




# Pijn

Keywords:

diabetes – diabetic neuropathies – neuropathic pain – Neuropen – DN4 – duloxetine – pregabalin

## Neuropathische pijn, diabetes en levenskwaliteit: hoe kan deze trilogie worden doorbroken?



Ides M Colin

Dienst Endocrino-diabetologie, CHR-Mons-Warquignies, Mons; Dienst Experimentele Morfologie, MOEX, Faculteit geneeskunde, UCL, Brussel

Volgens de recente DN4-studie maakt pijn deel uit van het dagelijkse leven van de helft van alle diabetici. Dit past binnen het kader van diabetische polyneuropathie (PNP), kent verschillende presentatievormen en een complexe pathofysiologie. Binnen een predisponerende genetische context ontstaat een mix van directe toxiciteit van glucose op de zenuwcellen en afwijkingen op het vlak van het vaatstelsel en de immuniteit. Het probleem treedt vaker op wanneer de diabetes slecht gecontroleerd is en er ook andere cardiovasculaire risicofactoren in het spel zijn, zoals hypertensie en lipidenstoornissen. Het ligt aan de oorsprong van een te vrezen complicatie: de diabetische voet. De diagnose berust op anamnese – met inbegrip van gestandaardiseerde vragenlijsten – en klinisch onderzoek, waarbij trouwens een heel eenvoudig instrument wordt gebruikt: de Neuropen®. Dankzij de combinatie van een monofilament en een punt kunnen zenuwvezels van verschillende grootte worden getest. De behandeling van PNP staat of valt met een goede controle van de diabetes en de andere (cardio)vasculaire risicofactoren. De ‘symptomatische’ behandeling van neuropathische pijn steunt op het gebruik van 2 nieuwe geneesmiddelen. Het eerste is pregabalin (Lyrica®). Het andere is al beschikbaar voor de behandeling van depressie en werd recentelijk uitgebreid om ook te helpen bij indicaties van pijnlijke diabetische neuropathie: duloxetine (Cymbalta®). Beide geneesmiddelen hebben voor- en nadelen en het is nog niet duidelijk welk geneesmiddel in eerste instantie moet worden gebruikt. Het is immers nog niet mogelijk om objectief een standpunt in te nemen. Hetzelfde geldt voor het gelijktijdig gebruik van verschillende geneesmiddelen, waarbij men hoopt op minstens één additief effect.

### Inleiding

“Dokter, ik heb pijn.” Zo luidde de klacht van meer dan de helft van de patiënten die werden onderzocht in het kader van de ‘DN4’-studie. Deze studie werd in de lente van 2006 uitgevoerd in een veertigtal diabetescentra om de prevalentie van neuropathie en neuropathische pijn in België te onderzoeken. Een andere vaststelling, die trouwens wordt bevestigd door internationale specialisten in deze materie, is dat de diagnose uitsluitend wordt gesteld na een doelgerichte anamnese met enkele goed gerichte vragen en een goed klinisch onderzoek met als enig instrument een eenvoudig monofilament. Basisgeneeskunde dus, die weinig kost aan de gemeenschap, voor iedereen toegankelijk is, maar ongetwijfeld doeltreffend is wanneer een proactieve houding wordt aangenomen. Des te meer wanneer we denken aan de nefaste fysieke en psychologische gevolgen van deze nog grotendeels

miskende complicatie. Een complicatie die aan de basis ligt van een nog verschrikkelijker ‘zuster’-complicatie: de diabetische voet. Sinds kort bestaan er behandelingen die veilig en doeltreffend zijn. Artsen moeten er gebruik van maken, zonder na te laten een goed diabetesevenwicht na te streven en preventieve maatregelen te treffen.

### De pathofysiologische mechanismen

Tot voor kort waren de pathofysiologische mechanismen van diabetische neuropathie nog onbekend (1, 2). Ze kunnen het resultaat zijn van een direct toxisch effect van glucose op de zenuwcellen. Momenteel is echter heel duidelijk gebleken dat de aantasting van de zenuwstructuren (centraal en perifeer) gepaard gaat met een microvasculaire disfunctie waarbij de *vasa nervorum* wordt aangepast. Dit laatste is secundair aan de oxidatieve stress door



Figuur 2: Neuropen®.



