

Neuropathische pijn behandelen met een hoog gedoseerde capsaiïne pleister?

Achtergrond

Een infectie met herpes zoster of HIV kan aanleiding geven tot perifere neuropathische pijn^{1,2}. Naast orale behandelingen zijn er ook topische analgetica, zoals lidocaïne, ketamine en capsaiïne beschikbaar. Het feit dat capsaiïne crème tot 4 maal per dag moet aangebracht worden, leidt vaak tot onvoldoende therapietrouw³. Met een pleister waarvan de concentratie capsaiïne 8% bedraagt zou de pijnstilling gedurende meerdere maanden kunnen aanhouden na eenmalige applicatie gedurende 30 minuten tot 1 uur^{4,5}.

Klinische vraag

Welke zijn de effecten op pijn en de ongewenste effecten van een hoog gedoseerde (8%) capsaiïne pleister in vergelijking met een lager gedoseerde (0,04%) bij patiënten met neuropathische pijn?

Samenvatting

Duiding

Jacques Devulder, multidisciplinair pijncentrum UZ Gent

Referentie

Mou J, Paillard F, Turnbull B. Qutenza (Capsaicin) 8% patch onset and effects of multiple treatments in neuropathic pain patients. *Clin J Pain* 2013 30:286-94.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Methodologie

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Qutenza Clinical Trials Database.

Geselecteerde studies

- 7 volledig uitgevoerde dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studies die een 8% capsaiïne pleister gedurende 3 maanden vergelijken met een 0,04% capsaiïne pleister bij patiënten met neuropathische pijn
- bij 3 van de 7 RCT's (n=389) is er een aanvullende open-label opvolging van patiënten met de 8% capsaiïne pleister.

Bestudeerde populatie

- 2 114 patiënten met neuropathische pijn als gevolg van herpes zoster (n=1 313; gemiddelde leeftijd 70,8 (SD 11,6) jaar; 47,1% mannen) of HIV (n=801; gemiddelde leeftijd 49 (SD 8,4) jaar; 89,6% mannen).

Uitkomstmeting

- verschil tussen beide groepen in aantal patiënten met 30% daling van de gemiddelde pijnintensiteit op de **NPRS** (numeric pain rating scale) tussen het begin van de studie en de tweede tot twaalfde week van de studie
- verschil tussen beide groepen in aantal patiënten waarbij de pijn verdween (gemiddelde NPRS ≤ 1 tussen de tweede en de twaalfde week van de studie)
- percentage patiënten met 30% pijnreductie en percentage patiënten waarbij de pijn verdween tussen de start van de studie en het einde van de open-label opvolging
- tijd tot 30% pijnreductie na het aanbrengen van de pleister
- tijd tussen 30% pijnreductie en terugkeren naar de pijnintensiteit van het begin van de studie
- aantal en tijd tussen behandelingen, maximale pijnintensiteit binnen de 24 u na elke behandeling
- veranderingen in sensibiliteit (afname of toename) van de pijnlijke zone, veranderingen in kenmerken van de neuropathische pijn.

Resultaten

- 552 (43%) patiënten in de 8% capsaiïne groep versus 258 (34%) in de controlegroep hadden 30% pijnreductie (RR 1,27; 95% BI van 1,13 tot

1,43); 44% versus 35% (RR 1,29; 95% BI van 1,10 tot 1,45) in de subgroep met herpes zoster en 41% versus 31% (RR 1,31; 95% BI van 1,06 tot 1,63) in de subgroep met HIV

