topische analgetische formuleringen is pijnstilling, of via de huid zelf, of transdermaal via klinisch werkzame plasmaspiegels. Wij werken met formuleringen die uitsluitend erop gericht zijn om de concentratie van de co-analgetica in de huid hoog genoeg te maken om zo de doelcellen te bereiken. In het epider-

1. Arts-farmacoloog, medisch bioloog, Instituut voor Neuropathische Pijn, Bosch en Duin

2. Arts, Instituut voor Neuropathische Pijn, Soest

male weefselcompartiment zijn dat er drie, weefsels die elkaar kunnen beïnvloeden en die een sleutelrol spelen bij het tot stand komen van perifere neuropathische pijn: de nociceptoren, de keratinocyten en de immuuncompetente cellen.⁶ Deze drie weefsels zijn alle in staat om pro-inflammatoire en ontstekingsremmende verbindingen te produceren. De interactie ('cross-talk') tussen de cellen definieert de mate van impulsvorming van de nociceptoren in de huid. De nociceptoren zijn de aanjagers van de perifere sensitiviteit. Keratinocyten kunnen bijvoorbeeld pijn-inducerende moleculen adenosinetriphosfaat (ATP) en calcitonin gene-related peptide (CGRP) produceren, tengevolge van de activering van spanningsafhankelijke natriumkanalen op deze keratinocyten. De afgifte van ATP door de keratinocyten kan vervolgens purinerge receptoren activeren van de epidermale zenuwuiteinden. In een recente Cochrane-review wordt dit mechanisme geïllustreerd aan de hand van topicaal aangebrachte lidocaïne. Deze niet-selectieve natriumkanalblokker heeft effecten op keratinocyten en op immuuncompetente cellen, alsmede op bepaalde in de opperhuid (epidermis) gelegen receptoren, de transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1) en transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1 (TRPA1), die alle kunnen bijdragen aan het analgetisch effect.⁷

Herpositionering van co-analgetica

Co-analgetica zijn over het algemeen oude middelen, die jaren geleden werden geregistreerd voor diverse aan het centrale zenuwstelsel-gerelateerde indicaties, zoals epilepsie en depressie. In de loop van de tijd is gebleken dat bijvoorbeeld een antidepressivum als amitriptyline ook goed ingezet kan worden voor een off-labelindicatie zoals neuropathische pijn. Amitriptyline is echter niet voor deze indicatie geregistreerd. Een ander voorbeeld is ketamine, dat geregistreerd werd als een anestheticum en vervolgens geherpositioneerd werd als een topicaal analgeticum voor neuropathische pijn.⁸

Een aantal co-analgetica zijn als topische formuleringen onderzocht, maar meestal met slechts matige resultaten qua werkzaamheid. Dat komt onder andere omdat de onderzochte concentraties te laag waren, rond de minimaal effectieve dosis.⁹

Samen met een apotheker zijn we in 2010 begonnen met de ontwikkeling en de evaluatie van een aantal magistrale crèmes die gebaseerd zijn op onder andere ketamine, amitriptyline, clonidine, baclofen, gabapentine en fenytoïne. Daarbij kozen we bewust voor hogere concentraties, bijvoorbeeld amitriptyline 5% tot 10%, ketamine 10% en fenytoïne 5% tot 20%.¹⁰ Hoewel we geen systematisch onderzoek gedaan hebben, blijkt uit onze datapool van enkele honderden patiënten, dat de respons op hogere concentraties in het algemeen beter is dan op lagere concentraties. In dit veld zijn overigens nooit formele dosis-respons-studies gedaan.