Deze verschillende vormen van neuropathie moeten worden onderscheiden van tunnelsyndromen, die het gevolg zijn van vernauwing van een anatomisch kanaal waardoor een zenuw loopt. Een goed voorbeeld hiervan is de carpale tunnel.

De meest voorkomende vorm van diabetische neuropathie, namelijk **distale en symmetrische polyneuropathie (PNP)**, kan pijnlijk zijn (DPNP) of niet, zonder dat er echter een verband is tussen de neuroanatomische vezelaantasting en de klinische symptomatologie. We wijzen erop dat neuropathische pijn optreedt na een aantasting van het zenuwstelsel. Dit kan centraal (hersenen of ruggenmerg) of perifeer (zenuwen of zenuwwortels) gebeuren, spontaan, zonder stimulus (spontane pijn, paresthesie, dysesthesie), ofwel als reactie op een stimulus die normaal niet pijnlijk is (allodynie) of als overdreven (hyperalgie) of echt explosieve (hyperpathie) reactie op een matig pijnlijke stimulus. De pijn heeft een eerder chronisch karakter, wat niet overeenstemt met de perifere stimuli, omdat de transmissiebanen (natrium- of calciumkanalen, spinale hyperexcitabiliteit) en de filters tussen de periferie en de hersenen (aantasting van

de remmende mechanismen en vrijmaking van exciterende verbindingen ter hoogte van de hersenstam) geheel of gedeeltelijk gedesynchroniseerd, gedeactiveerd of zelfs vernietigd geraken. Vanuit dit standpunt is neuropathische pijn heel anders dan acute nociceptieve pijn, die het gevolg is van perifere stimuli bij een intact zenuwstelsel. Nociceptieve pijn is de bewaker van onze lichamelijke integriteit, maar neuropathische pijn wordt een echte beul.

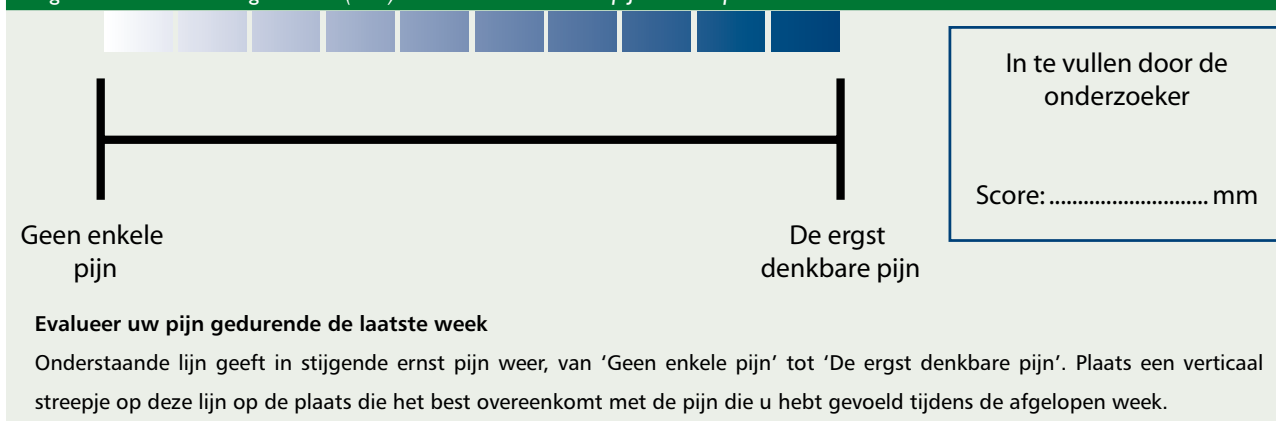
## Diagnosemiddelen

Zoals we hoger reeds aanhaalden, zijn deze gemakkelijk verkrijgbaar, eenvoudig in gebruik en niet duur. Behalve de wil om de juiste vragen te stellen aan de patiënt, is enkel een Neuropen® nodig (voor de diagnose van neuropathie), een visueel analoge schaal (VAS) voor de evaluatie van de pijn en de DN4-vragenlijst om het pijnlijke neuropathische karakter goed te kunnen onderscheiden.

