



Kruidnagelolie 0,5% voor de behandeling van trigeminale neuropathie, een multicenter double-blind vehicle-controlled cross-over studie

Bachelorproef

Gilles Bossuyt

Bachelor in de geneeskunde, 3^{de} fase

1. Samenvatting

Gedroogde bloemknoppen van de *Syzygium aromaticum* boom, beter gekend als kruidnagels, kennen een rijke geschiedenis als specerij. Vooral de etherische olie die eruit geëxtraheerd kan worden is reeds vele eeuwen gekend omwille van zijn antiseptische, anti-inflammatoire en analgetische eigenschappen. Eugenol (*2-methoxy-4-(2-propenyl)fenol*) is de belangrijkste component van kruidnagelolie (tot 90%) en wordt actueel gebruikt als zinkoxide-eugenol in de tandheelkunde om acute pijn te verlichten. Inhibitie van potentiaalafhankelijke Na⁺ en Ca²⁺ kanalen en desensitisatie van TRPV1 en TRPA1 nociceptoren door eugenol in trigeminale ganglion neuronen bieden een mogelijke verklaring voor de analgetische werking van kruidnagelolie. Studies op knaagdieren wezen uit dat eugenol zowel systemisch als lokaal werkzaam kan zijn tegen acute en chronische pijn. Vooral voor chronische pijn levert het molecuule veelbelovende resultaten, zoals een duidelijke verbetering van de typische thermale hyperalgesie en mechanische allodynie. Deze eigenschappen maken van kruidnagelolie een potentiële kandidaat voor de behandeling van trigeminale neuropathie (TN), een chronische, continue orofaciale pijn met paroxysmale aanvallen. TN heeft een grote impact op de levenskwaliteit en systemische medicatie zoals antidepressiva en anticonvulsiva brengen nog vaak onvoldoende pijnverlichting of onverdraagbare nevenwerkingen. Topische analgetica zoals capsaïcine en lidocaïne kunnen echter goede (additionele) pijnverlichting geven en hebben beperkte nevenwerkingen (vooral huidirritatie). Ze vertonen bovendien belangrijke overeenkomsten met eugenol. Deze fase 2 cross-over studie bij TN patiënten ($n = 40$) wil de effectiviteit en de veiligheid van kruidnagelolie 0,5% gel testen als nieuw topisch analgeticum. Deze studie onderzoekt kruidnagelolie als add-on therapie gedurende 8 weken en beoogt een significant verschil in de verandering van de 11-punt *numeric pain rating scale* bij de actieve behandeling ten opzichte van de controlebehandeling. De etherische olie werd al eerder op mensen getest als topicum voor andere indicaties en bleek daarbij veilig en effectief.

2. Introductie en probleemstelling

Inleiding

Kruidnagels zijn gedroogde bloemknoppen afkomstig van de plant *Syzygium aromaticum*, een groenblijvende boom van de *Myrtaceae* familie afkomstig van de Molukken eilanden, Indonesië. Reeds voor de eerste eeuw n.Chr. werden kruidnagels verspreid naar het Midden-Oosten en Europa en vanaf de Romeinse tijd werden ze verhandeld als luxeproduct. Kruidnagels worden reeds lange tijd gebruikt als specerijen, maar ook de etherische olie die men er uit kan extraheren wordt gebruikt als smaak- en geurstof. De etherische olie kent historisch gezien ook medische toepassingen: het werd analgetische, antiseptische en anti-inflammatoire eigenschappen toegeschreven en daardoor gebruikt tegen onder andere tandpijn, gewrichtspijnen, infecties, dyspepsie, braken en diarree.^{2,3} Kruidnagelolie wordt tegenwoordig ook aangewend als anestheticum bij bepaalde vissoorten. De olie bestaat voornamelijk uit de aromatische substantie eugenol (tot 90%), maar bevat ook β -caryofylleen, eugenol-acetaat en acetylsalicylzuur. Eugenol (en aldus kruidnagelolie) heeft bewezen analgetische, anaesthetische, anti-inflammatoire, antiseptische, antioxidant, antitrombotische en anticarcinogene effecten.³⁻⁵ Actueel wordt zinkoxide-eugenol gebruikt in de tandheelkunde (bv. in tandcement) om de acute pijn te verlichten.⁶

Eugenol behoort tot de klasse van de fenylpropanoïden, heeft als brutoformule $C_{10}H_{12}O_2$ en wordt 2-methoxy-4-(2-propenyl)fenol genoemd volgens de IUPAC-standaard. Het molecuule is erg lipofiel en heeft een moleculair gewicht van 164,2 g/mol.⁷ Farmacokinetische studies met eugenol bij ratten toonden goede orale absorptie, mogelijke enterohepatische recirculatie, metabolisatie tot glucuronide en sulfaat conjugaten en een plasmahalfwaardetijd van 14 tot 18 uur aan.⁸ Deze bevindingen komen overeen met de farmacokinetische eigenschappen van eugenol bij de mens (cf. infra).