Er zijn inmiddels enkele honderden artsen en pijnspecialisten die deze crèmes voorschrijven. Op enkele uitzonderingen na vergoeden ziektekostenverzekeraars deze pijnstillende crèmes. Het bijzondere van deze behandeling is dat veel patiënten aangeven dat de pijnstilling al waar valt te nemen binnen 15 tot 30 minuten na het opbrengen van de crème. Dit maakt een snelle evaluatie van een potentiële responder in de praktijk mogelijk. We menen dat een deel van de pathogenese bij die responders in de huid gelokaliseerd zal zijn (nociceptor-keratinocyt-

immuuncompetente cel), en dat het werkingsmechanisme van het analgeticum daarop aangrijpt. Als voorbeeld: we hebben de laatste jaren een crème ontwikkeld op basis van 10% fenytoïne. Fenytoïne is een niet-selectieve natriumkanal blokkerende stof. Natriumkanalen zijn aanwezig op alle drie in de huid gelegen targets; fenytoïne remt de instroom van het natrium van die cellen en heeft op die wijze een analgetische werking. Fenytoïne plasma bepalingen bij patiënten steunen een dergelijk intradermaal werkingsmechanisme: bij alle 16 patiënten bij wie we fenytoïne plasma concentraties hebben laten meten, waren de fenytoïne concentraties beneden de limiet van detectie.

Om responders objectief te identificeren, hebben we een placebogecontroleerde enkel-blinde respons test ontwikkeld voor in de praktijk.

Een placebo test in de praktijk

De eerste reactie van artsen op het voorstel om een placebo in de praktijk te gebruiken is dat dit alleen kan in het kader van klinisch geneesmiddelenonderzoek, waarbij een medisch ethische commissie toestemming heeft gegeven. Er bestaat echter in de medisch-ethische literatuur consensus dat het geoorloofd is om een placebo in de praktijk te gebruiken, mits de patiënt goed voorgelicht is, en er dus geen enkele sprake is van misleiding.¹¹ Op basis van die consensus zijn we begonnen met de ontwikkeling en uitvoering van een enkelblinde placebo-gecontroleerde responstest. Deze test blijkt mogelijk te zijn, omdat a. de meeste patiënten met perifere neuropathische pijnen symmetrische pijnen aan de voeten en/of onderbenen hebben en b. de pijnvermindering meestal binnen 10 tot 30 minuten duidelijk merkbaar is. Een responder definiëren we als de patiënt minimaal een pijnreductie heeft van 2 punten op de NRS en er een verschil van 1 punt is tussen de plaatsen waar de actieve crème en placebo crème is aangebracht.

In het voorbeeld gaat het om een patiënt met een pijnlijke neuropathische aandoening, waarbij aan de pijn de voorafgaande week gemiddeld een pijnscore van 6 op de NRS gegeven werd. De pijn is aan beide voeten vergelijkbaar. Bij de test smeert de patiënt bijvoorbeeld eerst placebo-crème op de linkervoet en vervolgens fenytoïne 10% crème op de rechtervoet. Maximaal 30 minuten na applicatie (patiënt kan in de wachtkamer plaatsnemen), noemen we de patiënt een responder als in dit geval de pijn rechts na 30 minuten een pijnscore van 5 heeft, en links van 3, gerelateerd aan de NRS van 6 voor behandeling, wordt een recept fenytoïne 10% crème uitgeschreven (zie Figuur 1). Mocht de patiënt geen responder zijn, dan kiezen we meestal voor een recept op basis van baclofen of ketamine (vanwege een totaal ander werkingsmechanisme).