**Neuropen®** combineert twee gekalibreerde tests (**Figuur 2**) en maakt het mogelijk om de neuropathiepatiënten te identificeren die het grootste risico lopen op voetulcera (4). Aan de ene kant bestaat het uit een monofilament dat gekalibreerd is op 10g. Hiermee kan het gevoel voor aanraking/druk worden onderzocht dat wordt doorgegeven door de zenuwvezels van gemiddelde dikte ( $A\beta$ -vezels). Het wordt gebruikt op de plantaire zijde van de hallux en op de kop van de eerste, derde en vijfde metatarsalen. Tegenover het monofilament bevindt zich een gekalibreerde Neurotip (een steriele naald voor neurologisch onderzoek die slechts eenmaal kan worden gebruikt en half snijdt), waarmee het verminderde gevoel voor het snijden of waarmee de pijn wordt nagegaan ter hoogte van de kleine zenuwuiteinden ( $A\delta$ -vezels) en in mindere mate de C-vezels.

De **visueel analoge schaal (VAS)** (**Figuur 3**) is een eenvoudig hulpmiddel om pijngradaties weer te geven, die werd ontwikkeld door Huskisson in 1974 (5). Het ziet eruit als een rechte lijn van 100mm. Aan het ene uiteinde staat 'geen pijn' en aan het andere uiteinde 'ondraaglijke pijn'. De patiënt zet een streepje tussen deze twee uiteinden, afhankelijk van de ernst van de pijn op een bepaald moment. In de praktijk bestaat het uit een klein latje, met aan één kant een schuifje dat wordt verschoven door de patiënt en op de andere kant millimetergradaties

Figuur 3: Visueel analoge schaal (VAS) voor evaluatie van de pijn van de patiënt.



die worden afgelezen door de arts. Boven een score van '4' wordt de pijn minstens omschreven als matig. In dit stadium kan dan de DN4-vragenlijst worden gebruikt om het neuropathische karakter van de pijn uit de klachten van de patiënt te onderscheiden.

De **DN4-vragenlijst** werd ontwikkeld en gevalideerd door een groep Franse experts als hulpmiddel bij de diagnose van neuropathische pijn (Tabel 1) (6). Het omvat tien items, verdeeld in vier vragen (daarom de naam: "*Douleurs Neuropathiques en 4 questions, DN4*"). De eerste twee, onderverdeeld in zeven items en enkel gebaseerd op de anamnese, maken het mogelijk om de kenmerken van de neuropathische pijn te bepalen ('brandend gevoel', 'pijnlijk koudegevoel', 'elektrische schokken') en het verband met abnormaal gevoel (paresthesie en dysesthesie) in hetzelfde gebied ('gekriebel', 'prikkeling', 'verstijving', 'jeuk'). De laatste twee dienen om een tactiel gevoelsdeficit te identificeren in het pijnlijke gebied (prik-/tastzin) en/of pijn die wordt uitgelokt door gewoon te wrijven ('allodynie'). Op alle items moet worden geantwoord met 'ja' of 'nee' en elk positief antwoord krijgt een score van '1'. De totale score is gewoon de optelsom van alle positieve antwoorden. Vanaf een score van 4 op 10, wat wordt beschouwd als positief, is de specificiteit voor het neuropathische karakter van de pijn 90% en de sensibiliteit 83%.