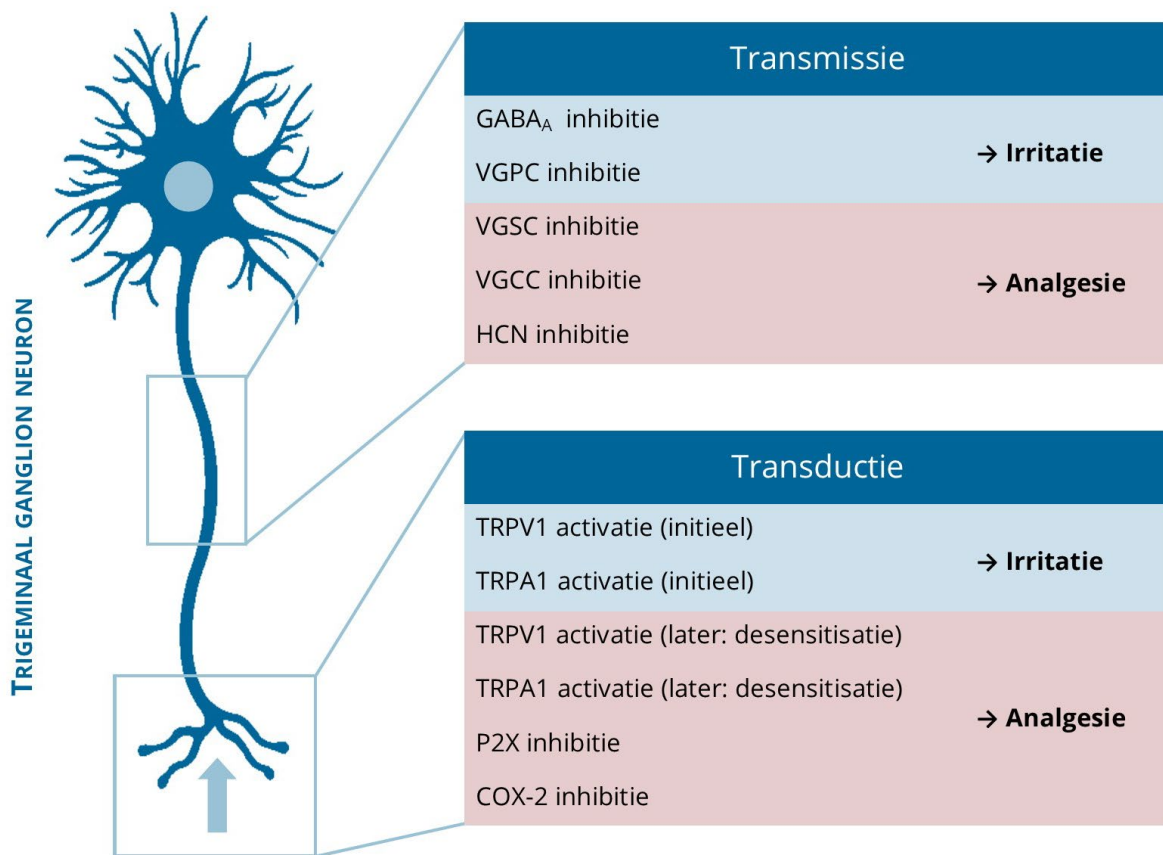
Werkingsmechanismen

Voor de analgetische werking van eugenol staan in de literatuur reeds verschillende targets beschreven, zowel in het proces van transductie (een schadelijke stimulus omzetten naar een actiepotentiaal) als transmissie (de geleiding van actiepotentialen van perifeer naar centraal).

Eugenol is een zwakke agonist van de vanilloïd receptor 1 (TRPV1), een belangrijke thermale nociceptor die permeabel wordt voor Ca^{2+} bij activatie. Capsaïcine is ook een TRPV1 agonist en deelt moleculair gezien een vanillylgroep met eugenol. Capsaïcine heeft een analgetische werking door onder andere desensitisatie van TRPV1 (na initiële activatie), dus wellicht kan ook eugenol dit effect veroorzaken.^{9,10} Eugenol inhibeert (indirect) op een TRPV1-onafhankelijke wijze ook P2X, een ATP-gevoelige receptor die tot expressie komt in TG neuronen en belangrijk is voor pijntransductie.¹¹ Naast targets zoals TRPV1 en P2X, zou eugenol de transductie in TG neuronen eveneens tegenwerken via transiënt potential receptor ankyrin 1 (TRPA1), een nociceptor gevoelig voor koude stimuli. Eugenol activeert TRPA1, maar zou daarna zorgen voor desensitisatie met een antinociceptief effect tot gevolg, analoog aan capsaïcine activatie van TRPV1.¹⁰

C. Park et al. beschrijven dat eugenol potentiaalafhankelijke Na^+ kanalen (VGSC) blokkeert onafhankelijk van TRPV1, die essentieel zijn voor de transmissie in nociceptieve trigeminale ganglion (TG) neuronen. Ook potentiaalafhankelijke Ca^{2+} kanalen (VGCC) in TG neuronen, belangrijk voor neurotransmittervrijzetting, worden geïnhibeerd. Hierdoor registreerde men een dosisdependente vermindering van thermale hyperalgesie (een verhoogde gevoeligheid voor een pijnstimulus) in de orofaciale regio.^{6,12} K. Yeon et al. ontdekten dat eugenol cAMP-gevoelige hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) kanalen blokkeert in TG neuronen en zo de geïnduceerde mechanische allodynie (pijnsensatie bij een niet-pijnlijke stimulus) bij ratten ongedaan maakte. HCN kanalen zijn niet-selectieve kationkanalen. Ze hebben een belangrijke rol bij neuropathische pijn via initiatie en onderhoud van spontane actiepotentialen, waardoor eugenol hiervoor een mogelijke therapie biedt.¹³ Na^+ -kanaal inhibitie enerzijds en activatie van TRPV1 en TRPA1 met daaropvolgende desensitisatie anderzijds, is erg gelijkaardig aan het werkingsmechanisme van lokale anesthetica zoals lidocaïne.¹⁴⁻¹⁶ Eugenol werkt ook anti-inflammatoir door inhibitie van cyclo-oxygenase-2 en lipoxygenase waardoor de productie van bv. prostaglandines, belangrijk voor de pijntransductie, vermindert.^{3,6}

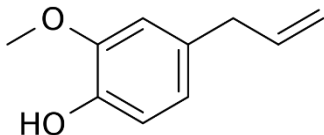
Naast al de analgetische en anti-inflammatoire eigenschappen, zou eugenol echter ook betrokken zijn bij pijnsensitiserende processen. Volgens Lee et al. heeft eugenol een dosisdependente, niet-competitieve antagonistische werking op het $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ subtype van GABA_A receptoren. Deze receptoren, die werken via Cl⁻ permeabele kanalen, zijn betrokken in de inhibitorische pijntransmissie. Zo'n 50% van alle GABA_A receptoren bestaan uit het $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ subtype in TG neuronen bij ratten.¹⁷ Er werd ook gedemonstreerd dat eugenol, onafhankelijk van TRPV1, potentiaalafhankelijke K⁺ kanalen (VGPC) blokkeert in TG neuronen van ratten. Deze VGPC's zijn belangrijk voor het beëindigen van een actiepotentiaal, waardoor bij inhibitie de actiepotentiaal langer duurt.¹⁸ Via GABA_A receptor en VGPC inhibitie kan eugenol dus, supplementair aan TRPV1 en TRPA1 activatie, een pijnsensitiserend effect teweeg brengen in de orofaciale regio. Ondanks al deze targets is het precieze, belangrijkste werkingsmechanisme van eugenol nog niet gekend.



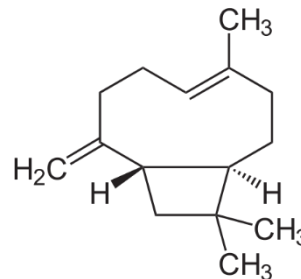
Figuur 1: overzicht van de werkingsmechanismen van eugenol op trigeminale ganglion neuronen.

