

Neurologie/ Geneesmiddelen

Farmacotherapie bij neuropathische pijn

De behandeling van neuropathische pijn is in de eerste lijn gebaseerd op het gebruik van geneesmiddelen. Maar omdat neuropathische pijn een geheel andere oorsprong en karakter heeft dan de 'klassieke' nociceptieve pijn, gelden bij het instellen van de medicatie andere overwegingen.

Naar een voordracht door:
S. Vanderschueren

Redactionele coördinatie:
M. Langendries

EXPRESINFORMATIE

Neuropathische pijn ontstaat door een primaire laesie of beschadiging van het pijngelidende systeem. Patiënten met neuropathische pijn klagen niet alleen over pijn, maar ook over een aantal andere sensaties. Neuropathische pijn valt samen met het perifere gebied van een hersenregio, een zenuwwortel, een plexus of een zenuw.

Definitie van neuropathische pijn

De meest voorkomende vorm van pijn is nociceptieve pijn. Hij treedt op bij beschadiging van de perifere weefsels of organen, bijvoorbeeld door een beenbreuk, een hartinfarct of een galcrisis. Nociceptieve pijn wordt veroorzaakt door prikkeling van de nociceptoren of pijnreceptoren, de vrije uiteinden van pijngelidende zenuwvezels.

Neuropathische pijn heeft een andere oorsprong: de oorzaak is niet prikkeling van de nociceptoren, maar een primaire laesie of beschadiging van

het pijngelidende systeem. Neuropathische pijn kan zowel in het centrale als in het perifere zenuwstelsel optreden.

Enkele voorbeelden

Perifere neuropathische pijn kan ontstaan door beschadiging van de zenuwwortel, de plexus of een zenuw. De oorzaken zijn divers. De beschadiging kan bijvoorbeeld het gevolg zijn van een trauma, een metabole stoornis (zoals diabetes) en compressie. Enkele belangrijke aandoeningen die met neuropathische pijn gepaard kunnen gaan, zijn polyneuropathie, postherpetische neuropathie, trigeminusneuralgie en wortelcompressie in de wervelkolom (zie ook tabel 1). Elk afzonderlijk komen de verschillende oorzaken van perifere neuropathische pijn niet bijzonder vaak voor, maar als groep vormen ze een belangrijke problematiek.

Centrale neuropathische pijn (zie tabel 2) kan onder meer optreden bij CVA en multiple sclerose; vooral in gebieden met sensoriele tekorten kan pijn ontstaan. Centrale neuropathische pijn is vaak moeilijk te behandelen.

Hoe kan men neuropathische pijn herkennen?

Een patiënt met neuropathische pijn klaagt vaak niet alleen over pijn, maar ervaart ook een aantal andere sensaties.

- Allodynie: een prikkel die normaliter niet als pijnlijk wordt ervaren, veroorzaakt pijn; op de aangedane plek verdraagt de patiënt bijvoorbeeld het contact met kleding niet;
- Hyperalgesie: een pijnprikkel wordt te sterk waargenomen.

Andere sensorische symptomen kunnen paresthesieën en overdreven gevoeligheid van de huid (hyperesthesie) zijn. Bij hypo-esthesie en anesthesie, de zogenaamde negatieve sensorische symptomen, is de gevoeligheid juist verminderd; de patiënt geeft bijvoorbeeld aan dat het aangetaste gebied voos is, terwijl aanraking van zijn huid pijnlijk blijkt.

Kenmerkend voor neuropathische pijn is ook de anatomische distributie: de pijn valt samen met het perifere gebied van een hersenregio, zenuwwortel, een plexus of een zenuw.

