

NIEUWE AANGRIJPINGS- PUNTEN VOOR BEHANDELING VAN NEUROPATHISCHE PIJN

In de hedendaagse pijntherapie blijft neuropathische pijn een uitdaging voor klinici om te behandelen en voor onderzoekers om te onderzoeken. Prof. dr. Pascal Vanelderen ging in zijn doctoraatsthesis op zoek naar nieuwe aangrijpingspunten voor potentiële nieuwe geneesmiddelen en behandelingen voor neuropathische pijn.

Prof. dr. Pascal Vanelderen, anesthesioloog: "Je kan drie soorten van pijn onderscheiden. Nociceptieve pijn is pijn die ontstaat bij weefselbeschadiging en heeft als dusdanig eigenlijk een alarmfunctie. Viscerale pijn is pijn van de inwendige organen. Dit is eerder een diffuus soort van pijn, met vagere klachten. Een derde type pijn ten slotte is neuropathische pijn. Dit is pijn die ontstaat na beschadiging van het perifere of centraal zenuwstelsel en waarvoor we op dit ogenblik nog geen specifieke medicamenteuze behandeling kunnen aanbieden. Met een geschatte prevalentie van 1,5 percent, is de last van neuropathische pijn voor patiënten en gezondheidszorgsystemen nochtans groot. Patiënten met neuropathische pijn ervaren een lage levenskwaliteit wat hun gezondheid betreft en brengen een hoge kost voor de gezondheidszorg met zich mee."

Welke medicamenten kunnen jullie voorschrijven bij neuropathische pijn?

"Voor neuropathische pijn zijn er geen specifieke medicaties, we kunnen tricyclische antidepressiva voorschrijven ofwel bepaalde anti-epileptica omdat deze medicaties als 'bijwerking' neuropathische pijn kunnen verminderen. Daarmee is de kous af. Hier komt nog bij dat deze groepen van medicatie vrij veel nevenwerkingen hebben wat invloed heeft op de therapietrouw en mensen vaak met hun pijn blijven zitten."

Is er nog niet veel geweten over neuropathische pijn?

"Paradoxaal genoeg wordt er vooral onderzoek gedaan naar neuropathische pijn bij aandoeningen die minder frequent zijn zoals posttherpetische neuralgie of diabetische polyneuropathie. Daarom hebben wij ons voor ons onderzoek toegespitst op frequentere klinische pathologieën zoals occipitalis neuralgie, een type van perifere neuropathische pijn die ontstaat door prikkeling van de achterhoofdzenuw. We hebben het effect van gepulseerde radiofrequente therapie hierop onderzocht."

"Daarnaast onderzochten we pijn bij lumboischialgie, ten gevolge van prikkeling van de zenuwwortel door bijvoorbeeld een discushernia. Dit is een van de meest voorkomende vormen van centrale neuropathische pijn maar vreemd genoeg is deze aandoening het minst onderzocht, zowel in de kliniek als bij dierenonderzoek."



Prof. dr. Kris Vissers en prof. dr. Pascal Vanelderen

Wat hebben jullie onderzocht?

"Bij lumboischialgie hebben we gekeken naar het effect van minocycline, een tetracycline antibioticum. Het klinkt misschien wat raar: een antibioticum gebruiken om pijn te bestrijden. Het rationale daar achter is dat de afgelopen jaren duidelijk geworden is dat pijn niet alleen ontstaat binnen neuronen maar dat ook de omgevende ondersteunende cellen, zoals microglia of astrocyten, een heel belangrijke rol spelen bij het ontstaan en in stand houden van neuropathische pijn."

"Een van de belangrijke molecules binnen dit mechanisme is BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Bij neuropathische pijn zien we dat de microglia geactiveerd worden en meer BDNF gaan produceren. Dit wordt getransporteerd naar de zenuwcellen waardoor deze hypergevoelig worden en neuropathische pijn genereren en in stand houden."