Studies op knaagdieren

Er is duidelijke evidentie dat eugenol werkt tegen bepaalde vormen van zowel acute als chronische pijn. Khalilzadeh et al. stelden vast dat kruidnagelolie zorgt voor een analgetisch effect op acute cornea pijn bij ratten via opioïderge en cholinerge werkingsmechanismen.¹⁹ In verschillende modellen van acute pijn bij muizen zorgt parenterale eugenol toediening voor antinociceptieve effecten via activatie van het opioïd systeem enerzijds en inhibitie van glutamingerge transmissie alsook pro-inflammatoire cytokines zoals TNF- α anderzijds.²⁰ Guénette et al. hebben aangetoond dat orale toediening van eugenol zorgt voor een vermindering van de thermale hyperalgesie bij ratten met geïnduceerde neuropathische pijn aan de achterpoten. Lionnet et al. demonstreerden dat intrathecale injectie van eugenol bij ratten zorgt voor een vermindering van zowel thermale hyperalgesie als mechanische allodynie ten gevolge van neuropathie. De onderzoekers verklaren deze centrale werking van eugenol door mogelijke desensitisatie van TRPV1 en inhibitie van pro-inflammatoire cytokines die zorgen voor een sensitatie van TRPV1. Bovendien werden in beide studies geen klinische nevenwerkingen gezien, waardoor eugenol een mogelijke veilige therapie biedt voor neuropathische pijn.^{8,21} In het trigeminale systeem werd ook een blokkering van mechanische allodynie en zelfs thermale hyperalgesie (bij hogere concentraties eugenol) gezien bij ratten met een constrictie van de *nervus infraorbitalis* na subcutane eugenol toediening.¹³ Ook β -caryofylleen, een andere component van kruidnagelolie, vermindert de thermale hyperalgesie en mechanische allodynie veroorzaakt door een partiële ligatie van de *nervus ischiadicus* bij muizen via binding op de cannabinoid receptor 2 (CB2) na orale toediening.²² Selectieve activatie van CB2 door β -caryofylleen zorgt voor langdurige analgesie bij neuropathische pijn en anti-inflammatoire effecten, zonder de psychotrope effecten op het centraal zenuwstelsel veroorzaakt door activatie van de cannabinoid receptor 1.²³



Figuur 2: structuurformule van eugenol.²⁴



Figuur 3: structuurformule van β -caryofylleen.²⁴

Trigeminale neuropathie

Gezien de aangetoonde analgetische werkingsmechanismen voor pijn in de orofaciale regio en voor neuropathische pijn in het algemeen, lijkt kruidnagelolie een geschikte kandidaat voor de behandeling van trigeminale neuropathie (TN). TN is chronische orofaciale pijn (meestal unilateraal) die wordt beschreven als continu en branderig/knellend/prikkend gevoel met paroxysmale (d.w.z. hevige en plotse) pijnaanvallen, die soms ook afwezig zijn. Het is belangrijk om het onderscheid te maken met trigeminale neuralgie, waarbij geen continue pijn aanwezig is maar zich enkel korte maar hevige, elektrische schok-achtige paroxysmale pijnopstoten voordoen.²⁵ TN kan net zoals bepaalde andere neuropathieën gepaard gaan met (thermale) hyperalgesie en mechanische allodynie. De belangrijkste oorzaken van TN zijn: een traumatisch letsel aan (takken van) de *nervus trigeminus* (n. V), een herpes zoster infectie, multiple sclerose of andere systemische/erfelijke ziektes.²⁶

De huidige, systemische behandeling bestaat uit antidepressiva (bv. amitriptyline of duloxetine), anticonvulsiva (bv. pregabaline of gabapentine). Chirurgische ingrepen zijn ook mogelijk.^{27,28} Voor een aanzienlijke groep van patiënten bieden deze therapieën echter nog onvoldoende pijnstilling, waardoor de vraag naar nieuwe therapeutische mogelijkheden toeneemt.^{27,29} Ook de traditionele pijnstillers zoals opioïde analgetica kunnen gebruikt worden, maar werken niet (voldoende) bij een deel van de patiënten.^{8,21} Deze farmacologische therapieën kennen ook heel wat nevenwerkingen en contra-indicaties. Voorbeelden van nevenwerkingen zijn gewichtstoename, orthostatische hypotensie en sedatie bij amitriptyline; gewichtstoename, duizeligheid, tremor, hartritmestoornissen bij pregabaline; obstipatie, nausea, respiratoire depressie, zweten bij opioïden.³⁰

3. Hypothese en doelstellingen

Topische behandeling van TN is analoog aan de topische neuropathische pijnbehandeling buiten de aangezichtsregio en kan additionele pijnverlichting bieden. Er zijn weinig studies voor een topische behandeling specifiek in de faciale regio en soms worden faciale neuropathieën zelfs uitgesloten uit studies^{28,31,32}. Bij topische medicatie worden de actieve bestanddelen aangebracht en geabsorbeerd op de aangedane lichaamsregio, bv. de huid. De medicatie veroorzaakt er een lokaal effect en dit effect is onafhankelijk van de systemische absorptie, die meestal heel beperkt is. Dit laatste vormt het verschil met transdermale medicatie, waarbij de plasmaserumconcentratie belangrijk is om een effect te hebben. De voordelen van topische medicatie ten opzichte van systemische medicatie voor orofaciale pijn zijn rechtstreekse afgifte, vermijden van de gastro-intestinale tractus en het first-pass metabolisme, minder systemische nevenwerkingen, minder kans op interacties en een verbeterde compliantie (onder andere via dosisverlaging).³³ Lidocaïne en capsaïcine worden gebruikt, meestal als add-on therapie, bij onvoldoende pijnverlichting door de systemische medicatie. Lidocaïne 5% pleisters kunnen tot 3 maal per dag op de pijnlijke regio gekleefd worden. Het kan erg doeltreffend werken, maar enkele nevenwerkingen zoals lokale irritatie, verwardheid en sensorische stoornissen kunnen optreden.³⁴ Een capsaïcine 8% patch gedurende 60 minuten kan een sterke verbetering van neuropathische pijn geven. De patch kan om de 12 weken worden aangebracht, maar dit dient te gebeuren in een gespecialiseerd centrum. Een dergelijke hoge concentratie zal meestal een intense branderige pijn veroorzaken (door TRPV1 activatie), waardoor een analgetische voorbehandeling (bv. met topische lidocaïne) en monitoring door een arts nodig is.^{35,36} Enkele studies rapporteerden dat capsaïcine crème in lage concentratie (0,075%) 4 maal per dag gedurende 6 of meer weken ook werkzaam is, echter zijn er nog te weinig gegevens om dit te besluiten.³⁷

Aangezien eugenol belangrijke gelijkenissen vertoont met lidocaïne en capsaïcine, belovende resultaten geeft voor neuropathische pijn in de orofaciale regio bij ratten en veel potentiële anti-neuropathische werkingsmechanismen heeft in TG neuronen (bv. via HCN en P2X), zou eugenol (en bij uitbreiding kruidnagelolie) een nieuw topisch analgeticum kunnen zijn voor TN. Het doel van dit onderzoek is om de effectiviteit en de veiligheid van kruidnagelolie aan te tonen als add-on therapie (zie primaire en secundaire eindpunten).