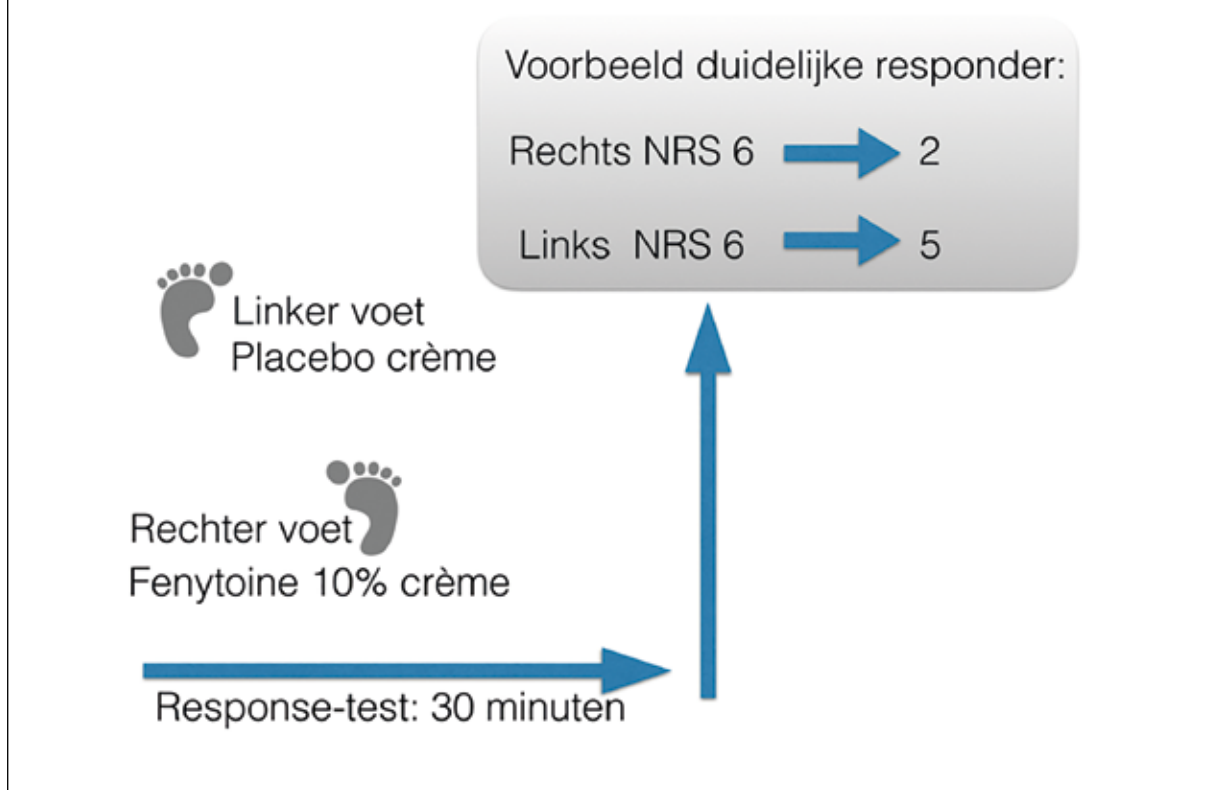
We menen dat deze benadering eraan kan bijdragen als een ingang om meer inzicht te krijgen in de relatie tussen het analgeticum en pathogenese bij perifere neuropathische stoornissen met pijn, zoals we recent met collega Notermans van het UMCU uitwerkten aan de hand van pijn bij dunne vezel neuropathie.¹²

Conclusie

Crèmes die co-analgetica bevatten kunnen zinvol zijn bij de geïndividualiseerde behandeling van perifere neuropathische pijnen. Doordat er een keuze bestaat tussen verschillende co-analgetica met verschillende werkings-

Figuur 1

Voorbeeld van een response test in de kliniek: een patiënt met een symmetrische perifere pijnlijke neuropathie, bilaterale NRS pijn-score 6, smeert op beide voeten crème. De pijn aan de rechtervoet wordt door de patiënt na 30 minuten als een 5 beoordeeld, de pijn aan de linkervoet wordt als 3 beoordeeld. Deze patiënt classificeren we als een responder, en een recept voor fenytoïne 10% crème wordt meegegeven.



mechanismen, kan gezocht worden naar de meest optimale behandeling, waarbij een eenvoudige enkelblinde placebogecontroleerde respons test ingezet kan worden. De meeste patiënten geven binnen 30 minuten na het opbrengen van een gepaste crème aan, dat ze een klinisch relevante pijnreductie ervaren.

Belangenverstrengeling

De auteurs hebben octrooiaanvragen gedeponerd met betrekking tot de topicale behandeling van neuropathische pijn met fenytoïne.

Wat is al bekend:

- Topicale pijnstillende formuleringen kunnen ingezet worden bij de behandeling van perifere neuropathische pijnen.
- Herpositionering van bekende farmaca in nieuwe indicaties, zoals perifere neuropathische pijn, kunnen leiden tot nieuwe behandelingsmogelijkheden.
- Ketamine, baclofen, clonidine en fenytoïne zijn co-analgetica die bij orale of parenterale toediening veelal veel bijwerkingen hebben die leiden tot staken van de behandeling.
- De pathogenese van het merendeel van de momenteel als entiteit omschreven perifere neuropathische pijnsyndromen is heterogeen.