## Prevalentie en impact op de levenskwaliteit

In de DN4-studie werd aangetoond dat PNP aanwezig is bij ongeveer 40% van alle diabetici en dat 14% van hen last heeft van pijnlijke neuropathie. Deze cijfers stemmen perfect

overeen met de literatuurgegevens (7, 8). De indeling van de patiënten volgens het type diabetes (type 1 en 2) heeft aangetoond dat de prevalentie van PNP en DPNP hoger is bij type 2-diabetici dan bij patiënten met type 1. De impact op de levenskwaliteit van de patiënten werd ook onderzocht, met behulp van de SF12-vragenlijst, een vereenvoudigde versie van de SF36 (*Short Form 36*), een gevalideerd hulpmiddel, dat werd ontwikkeld om de repercussie van een bepaalde aandoening op de levenskwaliteit te kunnen ontleden in 'lichamelijke' en 'psychische' componenten. PNP tast op significante wijze de levenskwaliteit van de patiënten aan, zeker wanneer het gaat om pijnlijke PNP. Dit geeft weer hoe belangrijk het is om de diagnose te stellen en deze twee aandoeningen krachtig te behandelen, door de verstoring van het metabole evenwicht zo goed mogelijk onder controle te brengen (glucose en lipiden) en door geneesmiddelen te gebruiken die *ad hoc* specifiek werden ontwikkeld voor de behandeling van neuropathische pijn.

## PNP en DPNP, enkel een kwestie van suiker?

Neen, het is veel ingewikkelder. De DN4-studie heeft aangetoond (en dit wordt overigens bevestigd door een publicatie in de "*New England Journal of Medicine*" van 2005 (9)) dat (na correctie voor de leeftijd en voor de duur van de diabetes) de body mass index, de buikomtrek, de systolische bloeddruk, de HDL-cholesterolwaarde, de triglyceriden, de verhouding totale cholesterol/HDL-cholesterol, uitingen van metaboolsyndroom, ook verband houden met PNP en DPNP. Dat wijst erop dat meer dan de 'suiker', het geheel van de metabole complicaties van diabetes bijdraagt tot de ontwikkeling van deze aandoeningen.

## Behandeling

We kunnen het niet vaak genoeg herhalen: **de behandeling van PNP en DPNP staat of valt met de optimalisering van de diabetescontrole.** Dit wisten we reeds uit de DCCT-studie (10) in het begin van de jaren '90 en deze boodschap werd nu geactualiseerd door de STENO-studie (11), in elk geval voor wat autonome neuropathie aangaat. We hebben het reeds vermeld: een proactieve houding behelst niet alleen glykemiecontrole, maar ook de **behandeling van de metabole stoornissen**, in het bijzonder van de lipidenstoornissen, **en van de hypertensie.** Dat is één van de kernboodschappen van de DN4-studie. Zeer recente studies die werden voorgesteld op het laatste Amerikaanse congres voor

diabetologie in Chicago, hebben verder het nut aangetoond van fibraten in de behandeling van PNP.

### De behandeling van PNP en DPNP staat of valt met de optimalisering van de diabetescontrole.

Voor de **symptomatische behandeling** is het nog niet duidelijk wat de beste behandelkeuze is, omdat er onvoldoende gegevens zijn om 'een keuze' te kunnen maken. We wachten nog op de *head to head*-studie en op de studies waarin verschillende behandelingen worden gecombineerd. We weten immers steeds meer over de werking van de verschillende geneesmiddelen. Het lijkt

**Tabel 1: DN4-vragenlijst (6).**

Om de mogelijkheid van neuropathische pijn na te gaan, moet u op alle items van onderstaande vragen antwoorden met 'ja' of 'nee'.