4. Uitwerking project

Studies op mensen

Kruidnagelolie of eugenol werd reeds gebruikt in enkele fase 1 en fase 2 studies op mensen. Voor de systemische inname van eugenol werd de dagelijkse limiet vastgelegd op 2,5 mg per kg lichaamsgewicht door de Food and Agriculture Organization (FAO) en de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).^{4,7} In een studie naar de genotoxische effecten van eugenol, kregen 10 vrijwilligers een dagelijkse dosis van 150 mg eugenol gedurende 7 dagen; er werd geen (anti-)genotoxische werking gezien.³⁸ In een andere fase 1 studie onderzochten Fisher et al. de metabolisatie van eugenol in 6 mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers na inname van 150 mg via high-performance liquid chromatography (HPLC). Men concludeerde dat eugenol bijna volledig wordt opgenomen, gemetaboliseerd en uitgescheiden binnen de 24 uur. Er is ook een uitgesproken first-pass effect.^{39,40}

Door de mogelijke nevenwerkingen en de beschreven intoxicaties met kruidnagelolie (cf. infra), is topische toediening te verkiezen boven systemische toediening. Dit vertaalt zich in fase 2 studies die de olie onderzoeken als topicum. In een recente studie werden 50 patiënten met chronische pruritus behandeld met topische kruidnagelolie met een concentratie van 10%, tweemaal dagelijks gedurende 2 weken. Deze therapie bleek erg effectief, goedkoop en veilig: er werden geen toxische nevenwerkingen gezien.⁴¹ Kruidnagelolie in hoge concentratie werd reeds getest als topisch analgeticum voor de mondmucosa, voor de toediening van een naaldprikje. Deze studie op vrijwilligers liet zien dat kruidnagelolie en benzocaïne 20% (de standaardtherapie) significant de acute pijn verminderen ten opzichte van placebo, na inwerking van 5 minuten. Ten gevolge van de kruidnagelolie applicatie werden bij 4 vrijwilligers kleine ulcera gezien op de behandelde regio van de mucosa.⁴² Een Indische studie met 40 vrouwen toonde aan dat de etherische olie ook goed werkt tegen postnatale lage rugpijn. Hierbij masseerde men de olie (met onbekende concentratie) tweemaal dagelijks zo'n 5 minuten op de rug en dit gedurende 3 dagen.⁴³ Een kruidnagelolie 1% crème gedurende 6 weken verbeterde de pijn en de heling van een chronische anale fissuur in een studie met 68 patiënten.⁴⁴ Deze studies demonstreren dat kruidnagelolie effectief en relatief veilig is als topicum bij de mens.

Veiligheid en nevenwerkingen

De Food and Drug Administration (FDA) classificeert eugenol als “generally recognised as safe” (GRAS). Een irriterend, branderig, stekend gevoel, pruritus en erythema (roodheid van de huid) kort na de topische applicatie zijn echter wel mogelijk en komen frequent voor.^{41,42} Dit effect kan verklaard worden door de initiële activatie van TRPV1 en TRPA1 enerzijds en de inhibitie van GABA_A receptoren en VGPC's anderzijds. Deze nevenwerking verzwakt echter doorheen de wekenlange applicatie door desensitisatie.³⁷ Ernstige irritatie bij contact met de ogen of respiratoire irritatie na inhalatie kan optreden. Allergische contact dermatitis voor eugenol komt voor of kan worden uitgelokt door langdurige huidapplicatie, alhoewel dit laatste zeldzaam is.^{3,7,45} Cytotoxiciteit van kruidnagelolie op humane huidcellen *in vitro* is beschreven, reeds bij lage concentraties, maar verder onderzoek is nodig.⁴⁶ Toch dient voldoende aandacht te worden gegeven aan de mogelijke effecten op de huid. Een systemische overdosis of intoxicatie met kruidnagelolie geeft ernstige symptomen zoals het acuut respiratoir distress syndroom (ARDS), diffuse intravasale stolling (DIC), acuut leverfalen, high anion gap metabole acidose en depressie van het centraal zenuwstelsel.^{3,47} Het is dus van groot belang om dit te vermijden.

Studieontwerp

Om kruidnagelolie voor de topische behandeling van TN te evalueren, stel ik voor om een gerandomiseerde, prospectieve, multicenter, double-blind, vehicle-controlled, 20-weken cross-over studie op te zetten. Hierbij wordt de olie als add-on therapie (d.w.z. supplementair aan de huidige therapie van de patiënt) aangebracht op pijnlijke faciale regio. TN kent een lage prevalentie en incidentie, namelijk een incidentie rate in de orde van 5 per 100 000 persoonsjaren⁴⁸. Bijgevolg is het niet gemakkelijk om patiënten te rekruteren, waardoor een cross-over studie ideaal is gezien de goede statistische validiteit met een kleine steekproefgrootte. Bovendien wordt de invloed van confounding factoren met dergelijke studieopzet geminimaliseerd. De participatie van meerdere Belgische zorgcentra bevordert het rekruteringsproces en de patiëntendiversiteit.

Inclusie- en exclusiecriteria

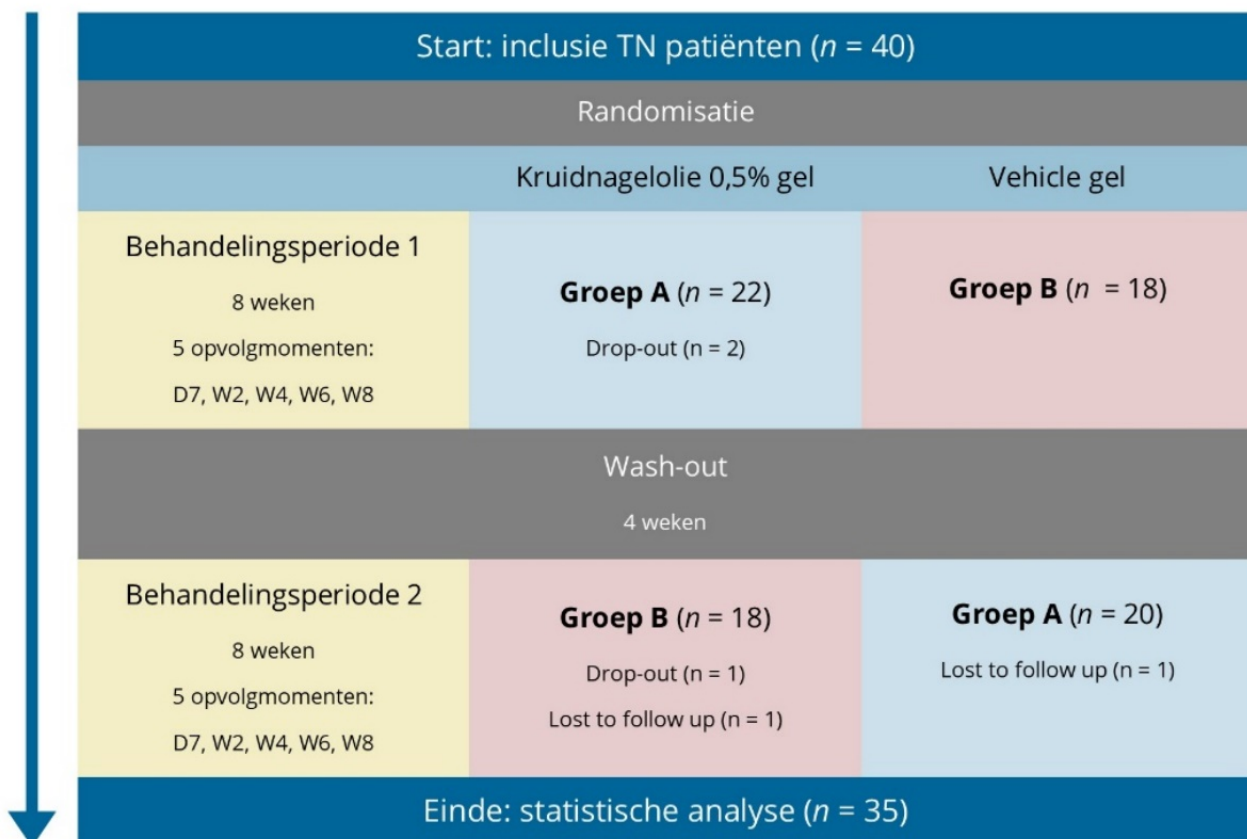
Het doel is om 40 volwassen TN patiënten (met leeftijd 18 tot 90 jaar), beantwoordend aan de International Headache Society (IHS) definitie, te rekruteren waarbij anticonvulsiva of antidepressiva onvoldoende pijnverlichting geven. Een NPRS score (cf. infra) hoger dan 3 wordt beschouwd als onvoldoende. Volgens de ICHD-3 classificatie van de IHS kunnen op basis van de onderliggende oorzaak van TN 4 specifieke aandoeningen worden onderscheiden: trigeminale postherpetische neuralgie (TPHN), post-traumatische trigeminale neuropathie (PTTN), idiopathische trigeminale neuropathie (ITN) en trigeminale neuropathie secundair aan multiple sclerose (MSTN). Deze 4 aandoeningen hebben een gemeenschappelijke pathofysiologie en gelijkaardige symptomen, daarom kunnen patiënten met een van deze aandoeningen deelnemen aan de studie.²⁶ Enkel patiënten met een chronische vorm van TN, waarbij de diagnose langer dan 6 maanden voor de aanvang van de studie bekend is, worden geïnccludeerd. De systemische medicatie dient al minstens 3 maanden te worden ingenomen aan een stabiele dosis.⁴⁹ Verdere inclusiecriteria zijn: in staat zijn een informed consent te ondertekenen, de gevraagde handelingen uit te voeren en naar de follow-up momenten te komen.