Tabel 1

1

Voorbeelden van oorzaken van perifere neuropathische pijn

traumatische of iatrogene weefselschade
 zenuwcompressie of -entrapment
 polyneuropathie (hereditair, metabool, toxisch, inflammatoir, infectieus, paraneoplastisch, nutritioneel, gebonden aan vasculitis of amyloïdose, idiopathisch)
 plexuslaesie
 wortelcompressie
 stomp- en fantoompijn na amputatie
 postherpetische neuralgie
 ischemische neuropathie
 trigeminus- en glossofaryngeusneuralgie
 kankergerelateerde neuropathie (door tumorale zenuwinvasie of zenuwbeschadiging door heilkunde, radiotherapie en chemotherapie)

Tabel 2

2

Voorbeelden van oorzaken van centrale neuropathische pijn

cerebrovasculair accident
 multiple sclerose
 ruggenmerglaesie/myelopathie (compressief, infectieus, postischemisch)
 syringomyelie/syringobulbie
 ruimte-innemende processen

zijn vooral de coanalgetica van belang, hoewel ook voor opioïden een rol is weggelegd.

Corticosteroïden worden soms toegediend bij zenuwcompressie als gevolg van kanker. Men beoogt daarmee de patiënt op korte termijn verlichting te brengen. Corticosteroïden zijn echter niet geschikt voor de chronische behandeling van neuropathische pijn.

Beperkingen van de behandeling

Als men een behandeling voor neuropathische pijn instelt, is het belangrijk rekening te houden met een aantal beperkingen.

- Bij chronische neuropathische pijn is hoogstens een reductie van de pijn te verwachten; volledige analgesie is zeldzaam. Om het effect van de behandeling te testen, kan men gebruikmaken van een visuele-analogue schaal: op een lijnstuk met een score van 0 tot 10, geeft de patiënt de intensiteit van zijn pijn aan. Wegens het subjectieve karakter van pijn is een eenmalige beoordeling weinig zinvol. Beter is het om het verloop van de pijnscore in de tijd te volgen.

Een patiënt die op voorhand al weet dat hij niet op volledige analgesie hoeft te rekenen, zal doorgaans tevreden zijn als de pijn met eenderde afneemt. In absolute cijfers vinden de meeste patiënten een pijnscore van 3 op 10 of minder aanvaardbaar. Uiteraard moet de pijnreductie gepaard gaan met een verbeterd functioneren, zonder limiterende bijwerkingen.

- Bij een individuele patiënt is het effect van een behandeling onvoorspelbaar: de ene patiënt reageert goed op een therapie die bij een andere patiënt weinig of niets doet. Bij het instellen van een behandeling kan men dus een eerste middel uittesten en bij gebrek

Bij de behandeling van neuropathische pijn kunnen zowel coanalgetica als sommige klassieke analgetica worden ingezet. In de regel is ten hoogste een reductie van de pijn te verwachten. Vaak moeten verschillende middelen worden geprobeerd voor men een voldoende effect bereikt. Coanalgetica hebben geen onmiddellijk effect. De behandeling wordt stapsgewijs ingesteld.

Analgetica en pijnbestrijding

Voor de behandeling van pijn zijn verschillende categorieën middelen beschikbaar.

De klassieke analgetica zijn door de WHO ondergebracht in een 'pijn ladder', een stappenplan dat aangeeft in welke volgorde de verschillende analgetica bij patiënten met nociceptieve pijn kunnen worden geïntroduceerd en hoe ze met elkaar kunnen worden gecombineerd. Het schema, dat is opgesteld voor de behandeling van pijn bij kanker, bestaat uit drie stappen: paracetamol en NSAID's (stap 1), zwakke opioïden (stap 2) en sterke opioïden (stap 3).

Naast de klassieke analgetica zijn er de coanalgetica, geneesmiddelen waarvan de primaire indicatie niet pijnstilling is, maar een andere aandoening zoals depressie of epilepsie. Voor de behandeling van neuropathische pijn

aan effect eventueel op een ander middel overschakelen. De meeste coanalgetica zullen bij maximaal 1 op de 3 patiënten tot een pijnreductie van 50% of meer leiden.

- Vaak hebben coanalgetica geen onmiddellijk pijnstillend effect. Het kan enkele dagen duren voor het pijnstillende effect optreedt. Dat maakt coanalgetica ongeschikt voor de behandeling van acute pijn.
- Een behandeling met coanalgetica moet steeds stapsgewijs worden ingesteld, omdat de meeste van deze middelen bijwerkingen hebben. Veel bijwerkingen verdwijnen tijdens de titratiefase.
- Als om een of andere reden medicatie niet meer vereist is – bijvoorbeeld omdat voor een andere behandeling wordt gekozen –, is een geleidelijke afbouw te verkiezen om rebound- of onttrekkingsverschijnselen te vermijden.