#### Anamnese van de patiënt

##### **Vraag 1: vertoont de pijn één of meerdere van volgende kenmerken?**

- |                         |    |     |
|-------------------------|----|-----|
| 1. Brandend gevoel      | Ja | Nee |
| 2. Pijnlijk koudegevoel | Ja | Nee |
| 3. Elektrische schokken | Ja | Nee |

##### **Vraag 2: gaat de pijn op dezelfde plaats gepaard met één of meerdere van volgende symptomen?**

- |                |    |     |
|----------------|----|-----|
| 4. Gekriebel   | Ja | Nee |
| 5. Prikkeling  | Ja | Nee |
| 6. Verstijving | Ja | Nee |
| 7. Jeuk        | Ja | Nee |

#### Onderzoek van de patiënt

##### **Vraag 3: is de pijn gelokaliseerd in een gebied waar het onderzoek wijst op**

- |                                  |    |     |
|----------------------------------|----|-----|
| 8. Hypo-esthesie voor aanraking  | Ja | Nee |
| 9. Hypo-esthesie voor prikkeling | Ja | Nee |

##### **Vraag 4: wordt de pijn uitgelokt of verergerd door:**

- |              |    |     |
|--------------|----|-----|
| 10. Wrijving | Ja | Nee |
|--------------|----|-----|

