

Beoordelingsrapport lidocaïnepleister (Versatis[®]) bij de indicatie therapieresistente postherpetische neuralgie

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een beoordelingsrapport vastgesteld voor het geneesmiddel lidocaïne (dat als pleister onder de merknaam *Versatis*[®] in enkele landen beschikbaar is) bij de indicatie therapieresistente postherpetische neuralgie. Hierbij is zij tot de volgende conclusie gekomen.

Postherpetische neuralgie is een aandoening die meestal snel geneest. In een aantal gevallen blijft na verdwijning van de huidafwijkingen een ernstige en chronische pijn aanwezig die in een klein aantal gevallen niet of slechts in beperkte mate kan worden verlicht met de thans beschikbare geneesmiddelen en rationele apotheekbereidingen. Deze therapieresistente postherpetische neuralgie komt in Nederland naar schatting voor bij ongeveer 1200 patiënten; dit is bij meer dan 1 op de 150.000 inwoners van Nederland. Er zijn aanwijzingen dat de toepassing van lidocaïnepleister van nut kan zijn bij de behandeling van patiënten met therapieresistente postherpetische neuralgie. Er zijn echter weinig gegevens over de werkzaamheid en veiligheid op langere termijn beschikbaar. Aangezien therapieresistente postherpetische neuralgie vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners van Nederland luidt de eindconclusie dat lidocaïnepleister niet voor vergoeding in aanmerking komt.

Voor uitgebreide algemene informatie omtrent lidocaïne wordt verwezen naar de preparaatteksten zoals deze zijn opgenomen in het Farmacotherapeutisch Kompas (zie www.fk.cvz.nl). De onderhavige lidocaïnepleisters zijn in Nederland niet geregistreerd.

2. Vraagstelling

Een ziektekostenverzekeraar heeft het verzoek gekregen om lidocaïnepleister te verstrekken voor de indicatie therapieresistente postherpetische neuralgie. De betreffende ziektekostenverzekeraar heeft een vrijwillige adviesaanvraag ingediend bij het CVZ over de vergoeding van lidocaïnepleister bij de indicatie therapieresistente postherpetische neuralgie.

3. Regelgeving

Lidocaïnepleister is in Nederland niet geregistreerd. Hieromtrent is regelgeving van toepassing die is opgenomen in het Farmacotherapeutisch Kompas (editie 2008, blz. 1178). Het gaat hierbij om de volgende bepalingen betreffende de toepassing van niet geregistreerde geneesmiddelen:

“Deze ongeregistreerde geneesmiddelen vallen niet onder de verzekerde farmaceutische zorg tenzij de verzekerde lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150 000 inwoners en de toepassing van het geneesmiddel bij deze indicatie een rationele farmacotherapie betreft. (artikel 2.8 van het Besluit zorgverzekering).

De CFH adviseert de zorgverzekeraars op hun verzoek over de vraag of een ongeregistreerd geneesmiddel bij een bepaalde indicatie kan vallen onder de verzekerde farmaceutische zorg.”

“Rationele farmacotherapie is de behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid/effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en dat tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering en de patiënt.” (Farmacotherapeutisch Kompas 2008, blz. 13)

4. Toelichting

4.a. Toelichting indicatie

Na een eerste infectie met het varicella zoster virus (waterpokken) blijft het virus in latente vorm in de dorsale ganglia van zenuwen aanwezig. Indien deze infectie weer actief wordt ontstaat herpes zoster (gordelroos). Postherpetische neuralgie is een complicatie van herpes zoster met aanhoudende pijn, hyperesthesie en allodynie in het aangedane huidgebied. Deze symptomen zijn aanwezig tijdens de acute infectie maar kunnen soms ook nog nadat de acute infectie voorbij is langdurig aanwezig blijven. Meestal verdwijnen zij binnen een maand na de acute huidafwijkingen. Men schat dat ongeveer 10 procent van de patiënten met acute infectie met herpes zoster een postherpetische neuralgie krijgt die jarenlang aanhoudt.

Natuurlijk beloop

De meeste patiënten die een acute infectie van herpes zoster doormaken hebben een maand nadat de huidafwijkingen zijn verdwenen geen pijnklachten meer. Een minderheid (men schat 2% tot 10%) van de patiënten houdt echter na meer dan een maand na de acute infectie plaatselijk pijn, hyperesthesie en allodynie die ernstig en invaliderend kunnen zijn en de kwaliteit van leven in ernstige mate negatief beïnvloeden. Men spreekt in deze gevallen van postherpetische neuralgie.