- 9% versus 6% was pijnvrij na 12 weken (statistisch significant); 11% versus 6% in de subgroep met herpes zoster (statistisch significant) en 7% versus 6% in de subgroep met HIV (statistisch niet significant)
- 40,3% in de subgroep met herpes zoster en 35,8% in de subgroep met HIV had 30% pijnreductie en respectievelijk 9,2% en 9,8% was pijnvrij na een mediane follow-up van 336 dagen
- tijd tot het bereiken van 30% pijnreductie was korter voor 8% capsaiïne versus controle in de subgroep met herpes zoster en langer in de subgroep met HIV
- tijd tussen 30% pijnreductie en terugkeren naar de pijnintensiteit van het begin van de studie was $157 \pm 124,9$ dagen voor patiënten behandeld met 8% capsaiïne
- maximale pijnintensiteit binnen de 24 u na elke behandeling daalde gemiddeld met 25 en 26%
- de tussentijd tussen 2 behandelingen met een 8% capsaiïne pleister was mediaan 84 tot 88 dagen; bij 37% volstond 1 behandeling; 28,6% had nood aan 2 behandelingen; 26% aan 3; 11,6% aan 4 en 0,2% aan 5
- geen statistisch significante verschillen in afname/toename van gevoeligheid en in veranderingen van de kenmerken van neuropathische pijn tussen de groep met capsaiïne 8% en 0,04%.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat capsaiïne 8% effectief is bij een groot deel van de patiënten. Bij patiënten die positief reageren op capsaiïne 8% start de pijnstilling binnen luttele dagen na de behandeling en blijft ze ongeveer 5 maanden aanhouden.

Financiering van de studie Astellas Pharma Global Development (Nederland)

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse steunt niet op een systematische zoektocht in de wetenschappelijke literatuur. De onderzoekers beperken zich tot een specifieke, niet volledig transparante databank. Op één studie met slechts 38 patiënten na, komt het zoekresultaat echter wel overeen met een systematische review van de Cochrane Collaboration⁶. **Rapporteringsbias** is dus weinig waarschijnlijk. De methodologische kwaliteit van de studies werd door de onderzoekers niet beoordeeld. Het rapport van de Cochrane Collaboration besluit dat de kwaliteit van de geïncludeerde studies hoog is. Geen enkele studie beschreef evenwel de methode van randomisatie en concealment of allocation was niet duidelijk voor 1 op 4 studies. 75% beschreef wel correct hoe de blinding van de interventie verliep. De laag gedoseerde capsaiïne pleister mag men als een 'actieve' placebo-behandeling beschouwen waarbij de ongewenste lokale effecten (erythema, brandend gevoel, lokale pijn) van topisch capsaiïne geïmiteerd worden. Met een 'echte' placebopleister was blinding onmogelijk geweest. De auteurs kozen voor 30% daling van de pijnintensiteit als uitkomstmaat omdat alle geïncludeerde studies deze uitkomstmaat rapporteerden. Het is niet duidelijk in hoeverre deze pijnreductie relevant is. De Cochrane auteurs kozen daarentegen voor 50% pijnreductie als uitkomstmaat en vonden slechts 3 studies met deze uitkomstmaat. De verwerking en de rapportering van de resultaten verliep niet altijd transparant. Voor sommige vergelijkingen werd er geen statistische analyse uitgevoerd.

Interpretatie van de resultaten

Na 3 maanden gaf het eenmalig gebruik van een hoog gedoseerde capsaiïne pleister meer pijnstilling dan het eenmalig gebruik van een laag gedoseerde capsaiïne pleister. We moeten 9 patiënten behandelen met een hoog gedoseerde capsaiïne pleister in de plaats van

met een laag gedoseerde capsaiïne pleister om na 3 maanden bij 1 patiënt 30% extra daling in pijnintensiteit te bekomen. Deze NNT is vergelijkbaar met andere behandelingen voor neuropathische pijn, zoals oraal pregabaline⁷ en gabapentine⁸. Vergelijkend onderzoek is echter nodig om hierover een duidelijke uitspraak te kunnen doen.