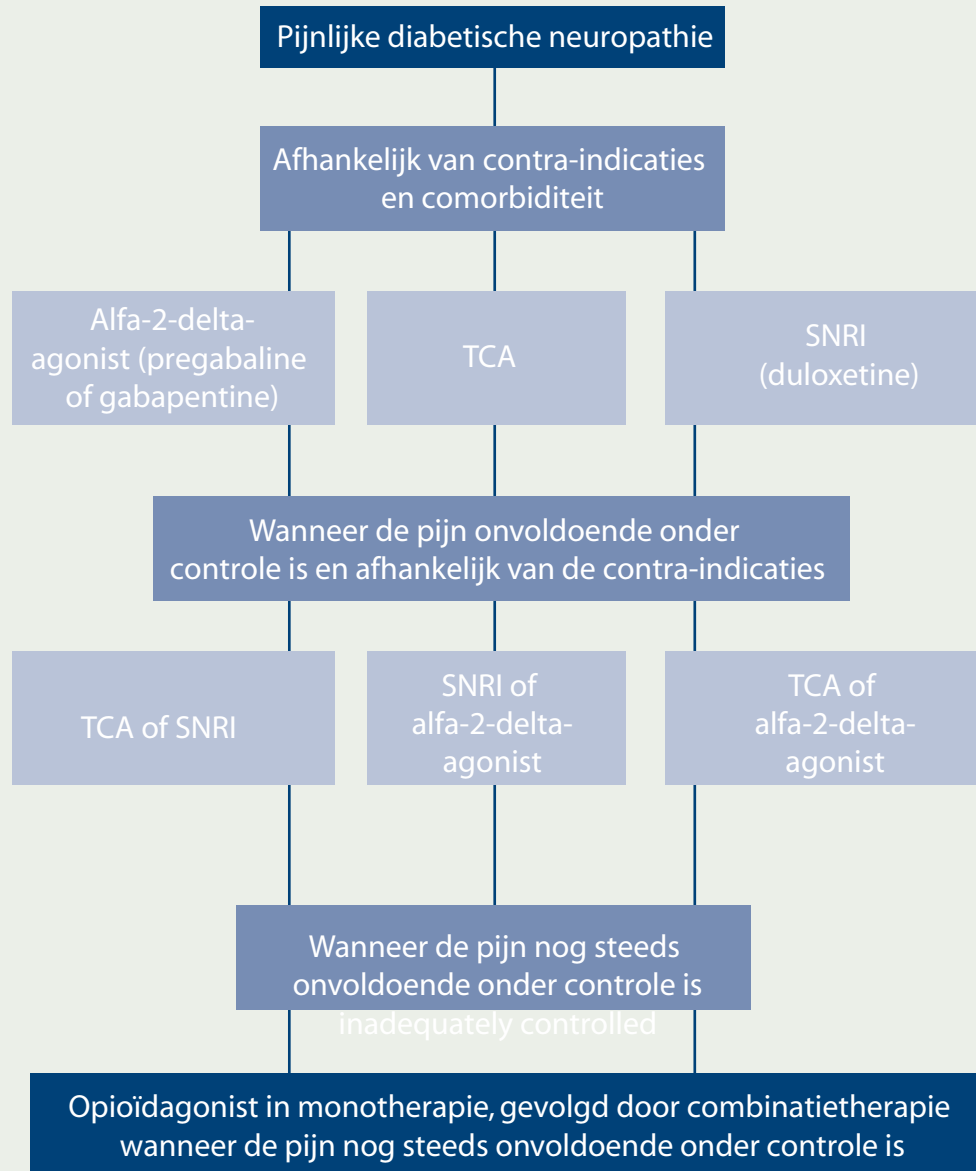
Ja = 1 punt

Nee = 0 punten

**Score van de patiënt: ..../10**

**Figuur 4: Therapeutische benadering voorgesteld door Jensen et al. (14).**

Deze verschilt weinig van de aanbevelingen van de task force van de *European Federation of Neurological Society*, die pregabaline/gapapentine en de tricyclische antidepressieve op de eerste lijn plaatst, voor duloxetine (15).



dus logisch om ze te combineren om minstens één additief te krijgen en eventueel een synergetisch effect te veroorzaken. Voor elke behandeling afzonderlijk roepen alle pijnspecialisten in koor dat tot hier toe nog niets beter werd gevonden dan de tricyclische antidepressiva. Het probleem is echter hun tolerantieprofiel (inductie van ritmestoornissen en plotse dood) dat allesbehalve optimaal is, in het bijzonder bij diabetespatiënten met autonome neuropathie. De beschikbaarheid van geneesmiddelen met een beter aangepast tolerantieprofiel, zou ons ertoe moeten aanzetten om ze in tweede of zelfs

pas in derde lijn te gebruiken en met maximale voorzorgen.

Het therapeutische arsenaal werd onlangs versterkt met de commercialisering van twee nieuwe geneesmiddelen met een interessant farmacologisch profiel. Het eerste is pregabaline, verkrijgbaar onder de naam Lyrica® (12). De structuur ervan lijkt op GABA (zoals zijn voorloper gabapentine), maar het werkt niet in op de GABA-erge receptoren. Pregabaline hecht zich vast en blokkeert de alfa 2-deltasubeenheid van de calciumkanalen in het hersenweefsel, in het bijzonder in de ganglia van de

dorsale wortel. Door deze interactie kan de vrijzetting van exciterende neurotransmitters en zo ook de transmissie van de pijnsignalen worden gecontroleerd. De grotere affiniteit van pregabaline voor de alfa 2-deltasubeenheid is het enige punt van verschil met gabapentine (Neurontin®). Het wordt terugbetaald in België voor de behandeling van pijnlijke postherpetische en diabetische neuropathie.

Het tweede geneesmiddel, dat al verkrijgbaar is voor de behandeling van majeure depressieve episodes en waarvan de indicaties recentelijk werden uitgebreid tot pijnlijke diabetische neuropathie, is duloxetine (Cymbalta®) (13). Duloxetine is een dubbele en evenwichtige remmer van de heropname van serotonine en noradrenaline, de twee monoamines die een essentiële rol spelen in het pathogenese van alle soorten stemmings- en pijnstoornissen. Bij depressie kunnen verhoogde concentraties van deze neurotransmitters de emotionele en somatische symptomen van depressie en angst verbeteren. Dit is een bijzonder interessant werkingsprofiel, gezien het nauwe verband tussen neuropathische pijn, angst en depressie.