Patiënten met wondjes in of rond de pijnlijke huidregio, met cognitieve dysfuncties of met ernstige comorbiditeiten (significante medische problemen aan het hart, nieren, lever of longen alsook kanker- of immuungedeprimeerde patiënten) worden uitgesloten. Gebruik van andere topische analgetica of kruidnagelolie (bv. Kreteksigaretten) binnen de 4 weken voor de aanvang van de studie of tijdens de studie is niet toegestaan. De maximaal toegelaten dagelijkse dosis opioïden bedraagt van 60 mg morfine of een equivalente dosis voor andere opioïden. Patiënten met een neurostimulator implantaat of een intrathecale pomp voor de pijnbehandeling worden geëxcludeerd.⁴⁹ Patiënten die zwanger zijn, borstvoeding geven of gelijktijdig deelnemen aan een andere studie kunnen niet meewerken aan deze studie.⁵⁰ Om een eventuele allergie voor kruidnagelolie op te sporen moeten alle deelnemers een patch test ondergaan zoals beschreven in een studie door Svedman et al.⁵¹ Hierbij worden verdunningen van de etherische olie gemaakt en aangebracht in patch testkamers. De patch wordt op de rug van de patiënt gekleefd en na 48 uur terug verwijderd, waarna op dag 3 en dag 7 de huid wordt gecontroleerd door een dermatoloog. Een allergische reactie (contact dermatitis) betekent exclusie van deze studie.

Actieve behandeling en controlebehandeling

Via gestratificeerde randomisatie op basis van geslacht en onderliggende oorzaak van TN worden de 40 patiënten gelijkmatig verdeeld over twee behandelingsgroepen. Groep A zal een actieve behandeling met kruidnagelolie volgen, gevolgd door een wash-out periode en een controlebehandeling met de vehicle. Groep B wordt eerst met de vehicle behandeld en daarna met kruidnagelolie. Op basis van voorgaande studies met capsäicine lijkt een behandelingsperiode van 8 weken en een wash-out periode van 4 weken geschikt voor deze studie.^{37,52} De totale studieduur bedraagt dus 20 weken. Op dag 0 van elke behandelingsperiode worden alle deelnemers onderworpen aan een medisch onderzoek en krijgen ze de nodige instructies. De opvolgmomenten worden voorzien op dag 7, week 2, week 4, week 6 en week 8.

De actieve behandelingsgroep zal een kruidnagelolie 0,5% gel gebruiken, tweemaal per dag. Zuivere kruidnagelolie wordt aangekocht via een farmaceutisch bedrijf en verwerkt tot een gel op basis van propyleenglycol, ethoxydiglycol en glycerine, met een concentratie van 5 mg kruidnagelolie per mL.³³ De keuze van de concentratie, applicatiefrequentie en applicatieduur is gebaseerd op eerdere studies met deze olie, de positieve resultaten van enkele capsäicine studies (met lage concentratie gedurende meerdere weken) en de potentiële nevenwerkingen. De controlebehandeling bestaat uit een vehicle gel (eveneens tweemaal per dag), die er identiek uitziet maar geen kruidnagelolie of andere analgetische substanties bevat. Om de blinding van de studie te behouden wordt methylnicotinaat aan de vehicle gel toegevoegd. Methylnicotinaat is een *rubefacient*: een middel dat roodheid van de huid veroorzaakt, maar geen analgetische werking vertoont.³⁷



Figuur 4: een fictief voorbeeld van het studieverloop.