Een meta-analyse van 3 studies met een aanvullende opvolgperiode toonde aan dat een 8% capsaiïne pleister ook op lange termijn werkzaam is. Voor meer dan 50% van de patiënten volstond 1 of 2 applicaties om op lange termijn voldoende pijnstilling te bekomen. Omwille van de open-label opvolging is een placebo-effect echter niet uitgesloten en kunnen we de natuurlijke evolutie van het pijnsyndroom niet inschatten. Het is mogelijk dat een laag gedoseerde pleister omwille van dit effect op langere termijn ook doeltreffend is. Alleen een gecontroleerde studie op lange termijn kan hierop een antwoord geven. Omwille van het open-label design kunnen we evenmin uitsluiten of de toenemende tolerantie na herbehandeling te wijten is aan selectiebias (patiënten die de pleister goed verdragen zullen waarschijnlijk langer in de studie blijven). In de evaluatie van neuropathische pijn worden slechts 2 ziektebeelden naar voor gebracht: pijn bij postherpetische en bij HIV-patiënten. De karakteristieken van de pijn worden onvoldoende beschreven: gaat het om hyperpathie, allodynie, anesthesie, scheuten, tintelingen, evoked pain versus non evoked pain?

De auteurs besteedden ook weinig aandacht aan de ongewenste effecten. Volgens het rapport van de Cochrane Collaboration⁶ waren er slechts 3 studies die lokale huidreacties op een kwaliteitsvolle manier rapporteerden. Zowel roodheid, pijn, papels, pruritis en oedeem kwamen meer voor in de hoog gedoseerde groep. Er was echter geen verschil in systemische ongewenste effecten en studie-uitval door ongewenste effecten. Uit een andere systematische review weten we dat laag gedoseerd gebruik van capsaiïne een NNH heeft van 2,5 (95% BI van 2,1 tot 3,1)⁹.

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat het aanbrengen van een hoog gedoseerde capsaiïne pleister (8%) op de pijnlijke huidzone bij patiënten met postherpetische en HIV-geassocieerde neuropathische pijn meer pijnstilling geeft dan een veel lager geconcentreerde capsaiïne pleister (0,04%) en gepaard gaat met een kleine toename in mineure ongewenste effecten (zoals huidirritatie). Of deze behandeling even doeltreffend is dan andere lokale en orale behandelingen moet evenwel verder onderzocht worden.

Voor de praktijk

Een hoog gedoseerde capsaiïne pleister maakt (nog) geen deel uit van het standaard behandelingsarsenaal voor neuropathische pijn. NICE-CKS vermeldt wel de behandeling met laag gedoseerde capsaiïne crème (3-4 maal per dag) voor personen met postherpetische pijn die geen orale behandeling wensen of kunnen gebruiken¹⁰. Deze aanbeveling steunt echter op weinig evidentie⁹. Zowel een laag gedoseerde als een hoog gedoseerde pleister zijn in België geregistreerd. De laag gedoseerde is vrij verkrijgbaar en kan tweemaal per dag aangebracht worden voor de behandeling van spierpijn. De hoog gedoseerde pleister is alleen te verkrijgen in het ziekenhuis en mag maximaal 60 minuten ter plaatse blijven (30 minuten op de voeten). Uit de hier besproken meta-analyse blijkt dat de eenmalige applicatie van deze hoog gedoseerde pleister beter is dan de eenmalige applicatie van een laag gedoseerde pleister. Of deze dure behandeling effectiever, veiliger en kosteneffectiever is dan andere orale en topische behandelingen voor neuropathische pijn moet verder onderzocht worden.

Referenties

1. Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT, et al. Population based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:310-6.
2. So YT, Holtzman DM, Abrams DI, Olney RK. Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome: prevalence and clinical features from a population based survey. *Arch Neurol* 1988;45:945-8.
3. Mason L, Moore RA, Derry S, et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004;328:991.
4. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, et al; NCX-4010 C116 Study Group. NCX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008;7:1106-12.
5. Simpson DM, Brown S, Tobias J; NCX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of HIV neuropathy. *Neurology* 2008;70:2305-13.
6. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 2.
7. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 3.
8. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 3.
9. Derry S, Moore RA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 9.
10. Neuropathic pain – drug treatment. NICE Clinical Knowledge Summaries, February 2014.

Productnamen

- capsaiïne pleister 4,8mg/216cm²: Hansamedic®
- capsaiïne pleister 179mg/280cm² (8%): Qutenza®