Wat voegt deze studie toe:

- Co-analgetica zoals amitriptyline, ketamine, baclofen en clonidine kunnen in topicale magistraal bereide formuleringen bij gelokaliseerde perifere neuropathische pijnen eenvoudig ingezet worden, in het algemeen zonder systemische bijwerkingen.
- Met name fenytoïne, als breed werkzame natriumkanaalblokkerende stof, is geschikt om ingezet te worden als magistraal bereide crème in een concentratie tussen 5-20%.
- Na toepassing van fenytoïne 10% crème bij patiënten met perifere neuropathische pijnen, liggen de bloedspiegels, gemeten via de gestandaardiseerde HPLC-methode, beneden de detectie grens.
- Een ex-juvantibus behandeling met co-analgetica in een magistraal bereide topicale formulering kan inzicht opleveren in de pathogenese van perifere neuropathische pijnsyndromen.
- Een eenvoudige enkel-blinde placebogecontroleerde respons test kan binnen 30 minuten uitsluitend geven of een patiënt voldoende pijnstilling ervaart van een magistraal bereide analgetisch werkzame crème.
- Door het inzetten van een dergelijke response test wordt een geïndividualiseerde behandeling van perifere neuropathische pijn mogelijk.

Correspondentieadres

J.M. Keppel Hesselink
Sporlaan 2a
3735 MV Bosch en Duin
E-mail: jan@neuropathie.nu
Tel.: 06-51700527

Literatuur

1. Peng WW, Guo XL, Jin QQ, Wei H, Xia XL et al. Biological mechanism of post-herpetic neuralgia: Evidence from multiple patho-psychophysiological measures. *Eur J Pain* 2017; 21:827-42.
2. Goldberg YP, Price N, Namdari R, Cohen CJ, Lamers MH, Winters C, et al. Treatment of Nav1.7-mediated pain in inherited erythromelalgia using a novel sodium channel blocker. *Pain*. 2012; 153:80-5.
3. Price N, Namdari R, Neville J, Proctor KJ, Kaber S, Vest J, et al. Safety and Efficacy of a Topical Sodium Channel Inhibitor (TV-45070) in Patients With Postherpetic Neuralgia (PHN). A Randomized, Controlled, Proof-of-Concept, Crossover Study, With a Subgroup Analysis of the Nav1.7 R1150W Genotype. *Clin J Pain*. 2017; 33:310-8.
4. Sawynok J. Topical analgesics for neuropathic pain: preclinical exploration, clinical validation, future development. *Eur J Pain*. 2014 Apr; 18(4):465-81.
5. Knezevic NN, Tverdohle T, Nikibin F, Knezevic I, Candido KD. Management of chronic neuropathic pain with single and compounded topical analgesics. *Pain management*. 2017; 7:537-58.
6. Keppel Hesselink JM, Kopsky DJ, AK Bhaskar. Skin matters! The role of keratinocytes in nociception: a rational argument for the development of topical analgesics. *J Pain Res*. 2017; 10:1-8.
7. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, Bell RF, Aldington D, Phillips T, Gaskell H, Moore RA. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 12; 5:CD008609.
8. Kopsky DJ, Keppel Hesselink JM, Bhaskar A, Hariton G, Romanenko V, Casale R. Analgesic effects of topical ketamine. *Minerva Anesthesiol*. 2015; 81:440-9.
9. Keppel Hesselink JM, Kopsky DJ, Stahl SM. Bottlenecks in the development of topical analgesics: molecule, formulation, dose finding, and phase III design. *J Pain Res*. 2017; 10:635-41.
10. Kopsky DJ, Keppel Hesselink JM. Topical phenytoin for the treatment of neuropathic pain. *J Pain Res*. 2017; 10:469-73.
11. Lichtenberg P, Heresco-Levy U, Nitzan U. The ethics of the placebo in clinical practice. *J Med Ethics*. 2004; 30:551-4.
12. Keppel Hesselink JM, Notermans NC. Topical phenytoin formulations for pain in small fiber neuropathy, a pathogenetic approach. *Gen Int Med Clin Innov*. 2018; 3:2-4.