Door het langzaam optredende effect, de noodzaak van titratie en de interindividuele verschillen in respons kan het soms weken tot maanden duren voor men een geschikte behandeling vindt.

De patiënt informeren

De beperkingen van de behandeling moeten aan de patiënt worden meegegeeld. Een goed voorgelichte patiënt zal niet zo snel teleurgesteld raken en zijn vertrouwen in de arts verliezen. Een patiënt die een coanalgeticum krijgt, moet ook weten dat hij geen rekening hoeft te houden met de primaire indicaties zoals die op de bijsluiter vermeld staan; voor een patiënt met chronische pijn kan het bepaald onaangenaam zijn als hij de indruk krijgt dat hij voor een geheel andere ziekte, bijvoorbeeld depressie, wordt behandeld. Ook moet de patiënt weten dat pijnstilling zuiver

symptomatisch is en andere ingestelde behandelingen niet overbodig maakt; onder andere bij diabetici is een dergelijk advies vaak noodzakelijk.

EXPRESINFORMATIE

Tricyclische antidepressiva, gabapentine, tramadol en sterke opioïden zijn de voorkeursmiddelen voor de behandeling van neuropathische pijn.

Voorkeursmiddelen

Onderzoek wijst uit dat vier groepen middelen de voorkeur genieten voor de behandeling van neuropathische pijn: tricyclische antidepressiva, gabapentine, tramadol en sterke opioïden. Voor het pijnstillende vermogen van deze middelen bij neuropathische pijnsyndromen is er solide bewijsmateriaal. Vooral patiënten met diabetische polyneuropathie of postherpetische neuropathie werden in grootschalige studies opgenomen.

Tricyclische antidepressiva

De tricyclische antidepressiva (TCA's) zijn breed spectrum analgetica. Ze worden gebruikt bij neuropathische pijn, en ook bij andere pijnproblemen zoals hoofdpijn, myofasciale pijnsyndromen en chronische lagerugpijn. Het pijnstillende effect komt onafhankelijk van het antidepressieve effect tot stand: ook bij niet-depressieve patiënten hebben TCA's een effect op pijn. Het pijnstillende effect treedt bij lagere doses op dan het antidepressieve effect; 30 à 50% van de antidepressieve dosis is voldoende. Ook is het pijnstillende effect al na 1 à 2 weken waarneembaar, terwijl het antidepressieve effect vaak pas na 3 tot 5 weken tot uiting komt. Hoewel het pijnstillende en antidepressieve effect los staan van elkaar, hebben TCA's in analgetische doses ook een gunstig effect op de stemming. Daarnaast verbeteren TCA's de slaap,



die vaak verstoord is bij patiënten met neuropathische pijn.

De voorkeur gaat uit naar amitriptyline^a, omdat met dit middel het meeste onderzoek is gebeurd. Men start met 25 mg, 1 à 2 uur voor het slapengaan; bij patiënten ouder dan 65 jaar bedraagt de startdosis 10 mg. De dosis mag om de 3 à 7 dagen met 10 à 25 mg worden verhoogd. De onderhoudsdosis bedraagt 50 à 150 mg per dag, meestal 75 à 100 mg per dag.

Vooral bij oudere patiënten moet men rekening houden met het risico van orthostatische hypotensie, cardiale geleidingsstoornissen en anticholinerge effecten. TCA's zijn gecontraïndiceerd bij hartziekte, prostaathyperplasie, geslotenhoekglaucoom, cognitieve disfunctie en epilepsie. Nortriptyline^b, imipramine^c en desipramine^d geven minder slaperigheid, orthostatische

a. Redomex, Tryptizol
b. Nortrilen
c. Tofranil
d. Pertofran

Tabel 3

3

De prijs van enkele behandelingen

preparaat	dosis	prijs/maand (euro)
amitriptyline	100 mg/dag	11,88
tramadol	400 mg/dag	31,31
morfine	120 mg/dag	49,01
buprenorfine (pleisters)	1 pleister 52,50 µg/u om de 3 dagen	112,92
fentanyl (pleisters)	1 pleister 50 µg/u om de 3 dagen	97,14-130,29*
gabapentine	2.400 mg/dag (3 x 800 mg Neurontin)	99,53
pregabaline	600 mg/dag	125,95

* naargelang preparaat

hypotensie en anticholinerge bijwerkingen dan amitriptyline. Ze kunnen worden gebruikt als amitriptyline niet goed wordt verdragen.