Maatregelen en instructies

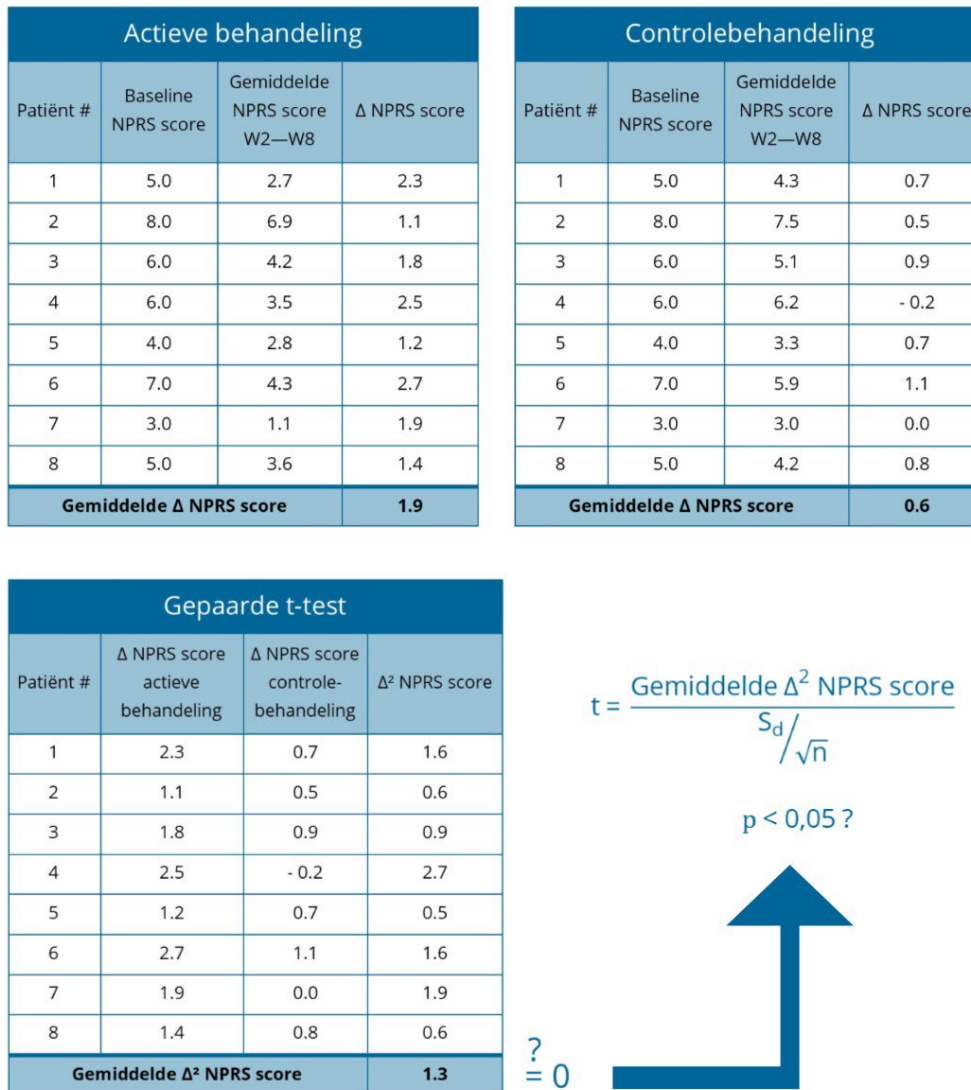
Uit veiligheidsoverwegingen ontvangen de deelnemers op dag 0, week 2, week 4 en week 6 van elke behandelingsperiode een nieuwe tube met 30 ml gel. Instructies over de applicatie van de gel worden op dag 0 mondeling en schriftelijk meegegeven. Bij het aanbrengen van de gel dient een afstand van minimaal 1 cm ten aanzien van de ogen en de mond gerespecteerd te worden. De cornea van de ogen heeft namelijk een veel grotere nociceptor densiteit dan de huid en is daardoor reeds bij lage concentratie erg gevoelig voor eugenol irritatie.^{14,53} De gel wordt ingesmeerd op een droge huid. Hierbij worden de mond en de ogen gesloten en zo nodig afgedekt; ademen kan door de neus. De geltube dient bewaard te worden op een veilige, afgesloten plaats aangezien accidentele inhalatie of ingestie van de gel (ondanks de lage dosis) absoluut vermeden moet worden.

Effectiviteits- en veiligheidsbeoordeling

Voor de beoordeling van de effectiviteit wordt gebruik gemaakt van de *numeric pain rating scale* (NPRS), waarbij 0 geen pijn en 10 de ergst mogelijke pijn betekent. De deelnemers worden gevraagd om tijdens de behandelingsperiodes dagelijks op een vast tijdstip de gemiddelde NPRS score van de afgelopen 24 uur te noteren in een dagboek. De baseline NPRS score is de gemiddelde score van de 2 weken die voorafgaan aan de start van de behandeling. Bovendien vindt op dag 0 en bij elk opvolgmoment een sensorisch onderzoek plaats met een borstelveeg, een warmtetest en een pinprik test voor de beoordeling van (thermale) hyperalgesie en mechanische allodynie. Na elke behandelingsperiode van 8 weken wordt de *patient global impression of change* (PGIC) bevestigd: een schaal van -3 (enorme verslechtering) tot 3 (enorme verbetering) waarbij een 0-score geen verandering betekent. Analoog aan de PGIC bepaalt de begeleidende arts ook een *clinical global impression of change* (CGIC) score op basis van het sensorisch onderzoek. Om de veiligheid te evalueren wordt op dag 0 en bij elk opvolgmoment een ECG en een bloedstaal (bepalen van Na⁺, K⁺, Cl⁻, trombocyten, aspartaat aminotransferase, alanine aminotransferase, ureum en creatinine) afgenomen. Eveneens onderzoekt de begeleidende arts de behandelde huidregio en is er een bevestiging naar de compliantie en eventuele nevenwerkingen.^{31,49,50}

Primaire en secundaire eindpunten

Het primaire eindpunt van deze studie is het gemiddelde percentage van de verandering van de baseline NPRS score t.o.v. het gemiddelde van de NPRS scores genoteerd van week 2 tot week 8 voor beide behandelingen.³¹ Statistische analyse vindt plaats via het *intention-to-treat* principe met een gepaarde t-test. Ontbrekende NPRS scores worden aangevuld via de *last-observation-carried-forward* benadering.⁴⁹ De actieve behandeling wordt vergeleken met de controlebehandeling: indien het gemiddelde verschil van de scoreverandering van beide behandelingen significant verschillend ($p < 0,05$) is van 0, kan een significant verschil tussen beide behandelingsgroepen geconcludeerd worden.



Figuur 5: illustratie van de statistische analyse met fictieve NPRS scores voor 8 patiënten.

De secundaire eindpunten zijn:

- De proportie van patiënten met een reductie van ≥ 2 punten of een reductie van $\geq 30\%$ op de NPRS schaal na 2 tot 8 weken, vergeleken tussen beide behandelingen. Een dergelijke reductie impliceert een betekenisvolle pijnverlichting. Statistische analyse gebeurt met de Fisher's exact test.²⁷
- De proportie van patiënten met een verbetering in de PGIC en CGIC score, vergeleken tussen beide behandelingen. Statistische analyse gebeurt met de Fisher's exact test.^{49,50}
- Het aantal en de aard van de nevenwerkingen en de ernstige nevenwerkingen tijdens beide behandelingen, gerapporteerd volgens de terminologie van de *Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities* (MedDRA).⁴⁹
- Het aantal patiënten die de studie hebben verlaten, waarvan de oorzaak gerelateerd is aan de actieve behandeling of de controlebehandeling.