Wat moet in eerste instantie worden gebruikt: pregabaline of duloxetine? Het is begrijpelijk dat deze vraag de betrokken milieus (industrie, specialisten) bezighoudt. Maar het is nog te vroeg om hierop een antwoord te geven, omdat we nog niet genoeg afstand kunnen nemen om een standpunt in te nemen. Volgens de guidelines die werden gepubliceerd door de EFNS (*European Federation of Neurological Societies*) in 2006, komen SNRI's op de tweede plaats, na pregabaline. De specialisten van deze *task force* zijn in 2005 echter gestopt met onderzoek naar de resultaten waarop ze hun aanbevelingen hebben gebaseerd. Volgens anderen zouden sowieso pregabaline en SNRI's op dezelfde lijn moeten worden geplaatst. Op dit moment kan deze discussie nog niet worden afgesloten. De NNT (*Number Needed to Treat*) pleit iets meer in het voordeel van pregabaline dan van duloxetine, terwijl de NNH (*Number Needed to Harm*), een soort tolerantieparameter, eerder in het voordeel van duloxetine zou pleiten. Het antwoord zal ongetwijfeld moeten komen uit klinische studies in de toekomst, waarin de twee geneesmiddelen ofwel naast elkaar worden gebruikt, ofwel echt worden vergeleken qua veiligheid en doeltreffendheid. En dan spreken we nog niet over de geneesmiddelen die nog in ontwikkeling zijn en hopelijk niet voor nog meer verwarring zullen zorgen. De plaats

van opiaten is gemakkelijker te bepalen, aangezien iedereen het erover eens is deze in derde lijn te gebruiken, eventueel in combinatie met duloxetine of pregabaline.

## Conclusie

Diabetische neuropathie omvat een groep complicaties die bijzonder pijnlijk zijn voor diabetespatiënten, en nog destabiliserender, omdat wij, artsen, dit nog te vaak over het hoofd zien en meer aandacht besteden aan andere complicaties, die we, terecht, belangrijker vinden. De DN4-studie heeft ons er echter op gewezen hoe erg PNP, ongeacht of deze al dan niet pijnlijk is, de levenskwaliteit van onze patiënten aantast, een gegeven dat we ethisch gezien niet meer kunnen negeren.

In tegenstelling tot andere complicaties, waarvoor screening duur is, kost de diagnose van PNP en DPNP niets en kan deze op enkele minuten tijd gebeuren door middel van een gerichte anamnese en een snel klinisch onderzoek. De uitbreiding van het therapeutische arsenaal met geneesmiddelen die verbeterde werkings- en tolerantieprofielen hebben, zou ons ertoe moeten aanzetten om hiervoor meer interesse te tonen en zo onze patiënten beter te helpen. De komende jaren zouden de therapeutische opties nog moeten worden uitgebreid en zou de plaats van deze nieuwe geneesmiddelen in mono- of combinatietherapie duidelijker moeten worden.

Dit artikel is een actualisering van een artikel van dezelfde auteur, dat eerder verscheen in *Louvain Médical* 2007;126(3):50-55.

### Referenties

1. Colin IM. Les neuropathies diabétiques: la complication négligée *Tempo Med* 2005;263:22-5.
2. Colin IM, Bouhassira D, Mathieu C, Van Acker KL. Les neuropathies diabétiques: quand la crise de nerf ronge le corps et l'esprit de nos patients. *Louv Med* 2007;126:550-55.
3. Vinik A and Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am* 2004;88:947-99.
4. Paisley AN, Abbott CA, van Schie CH, Boulton AJ. A comparison of the Neuroten against standard quantitative sensory-threshold measures for assessing peripheral nerve function *Diabet Med* 2002;5:400-5.
5. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974;2(7889):1127-31.
6. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lanteri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaud E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;29:36.
7. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, Nuber A, Pozza G, Ward JD. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996;39:1377-84.
8. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1518-22.
9. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH. EURODIAB Prospective Complications Study Group. 2005 Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352(4):341-50.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and regression of neuropathy. *Ann Int Med* 1995;44:155-61.
11. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
12. Vinik A. Clinical review: use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4936-45.
13. Wemicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Jyengar S, Raskin J. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1411-20.
14. Jensen TS, Backonja MM, Hernández Jiménez S, Tesfaye S, Valensi P, Ziegler D. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Vasc Dis Res* 2006;3:108-19.
15. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hanson PJ, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P. Treatment of neuropathic pain. In: *European Handbook of neurological management* (Brainin M and Hughes RAC, eds), Blackwell, Oxford, 2006.