Gabapentine

Gabapentine^e is een anti-epilepticum. De aanvangsdosis bedraagt 1 à 3 x 300 mg/dag, de onderhoudsdosis 3 x 300 mg/dag à 3 x 1.200 mg/dag; de meeste patiënten krijgen 1.600 à 2.400 mg/dag. De bijwerkingen, zoals slaperigheid en duizeligheid, zijn veeleer gering, wat in de Verenigde Staten tot een veelvuldig gebruik van het middel heeft geleid. In België wordt gabapentine alleen vergoed bij diabetische polyneuropathie en postherpetische neuralgie als amitriptyline gecontraïndiceerd is, onvoldoende effect heeft of niet wordt verdragen.

Tramadol

Tramadol^f is een zwak opioïd, dat ook de heropname van noradrenaline en serotonine remt. Tramadol is een breedspectrumanalgeticum; het wordt eveneens gebruikt bij nociceptieve pijn, namelijk in de tweede fase van de pijnladder. De startdosis bedraagt 50 à 100 mg/dag en kan zo nodig geleidelijk

worden opgevoerd tot 400 mg/dag. Bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, constipatie, duizeligheid, slaperigheid en epilepsie. Tramadol geeft zelden aanleiding tot verslaving.

Sterke opioïden

Sterke opioïden die kunnen worden gebruikt, zijn perorale morfine^g en de transdermale preparaten met fentanyl^h en buprenorfineⁱ. Nieuwer is het perorale preparaat hydromorfon^j. Methadon^k wordt de laatste jaren opnieuw meer gebruikt, vooral in pijncentra, omdat het een meervoudig aangrijpingspunt heeft: naast morfineachtige eigenschappen.

Welbekende bijwerkingen van sterke opioïden zijn constipatie, misselijkheid, slaperigheid en cognitieve disfunctie. Pijn kan men beschouwen als een 'antidotum' tegen ademhalingsdepressie: een patiënt met pijn zal meestal geen ademhalingsdepressie vertonen als hij met morfinederivaten wordt behandeld.

Bij chronisch gebruik van sterke opioïden kan tolerantie (gewenning) optreden. Opioïdrotatie kan dan uitkomst brengen. Voldoende pijnstilling zonder hinderlijke bijwerkingen kan immers vaak verkregen worden door

een alternatief morfinomimeticum in een relatief lagere dosis toe te dienen.

Bij chronische behandeling met sterke opioïden is fysieke afhankelijkheid de regel; onttrekkingsverschijnselen kunnen worden voorkomen door de behandeling geleidelijk af te bouwen. Psychische afhankelijkheid of verslaving treedt in de regel niet op als de patiënt goed is geselecteerd en tijdens de behandeling goed wordt begeleid; patiënten met een voorgeschiedenis van problematisch alcohol- of drugsgebruik komen niet in aanmerking voor een behandeling met sterke opioïden.

EXPRESINFORMATIE

Als tweede keuze gelden een aantal middelen waarvan de doeltreffendheid niet overtuigend is bewezen en/of die hinderlijke bijwerkingen hebben. Combinatietherapie is een veelbelovend spoor dat nader zal moeten worden onderzocht. Af te raden behandelingen zijn langdurige toediening van vitaminen – tenzij in zeldzame, geselecteerde gevallen –, neuroleptica en intramusculaire preparaten.