Epidemiologie

Opstelten et al. (2002) schatten de jaarlijkse incidentie van acute infecties met herpes zoster op 340/100.000 inwoners van Nederland, dat wil zeggen ongeveer 54.400 gevallen per jaar. Van deze patiënten heeft na een maand – volgens de gangbare definitie - ongeveer 6,5% een postherpetische neuralgie (ongeveer 3500 gevallen per jaar) die bij ongeveer 2,1% van deze patiënten niet of nauwelijks wordt beïnvloed door behandeling en dus als therapieresistent moet worden beschouwd (ongeveer 1200 gevallen per jaar) (zie **Thyregod et al., 2007**). De incidentie van de therapieresistente vorm in Nederland bedraagt dus ongeveer meer dan 1 op 150.000.

Behandeling

De behandeling van postherpetische neuralgie levert in algemene zin weinig bevredigende resultaten: veel patiënten hebben onvoldoende baat bij de thans beschikbare geneesmiddelen.

Slechts enkele geneesmiddelen zijn in Nederland geregistreerd voor de behandeling van perifere neuropathische pijn, te weten gabapentine en pregabaline.

Naast deze twee stoffen worden o.a. antidepressiva toegepast, vooral amitriptyline en ook duloxetine dat is geregistreerd voor de indicatie diabetische perifere neuropathie. De al eerder genoemde anti-epileptica gabapentine en pregabaline worden toegepast evenals capsaïcinecrème, opioïden, lamotrigine, clonazepam en levodopa/carbidopa. Ook wordt Transcutaneous Electric Nerve Stimulation (TENS) wel gebruikt (zie **Attal et al., 2006**; **Biegstraaten et al., 2007**; **Richtlijn Polyneuropathie, 2005**).

4.b. Toelichting lidocaïnepleister

Lidocaïne is een lokaal anestheticum dat reeds jarenlang voor verschillende vormen van plaatselijke verdoving wordt toegepast. Het blokkeert natriumkanalen en wordt ook als antiarrhythmicum gebruikt.

Lidocaïnepleister 5% (Versatis®) is in het Verenigd Koninkrijk geregistreerd voor de behandeling van patiënten van 18 jaar en ouder die postherpetische neuralgie hebben (niet specifiek voor therapieresistente vormen van deze neuralgie). De pleister is 10 x 14 cm en bevat 700 mg lidocaïne in een waterige plakkende basis. De pleisters dienen aangebracht te worden op droge, onbeschadigde en niet-ontstoken huid (derhalve nadat de huidafwijkingen van herpes zoster zijn verdwenen). Niet meer dan drie pleisters kunnen worden aangebracht op het pijnlijke gebied van de huid gedurende ten hoogste 12 uren per etmaal.

4.b.1. Geregistreerde indicaties

Lidocaïnepleister (Versatis®) is in Nederland niet geregistreerd (wel in het Verenigd Koninkrijk en mogelijk ook in enkele andere landen).

5. Uitgangspunten beoordeling

De toepassing van lidocainepleister bij therapieresistente postherpetische neuralgie betreft dus een niet-geregistreerde indicatie.

Er zijn daarom de volgende drie vragen aan de orde:

- Hoeveel patiënten met postherpetische neuralgie hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met lidocainepleister (Versatis®) is aangewezen?
- Is de werkzaamheid van lidocainepleister (Versatis®) bij de indicatie therapieresistente postherpetische neuralgie voldoende wetenschappelijk onderbouwd?
- Is behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheek bereiding mogelijk?

In het onderstaande komen deze vragen achtereenvolgens aan de orde.

5.a. Hoeveel patiënten met postherpetische neuralgie hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met lidocainepleister is aangewezen?

Volgens de berekening vermeld onder 4.a hebben per jaar ongeveer 1200 patiënten een therapieresistente postherpetische neuralgie. Een incidentie van 1:150.000 betekent ongeveer 107 patiënten per jaar.

Conclusie:

Het aantal patiënten is meer dan 1:150.000.

5.b. Is de werkzaamheid van lidocainepleister (Versatis®) bij de indicatie therapieresistente postherpetische neuralgie voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 22 oktober 2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'lidocaine', 'patch', 'Versatis', 'postherpetic neuralgia' 'therapy resistant' en 'refractory'. De klinische onderzoeken worden hieronder kort samengevat.

De werkzaamheid van lidocainepleisters bij de behandeling van neuropathische pijn is in verschillende placebogecontroleerde onderzoeken aangetoond (Biegstraaten et al., 2007). De vraag is in hoeverre de onderzochte populaties voldeden aan de indicatie 'therapieresistente postherpetische neuralgie'.