Beperkingen

De verwachte problemen die deze studie kan ondervinden zijn: hoge kostprijs, moeilijkheden met rekrutering, onaangepaste concentratie of applicatiefrequentie, drop-out van patiënten omwille van nevenwerkingen (zoals hoger vermeld), lost to follow up of slechte compliantie van de deelnemers. Nadelen inherent aan dit experiment zijn: lichte bias door interindividuele verschillen in dosering van de systemische medicatie alsook in ernst van de aandoening. Ook de subjectieve rapportering van de pijnverandering of een potentieel carry-over effect, typisch aan een cross-over studie, kan de resultaten beïnvloeden.⁵⁴

Ethische en legale kennisgeving

Deze fase 2 studie wordt uitgevoerd in overeenstemming met de verklaring van Helsinki. De participerende patiënten dienen voor de aanvang van de studie een geïnformeerde toestemming te ondertekenen. Een datamonitoring comité waakt over de veiligheid van de deelnemers door tussentijdse analyse van de verzamelde gegevens en kan, zo nodig, het experiment onderbreken. Het studieontwerp wordt voorgelegd voor goedkeuring aan de ethische commissie van de deelnemende ziekenhuizen en het Belgische Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

5. Impact

TN heeft een grote impact op de levenskwaliteit van de patiënten en kent een relatief slechte prognose op lange termijn.²⁷ Dankzij topische medicatie kan additionele pijnverlichting bekomen worden indien de systemische medicatie onvoldoende werkt. Toch blijft er nog een deel van de patiënten over met chronische pijn of ernstige farmacologische nevenwerkingen. Indien uit deze studie blijkt dat kruidnagelolie effectief en veilig is als topisch analgeticum in de orofaciale regio, kan het een nieuwe optie zijn voor of een alternatief bieden aan deze patiënten. Echter zijn er dan nog grotere, gerandomiseerde gecontroleerde studies nodig, onder andere om de *number-needed-to-treat* (NNT) te bepalen. Kruidnagelolie moet in dat geval ook onderworpen worden aan non-inferioriteit studies ten opzichte van lidocaïne en capsaïcine. Voor verdere studies bij mensen kan het interessant zijn om eugenol te isoleren uit de etherische olie van kruidnagels, aangezien voornamelijk eugenol verantwoordelijk wordt geacht voor het analgetische effect. Andere modaliteiten van concentratie en applicatiefrequentie van kruidnagelolie zouden het onderwerp kunnen vormen van toekomstige studies. Zo zou één enkele hoge dosis gedurende weken werkzaam kunnen zijn voor TN, zoals een *case report* reeds suggereerde. In het verslag wordt beschreven dat een enkele capsaïcine 8% patch een heel goed resultaat gaf bij een vrouw met TPHN.⁵⁵ In overeenstemming met de overtuigende resultaten bij knaagdieren en de huidige evidentie voor capsaïcine, zou kruidnagelolie mogelijk ook toepassingen kennen voor neuropathische pijn bij mensen buiten het trigeminale gebied; dit kan getest worden in verder onderzoek. In deze studie wordt kruidnagelolie uitgetest als add-on therapie, maar het is denkbaar dat het ook als monotherapie kan worden toegepast. Een grote gerandomiseerde studie met de capsaïcine 8% patch als monotherapie toonde al non-inferioriteit aan ten aanzien van pregabaline voor pijnverlichting bij perifere neuropathieën na 8 weken.³⁶ De etherische olie van kruidnagels is gemakkelijk te produceren, relatief goedkoop en gemakkelijk te gebruiken.^{41,56} Bovendien heeft de olie een goed profiel als veilig en effectief topicum. Het kan daarom een erg geschikt alternatief vormen voor de bestaande behandelingen van TN en neuropathische pijn in het algemeen.

6. Referenties

1. Essential Oils Company - Clove Oil. Available at: <https://www.essentialoilscompany.com/products/clove-bud-oil?variant=32066268611>. (Accessed: 26th April 2019)
2. Clove. *New World Encyclopedia* (2008).
3. Kamatou, G. P. *et al.* Eugenol—From the Remote Maluku Islands to the International Market Place: A Review of a Remarkable and Versatile Molecule. *Molecules* **17**, 6953–6981 (2012).
4. Jaganathan, S. K. & Supriyanto, E. Antiproliferative and molecular mechanism of eugenol-induced apoptosis in cancer cells. *Molecules* **17**, 6290–304 (2012).
5. Saeed, A. S. & Gilani, H. A. Antithrombotic Activity of Clove Oil. *JPMA - J. Pakistan Med. Assoc.* **44**, (1994).
6. Park, C. K. *et al.* Molecular mechanism for local anesthetic action of eugenol in the rat trigeminal system. *Pain* **144**, 84–94 (2009).
7. PubChem - Eugenol. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/eugenol>. (Accessed: 2nd April 2019)
8. Guénette, S. A., Ross, A., Marier, J.-F., Beaudry, F. & Vachon, P. Pharmacokinetics of eugenol and its effects on thermal hypersensitivity in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **562**, 60–67 (2007).
9. Yang, B. H. *et al.* Activation of Vanilloid Receptor 1 (VR1) by Eugenol. *J. Dent. Res.* **82**, 781–785 (2003).
10. Chung, G. *et al.* Activation of transient receptor potential ankyrin 1 by eugenol. *Neuroscience* **261**, 153–160 (2014).
11. Li, H. Y., Lee, B. K., Kim, J. S., Jung, S. J. & Oh, S. B. Eugenol Inhibits ATP-induced P2X Currents in Trigeminal Ganglion Neurons. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* **12**, 315 (2008).
12. Park, C.-K. *et al.* Eugenol Inhibits Sodium Currents in Dental Afferent Neurons. *J. Dent. Res.* **85**, 900–904 (2006).
13. Yeon, K.-Y. *et al.* Eugenol reverses mechanical allodynia after peripheral nerve injury by inhibiting hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channels. *Pain* **152**, 2108–2116 (2011).
14. Khalilzadeh, E., Hazrati, R. & Saiah, G. V. Effects of topical and systemic administration of *Eugenia caryophyllata* buds essential oil on corneal anesthesia and analgesia. *Res. Pharm. Sci.* **11**, 293–302 (2016).