Tweedekeuzemiddelen

Als tweede keuze voor de behandeling van neuropathische pijn gelden oudere anti-epileptica, zoals carbamazepine^l, valproaat^m en fenytoïneⁿ. Het gebruik van deze coanalgetica berust meer op traditie dan op grootschalige studies. Bovendien kunnen oudere anti-epileptica ernstige bijwerkingen induceren en is follow-up met laboratoriumanalyses vereist.

g. Kapanol, Morphine Teva, MS Contin, MS direct

h. Durogesic, Fentanyl Bexal

i. Transtec

j. Palladone

k. Mephenon

l. Tegretol

m. Depakine

n. Diphantoïne

e. Neurontin en generische middelen

f. Contramal, Dolzam, Tradonal, Tradonal Odis

Vele nieuwere anti-epileptica zoals lamotrigine^o en oxcarbazepine^p worden eveneens voorgesteld voor de behandeling van neuropathische pijn, maar grootschalige studies in deze indicatie zijn vereist vóór ruimer gebruik kan aangemoedigd worden. Carbamazepine blijft wel de eerste keuze voor trigeminusneuralgie.

In tegenstelling tot de TCA's spelen de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) een veeleer bescheiden rol in de behandeling van neuropathische pijn. Van fluoxetine is niet bewezen dat het een beter effect heeft dan placebo. Paroxetine^q en citalopram^r scoren in sommige studies beter dan placebo. Wegens zijn bredere werkingsmechanisme heeft de SNRI venlafaxine^s mogelijk iets meer effect op neuropathische pijn. Bupropion^t, een SNRI die in België alleen is geregistreerd als hulpmiddel bij stoppen met roken, is eveneens bestudeerd bij neuropathische pijn.

Antiarritmica zoals intraveneus lidocaïne^u en peroraal mexiletine^v worden in België vooral in pijncentra ingezet. In de Verenigde Staten worden lidocaïnepleisters gebruikt in de eerste lijn. In tegenstelling tot opioïdenpleisters hebben lidocaïnepleisters een zuiver lokaal effect; ze worden daarom rechtstreeks op het pijnlijke gebied aangebracht, vooral bij postherpetische neuralgie.

Nieuwe ontwikkelingen

Recentelijk is het anti-epilepticum pregabaline^w bestudeerd voor de behandeling van neuropathische pijn.

- o. Lamictal
- p. Trileptal
- q. Seroxat, Aropax
- r. Citalopram
- s. Efexor
- t. Zyban
- u. Xylocard
- v. Mexitil
- w. Lyrica

Sinds kort wordt pregabaline vergoed voor diabetische polyneuropathie en postherpetische neuralgie, als amitriptyline gecontraïndiceerd is, onvoldoende effect heeft of niet verdragen wordt. Meer ervaring is vereist om het middel te kunnen positioneren ten opzichte van de bestaande behandelingen.

Totnogtoe is slechts weinig onderzoek uitgevoerd naar het combineren van middelen bij neuropathische pijn. Een recent, gecontroleerd onderzoek bij patiënten met neuropathische pijn heeft gabapentine of morfine vergeleken met de combinatie van beide. Een rangschikking na vijf weken volgens toenemende effectiviteit leverde het volgende resultaat op: placebo, gabapentine, morfine, combinatietherapie. Met de combinatietherapie behaalde

men een niveau van pijnreductie dat maar zelden wordt bereikt met monotherapie. Van elk middel werd een lagere dosis gebruikt dan bij monotherapie. Bijwerkingen zoals droge mond en constipatie kwamen significant vaker voor dan bij monotherapie. Toch bleken de bijwerkingen van de gebruikte middelen niet additief te zijn en werd de behandeling globaal goed verdragen.¹ De precieze voordelen van combinatietherapie zullen nader moeten worden onderzocht; zo nodig zullen gecombineerde behandelingschema's moeten worden uitgewerkt.

Prijs

Tabel 3 geeft een overzicht van de prijs van een maandelijkse behandeling met verschillende van de besproken behandelingen; de berekening is gebaseerd op de gebruikelijke doses. Bij de





morfinepreparaten is klassieke orale morfine als voorbeeld gekozen; dat kost per patiënt ongeveer 50 euro per maand. De recentere preparaten, en dan vooral de pleisters, zijn echter duurder – een behandeling kost al snel 100 à 150 euro per maand –, zodat de kosten uiteindelijk toch nog ongeveer even hoog zullen oplopen als die van gabapentine.