Klinisch onderzoek

Meier et al. (2003) verrichtten een prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd gekruist onderzoek bij 58 patiënten (lidocaine 28, placebo 30) met 'chronic painful peripheral focal neuropathic pain syndromes' naar de analgetische werkzaamheid van een lidocainepleister (5%; vergelijkbaar met Versatis®). De lidocaine- en placebopleisters werden tweemaal een week gebruikt met een wash-outperiode ertussen waarin de pijn weer tot de uitgangswaarde moest terugkeren. De belangrijkste uitkomstmaat was de Visual Analogue Scale voor de pijn, daarnaast werd de McGill Pain Questionnaire gebruikt. Achttien patiënten stakten voortijdig om verschillende redenen hun deelname aan het onderzoek (lidocaine 8, placebo 10). Veertig patiënten voltooiden het onderzoek en hun gegevens konden worden geanalyseerd; van deze patiënten hadden 22 een postherpetische neuralgie. Dertig patiënten gebruikten andere geneesmiddelen ter behandeling van de neuropathische pijn met onvoldoende resultaat. Uit de VAS scores bleek dat het gebruik van de lidocainepleisters een grotere analgetische werkzaamheid ($p < 0,05$) bezat dan dat van placebopleisters. Belangrijke bijwerkingen werden niet waargenomen; de meest gemelde bijwerking was een lichte irritatie van de huid die in beide groepen even vaak optrad.

Hoewel de resultaten niet per diagnostische groep zijn vermeld, lijkt het redelijk te concluderen dat het in dit onderzoek grotendeels ging om patiënten met therapieresistente postherpetische neuralgie bij wie de lidocainepleister meer werkzaam bleek te zijn dan de placebopleister.

Rowbotham et al. (1995) onderzochten de analgetische werkzaamheid van lidocainepleister 5% in een dubbelblind, gerandomiseerd en placebogecontroleerd onderzoek bij 50 patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 73 jaar. Zij hadden

postherpetische neuralgie gedurende gemiddeld ongeveer 30 maanden; 16 hadden herpes zoster gehad aan het hoofd, 23 aan de romp. Beschikbare medicatie leidde niet tot bevredigende pijnstilling. De patiënten namen deel aan drie proeven: toepassing van de pleister (lidocaïne of placebo) op het pijnlijke gebied van de huid en het contralaterale niet-pijnlijke deel van de huid, herhaling van deze toepassing met lidocaïnepleister op de plaats waar eerder placebopleister was gebruikt (en vice versa) en tot slot toepassing van placebopleister op beide plaatsen. Elke proef duurde 8 uur en de periode tussen de proeven was steeds een week. De intensiteit van de pijn werd vastgesteld met een Visual Analogue Scale. Uit de resultaten bleek dat de lidocaïnepleister statistisch significant betere pijnstilling gaf dan de placebopleister. De belangrijkste bijwerking was een lichte irritatie van de huid op de plaats waar de pleisters waren aangebracht. Er deden zich geen systemische bijwerkingen voor. In dit onderzoek ging het om patiënten met therapieresistente postherpetische neuralgie die meer baat hadden bij lidocaïnepleister dan placebopleister.

Rowbotham et al. (1996) verrichtten een dubbelblind, gerandomiseerd en placebogecontroleerd onderzoek naar de analgetische werkzaamheid van lidocaïnepleister bij 35 patiënten (gemiddelde leeftijd 75 jaar) met postherpetische neuralgie gedurende gemiddeld 48 maanden. Elke patiënt nam deel aan vier proeven van elk 12 uur met daartussen steeds tenminste 72 uur. Bij twee proeven werden lidocaïnepleisters toegepast, bij één placebopleister en bij één werd geen pleister toegepast en alleen de pijn gemeten (met een VAS). De patiënten mochten geen *plaatselijke* middelen voor pijnstilling gebruiken vanaf twee weken voor het begin van het onderzoek maar wel hun andere pijnstillende middelen. De gemiddelde VAS scores voor toepassing van de pleisters waren 47 tot 49 mm en de gemiddelde afname van deze score was 10,2 mm bij gebruik van lidocaïnepleister; deze afname was statistisch significant groter en duurde ook langer dan die bij gebruik van de placebopleister (die meer effect had dan 'geen pleister'). De verlichting van de pijn was bij de meeste patiënten gedeeltelijk. Belangrijke bijwerkingen deden zich niet voor. Op grond van de gegevens uit deze publicatie kan men concluderen dat de groep patiënten bij wie dit onderzoek werd verricht therapieresistente postherpetische neuralgie had en dat lidocaïnepleister meer verlichting van de pijn teweegbracht dan placebopleister.