15. Docherty, R. J., Ginsberg, L., Jadoon, S., Orrell, R. W. & Bhattacharjee, A. TRPA1 insensitivity of human sural nerve axons after exposure to lidocaine. *Pain* **154**, 1569–1577 (2013).
16. Leffler, A. *et al.* The vanilloid receptor TRPV1 is activated and sensitized by local anesthetics in rodent sensory neurons. *J. Clin. Invest.* (2008). doi:10.1172/JCI32751
17. Lee, S. H. *et al.* Eugenol Inhibits the GABAA Current in Trigeminal Ganglion Neurons. *PLoS One* **10**, e0117316 (2015).
18. Li, H. Y. *et al.* Eugenol Inhibits K⁺ Currents in Trigeminal Ganglion Neurons. *J. Dent. Res.* **86**, 898–902 (2007).
19. Khalilzadeh, E., Hazrati, R. & Saiah, G. V. Effects of topical and systemic administration of *Eugenia caryophyllata* buds essential oil on corneal anesthesia and analgesia. *Res. Pharm. Sci.* **11**, 293–302 (2016).
20. Dal Bó, W., Luiz, A. P., Martins, D. F., Mazzardo-Martins, L. & Santos, A. R. S. Eugenol reduces acute pain in mice by modulating the glutamatergic and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) pathways. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **27**, 517–525 (2013).
21. Lionnet, L., Beaudry, F. & Vachon, P. Intrathecal eugenol administration alleviates neuropathic pain in male Sprague-Dawley rats. *Phyther. Res.* **24**, 1645–1653 (2010).
22. Pradier, B. *et al.* The cannabinoid CB2 receptor-selective phytocannabinoid beta-caryophyllene exerts analgesic effects in mouse models of inflammatory and neuropathic pain. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **24**, 608–620 (2013).
23. Fiorenzani, P., Lamponi, S., Magnani, A., Ceccarelli, I. & Aloisi, A. M. *In Vitro* and *In Vivo* Characterization of the New Analgesic Combination Beta-Caryophyllene and Docosahexaenoic Acid. *Evidence-Based Complement. Altern. Med.* **2014**, 1–12 (2014).
24. Wikimedia Commons. Available at: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eugenol2DCSD.svg> and <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Beta-Caryophyllen.svg>. (Accessed: 26th April 2019)
25. ICHD-3 The International Classification of Headache Disorders 3rd edition, Trigeminal Neuralgia. 2013 Available at: <https://www.ichd-3.org/13-painful-cranial-neuropathies-and-other-facial-pains/13-1-trigeminal-neuralgia/13-1-1-classical-trigeminal-neuralgia/>. (Accessed: 19th April 2019)
26. ICHD-3 The International Classification of Headache Disorders 3rd edition, Painful Trigeminal Neuropathy. (2013). Available at: <https://www.ichd-3.org/13-painful-cranial-neuropathies-and-other-facial-pains/13-1-trigeminal-neuralgia/13-1-2-painful-trigeminal-neuropathy/>. (Accessed: 3rd March 2019)
27. Rafael, B., Sorin, T. & Eli, E. Painful Traumatic Trigeminal Neuropathy. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* **28**, 371–380 (2016).

28. Zakrzewska, J. M. Medical management of trigeminal neuropathic pains. *Expert Opin. Pharmacother.* **11**, 1239–1254 (2010).
29. Haviv, Y., Zadik, Y., Sharav, Y. & Benoliel, R. Painful traumatic trigeminal neuropathy: an open study on the pharmacotherapeutic response to stepped treatment. *J. oral facial pain headache* **28**, 52–60 (2014).
30. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI). Available at: <http://www.bcfi.be/nl/>. (Accessed: 4th March 2019)
31. Study of NGX-4010 for the Treatment of Postherpetic Neuralgia - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00115310>. (Accessed: 20th April 2019)
32. Lidocaine and Tetracaine Cream to Treat Postherpetic Neuralgia (PHN) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00609323>. (Accessed: 20th April 2019)
33. Nasri-Heir, C., Khan, J. & Heir, G. M. Topical Medications as Treatment of Neuropathic Orofacial Pain. *Dent. Clin. North Am.* **57**, 541–553 (2013).
34. Mallick-Searle, T., Snodgrass, B. & Brant, J. M. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. *J. Multidiscip. Healthc.* **9**, 447–454 (2016).
35. Derry, S., Rice, A. S., Cole, P., Tan, T. & Moore, R. A. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2017). doi:10.1002/14651858.CD007393.pub4
36. Sommer, C. & Cruccu, G. Topical Treatment of Peripheral Neuropathic Pain: Applying the Evidence. *J. Pain Symptom Manage.* **53**, 614–629 (2017).
37. Derry, S. & Moore, R. A. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2012). doi:10.1002/14651858.CD010111
38. Rompelberg, C. *et al.* Effect of short-term dietary administration of eugenol in humans. *Hum. Exp. Toxicol.* **15**, 129–135 (1996).
39. Fischer, I. U., Von Unruh, G. E. & Dengler, H. J. The metabolism of eugenol in man. *Xenobiotica* **20**, 209–222 (1990).
40. Fischer, I. U. & Dengler, H. J. Sensitive high-performance liquid chromatographic assay for the determination of eugenol in body fluids. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* **525**, 369–377 (1990).
41. Ibrahim, I. M., Elsaie, M. L., Almohsen, A. M. & Mohey-Eddin, M. H. Effectiveness of topical clove oil on symptomatic treatment of chronic pruritus. *J. Cosmet. Dermatol.* **16**, 508–511 (2017).
42. Alqareer, A., Alyahya, A. & Andersson, L. The effect of clove and benzocaine versus placebo as topical anesthetics. *J. Dent.* **34**, 747–750 (2006).



43. Nethravathi, V. & Vijaitha, V. Effectiveness of Clove oil massage on Lower Back Pain among Post Natal Mothers at Selected Hospitals, Bangalore. *Asian J. Nurs. Educ. Res.* **5**, 467 (2015).
44. Elwakeel, H. A., Moneim, H. A., Farid, M. & Gohar, A. A. Clove oil cream: a new effective treatment for chronic anal fissure. *Color. Dis.* **9**, 549–552 (2007).
45. Rothenstein, A. S. *et al.* Eugenol and clove leaf oil: A survey of consumer patch-test sensitization. *Food Chem. Toxicol.* **21**, 727–733 (1983).
46. Prashar, A., Locke, I. C. & Evans, C. S. Cytotoxicity of clove (*Syzygium aromaticum*) oil and its major components to human skin cells. *Cell Prolif.* **39**, 241–248 (2006).
47. Dyrbye, B A; Dubois, L; Vink, R; Horn, J. A patient with clove oil intoxication. *Anaesth. Intensive Care* **40**, 365–6 (2012).
48. Koopman, J. S. H. A. *et al.* Incidence of facial pain in the general population. *Pain* **147**, 122–127 (2009).
49. Backonja, M. *et al.* NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol.* **7**, 1106–1112 (2008).
50. A Study With Lidocaine 5% Medicated Plaster in Patients Suffering From Postherpetic Neuralgia - ClinicalTrials.gov.
51. Svedman, C. *et al.* A pilot study aimed at finding a suitable eugenol concentration for a leave-on product for use in a repeated open application test. *Contact Dermatitis* **66**, 137–139 (2012).
52. Kulkantrakorn, K., Lorsuwansiri, C. & Meesawatson, P. 0.025% Capsaicin Gel for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Crossover, Placebo-Controlled Trial. *Pain Pract.* **13**, 497–503 (2013).
53. Hassan, H. A. *et al.* Topical Eugenol Successfully Treats Experimental <i>Candida albicans</i>-Induced Keratitis. *Ophthalmic Res.* **60**, 69–79 (2018).
54. Heir, G. *et al.* Use of topical medication in orofacial neuropathic pain: a retrospective study. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* **105**, 466–469 (2008).
55. Sayanlar, J., Guleyupoglu, N., Portenoy, R. & Ashina, S. Trigeminal postherpetic neuralgia responsive to treatment with capsaicin 8 % topical patch: a case report. *J. Headache Pain* **13**, 587–589 (2012).
56. Kamatou, G. P., Vermaak, I. & Viljoen, A. M. Eugenol--from the remote Maluku Islands to the international market place: a review of a remarkable and versatile molecule. *Molecules* **17**, 6953–81 (2012).