Onwerkzame middelen

In zeldzame gevallen is neuropathische pijn te wijten aan een gebrek aan vitamine B₁, B₆ of B₁₂. Suppletie is dan zinvol. Buiten deze situaties moet het voorschrijven van vitamines ten koste van echt werkzame behandelingen worden vermeden. Neuroleptica zijn niet werkzaam gebleken bij de behandeling van neuropathische pijn, terwijl ze gepaard gingen met veel bijwerkingen.

Het intramusculair toedienen van analgetica wordt niet aangeraden. Injecties hebben bij veel patiënten een sterk psychisch effect: al gauw kan de patiënt niet meer zonder, ongeacht welk middel wordt toegediend.

Conclusie

Bij de medicamenteuze behandeling van neuropathische pijn kan men in de eerste lijn het beste een keuze maken uit de tricyclische antidepressiva, gabapentine, tramadol en sterke opioïden. Vaak zal men enige tijd moeten zoeken voor men een geschikte behandeling vindt: een gebrek aan effect of het optreden van bijwerkingen kunnen ertoe leiden dat de patiënt de behandeling staakt. Het is belangrijk dat de patiënt wordt geïnformeerd over de mogelijke hindernissen en beperkingen. Welk middel men eerst probeert, wordt in hoge mate bepaald door de bestaande comorbiditeit; het gebruik van TCA's is vaak risicovol bij ouderen met comorbiditeit. Ook de prijs kan een criterium zijn. Refractaire

patiënten kunnen naar een pijncentrum worden verwezen.

Prof. dr. Steven Vanderschueren is adjunct-kliniekhoofd van de dienst Interne Geneeskunde van het UZ Gasthuisberg in Leuven en verbonden aan het Leuvens Algologisch Centrum (LAC, UZ Pellenberg).

Referentie:

1. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352(13):1324-34.

Aanbevolen literatuur:

Chen H, Lamer TJ, Rho RH, Marshall KA, Sitzman BT, Ghazi SM, Brewer RP. Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. *Mayo Clin Proc* 2004 Dec;79(12):1533-45.
Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett CJ, Bushnell MC, Farrar JT, Galer BS, Haythornthwaite JA, Hewitt DJ, Loeser JD, Max MB, Saltarelli M, Schmader KE, Stein C, Thompson D, Turk DC, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol*. 2003 Nov;60(11):1524-34.
Mendell JR, Sahenk Z. Clinical practice. Painful sensory neuropathy. *N Engl J Med*. 2003 Mar 27;348(13):1243-55.

TBC en borstvoeding beschermen tegen allergie

Volgens de hygiënehypothese wordt de dramatische toename van atopische ziekten in westerse landen veroorzaakt doordat kinderen steeds minder infectieziekten doormaken zoals tuberculose en infecties met parasieten (darmwormen) die het afweersysteem sterk stimuleren.

Promovendus Charlie Obihara van de Universiteit Utrecht onderzocht deze stellingen. Voor een deel werd de theorie bevestigd: kinderen met een tuberculose-infectie hadden minder atopische symptomen en reageerden minder op huidtesten voor allergieën dan kinderen zonder deze infectie.

Hoe sterker de Mantoux-huidtest was, hoe minder atopische symptomen eroptraden. Bij een infectie met spoelwormen daarentegen kwamen juist meer allergieën voor, maar dat effect verdween wanneer kinderen daarbij een tuberculose-infectie hadden.

Ook borstvoeding blijkt een beschermend effect te hebben. Kinderen die langer dan zes maanden borstvoeding kregen, hadden minder atopische verschijnselen dan kinderen die korter borstvoeding kregen. Hoe langer de borstvoeding, hoe minder atopische verschijnselen. Bij kinderen met atopische ouders was geen effect te vinden van borstvoeding. Waarschijnlijk overheerst hier een genetische aanleg. Roken van de moeder tijdens de zwangerschap leidt tot meer astma bij de kinderen, maar niet tot meer hooikoorts of eczeem.

Bron: Universiteit Utrecht