Overige literatuur

Khaliq et al. (2007) verrichtten een systematisch literatuuronderzoek naar de waarde van plaatselijke toediening van lidocaïne bij de behandeling van postherpetische neuralgie (*niet* therapieresistente postherpetische neuralgie) en komen tot de conclusie dat er onvoldoende bewijs van werkzaamheid is om plaatselijke toediening van lidocaïne aan te bevelen *als eerste keuze* voor de behandeling van postherpetische neuralgie met allodynie. Er is meer onderzoek nodig om de waarde ervan vast te stellen ten opzichte van andere geneesmiddelen zoals anti-epileptica en antidepressiva.

Conclusie:

Er zijn belangrijke aanwijzingen dat de toepassing van lidocaïnepleister van nut kan zijn bij de behandeling van patiënten met therapieresistente postherpetische neuralgie. Er zijn echter weinig gegevens over de werkzaamheid en veiligheid op langere termijn beschikbaar en eveneens ontbreken gegevens over de werkzaamheid ten opzichte van ander behandel mogelijkheden zoals o.a. anti-epileptica, antidepressiva en capsaïcinecrème.

5.c. Is behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding mogelijk?

In Nederland zijn verschillende geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van neuropathische pijn.

Duloxetine is geregistreerd voor de behandeling van diabetische perifere neuropathie. Gabapentine is geregistreerd voor de behandeling van diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie.

Pregabaline is geregistreerd voor de behandeling van perifere en centrale neuropathische pijn.

De onderhavige indicatie voor de lidocaïnepleister is 'therapieresistente postherpetische neuralgie'; hieruit volgt dat voor de behandeling van deze aandoening de meest gangbare en geregistreerde geneesmiddelen al zijn toegepast met onvoldoende resultaat.

Capsaïcinecrème is in Nederland beschikbaar als capsaïcine 0,075% FNA crème. Ook hier geldt dat deze crème in het algemeen al is toegepast zonder dat voldoende verlichting van de pijnklachten is verkregen.

Hoewel lidocaïne ook beschikbaar is in de vorm van Lidocaïne (Orale) Gel FNA (20 mg/mL [2%]) en Emla crème (lidocaïne/prilocaïne 2,5%/2,5%) en Emla pleister (lidocaïne/prilocaïne 25 mg/25 mg per pleister) zijn geen gegevens bekend over de toepassing van deze lidocaïnepreparaten bij (therapieresistente) postherpetische neuralgie.

Conclusie:

In beginsel is behandeling van postherpetische neuralgie mogelijk met enkele voor deze aandoening geregistreerde geneesmiddelen en ook met een rationele apotheekbereiding. Voor de onderhavige indicatie 'therapieresistente postherpetische neuralgie' zijn deze middelen doorgaans reeds toegepast met onvoldoende therapeutisch resultaat.

De conclusie luidt daarom dat behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding niet mogelijk is.

6. Eindconclusie

Postherpetische neuralgie is een aandoening die meestal snel geneest. In een aantal gevallen blijft na verdwijning van de huidafwijkingen een ernstige en chronische pijn aanwezig die in een klein aantal gevallen niet of slechts in beperkte mate kan worden verlicht met de thans beschikbare geneesmiddelen en rationele apotheekbereidingen. Deze therapieresistente postherpetische neuralgie komt in Nederland naar schatting voor bij ongeveer 1200 patiënten; dit is bij meer dan 1 op de 150.000 inwoners van Nederland. Er zijn aanwijzingen dat de toepassing van lidocaïnepleister van nut kan zijn bij de behandeling van patiënten met therapieresistente postherpetische neuralgie. Er zijn echter weinig gegevens over de werkzaamheid en veiligheid op langere termijn beschikbaar. Aangezien therapieresistente postherpetische neuralgie vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners van Nederland luidt de eindconclusie dat lidocaïnepleister niet voor vergoeding in aanmerking komt.

7. Literatuur

Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006;13:1153-1169.

Biegstraaten M, van Leersum RL, van Schaik IN. Medicamenteuze behandeling van perifere neuropathische pijn. Gebu 2007;41:83-92.

Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. Pain 1999;80:533-538.

Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJ, Stalman WA, van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk factors using a general practice research database. Fam Pract 2002;19:471-475.

Richtlijn Neuropathie. Nederlandse Vereniging voor Neurologie; Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie. Alphen aan den Rijn: van Zuiden Communications, 2005.

Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Ann Neurol* 1995;37:246-253.

Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Gaier BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment for post-herpetic neuralgia. *Pain* 1996;65:39-44.

Thyregod HG, Rowbotham MC, Peters M, Possehn J, Berro M, Petersen KL. Natural history of pain following herpes zoster. *Pain* 2007;128:148-156.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 15 december 2008.