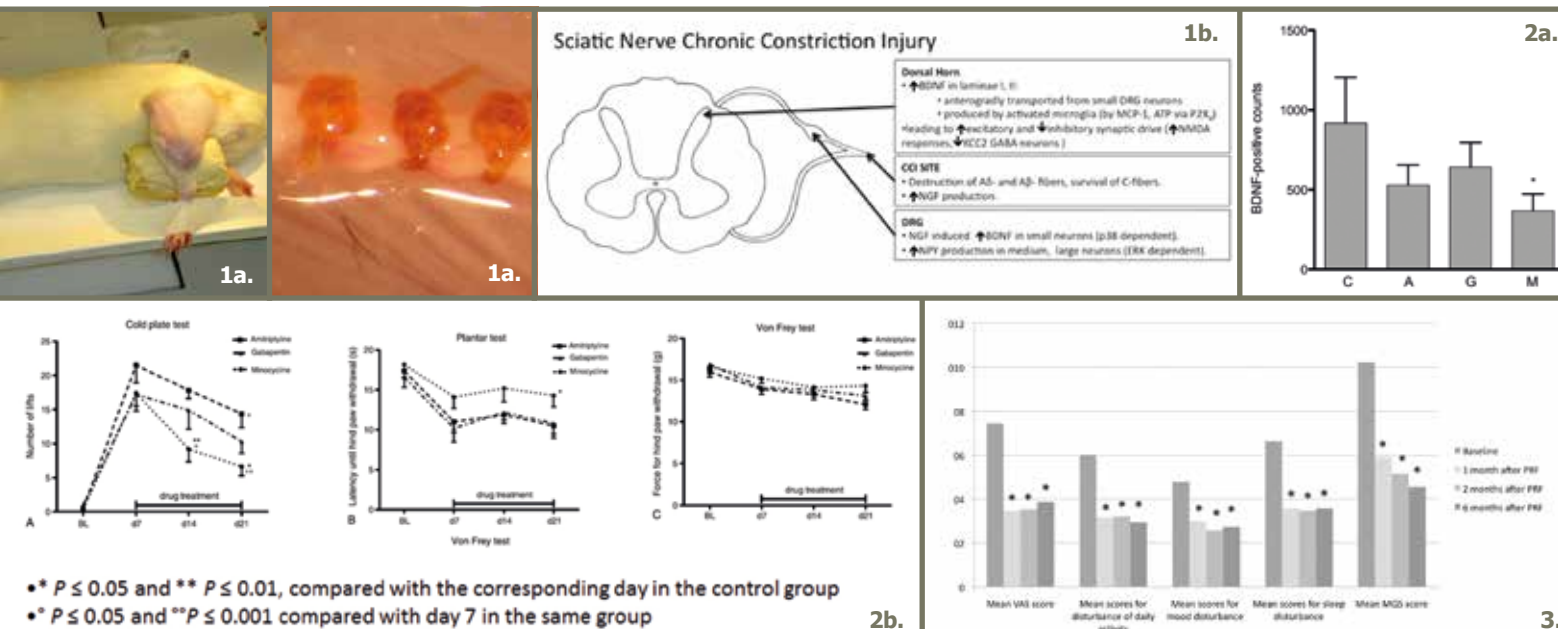
"Minocycline gaat specifiek microglia inhiberen waardoor er minder BDNF vrijgave is en hopelijk ook minder neuropathische pijn. Dat hebben we in verschillende hoofdstukken onderzocht."

"In het eerste hoofdstuk bespreken we wat er op dit moment in de literatuur bekend is over BDNF en neuropathische pijn. Er blijken heel veel diervormen te zijn waarvan één ons bijzonder interesseerde omdat de expressie van BDNF er zeer goed onderzocht is: het chronische constrictie model van de nervus ischiadicus. Dit hebben wij als model gebruikt voor onze studie." (zie figuren 1a en 1b)

"We hebben de ratten in ons onderzoek drie verschillende medicamenten gegeven. Een was amitriptyline, dat is een tricyclisch antidepressivum dat ook bij mensen gebruikt wordt om neuropathische pijn te bestrijden. Het tweede was gabapentin, een anti-epilepticum, ook gebruikt bij mensen. Het derde was de minocycline, wat nog nooit eerder gebruikt is om neuropathische pijn te behandelen."

"We zagen dat amitriptyline en minocycline het neuropathisch pijnge-drag bij de ratten verminderde, maar vreemd genoeg niet gabapentin. Bovendien hebben we gekeken naar de expressie van het BDNF in

Figuur 1a. Het chronische constrictie model van de n. Ischiadicus. Hierbij worden 4 ligaturen aangebracht proximaal van de trifurcatie van deze zenuw om neuropathische pijn uit te lokken bij proefdieren. **Figuur 1b.** De rol van BDNF bij het ontstaan van neuropathische pijn in het chronische constrictie model van de n. Ischiadicus. **Figuur 2a.** Het effect van amitriptyline (A), gabapentine (G) en minocycline (M) op BDNF-expressie in het ruggemerg van de proefdieren.



Figuur 2b. Het effect van amitriptyline, gabapentine en minocycline op het neuropathische pijngedrag bij proefdieren. **Figuur 3.** Het effect van gepulseerde radiofrequente therapie (PRF) van de occipitale zenuwen op pijn (VAS score), kwaliteit van leven en medicatiegebruik (MQS score) bij patiënten met occipitalis neuralgie.

het ruggenmerg van de ratten. Daar zagen we dat amitriptyline geen effect had op de BDNF-expressie maar minocycline wel. Dus minocycline werkt via een ander mechanisme dan amitriptyline.” (zie figuren 2a en 2b)

“Daarna zijn we naar de derde studie gegaan, nl het toedienen van minocycline aan mensen met lumboschialgie en dus neuropathische pijn. We hebben hiervoor een studie opgezet met drie groepen. De eerste groep kreeg amitriptyline, we wisten uit ons dierenonderzoek dat dit een effect heeft. De tweede groep kreeg minocycline, het antibioticum. De derde groep was een placebogroep, ter controle.”

Wat was het resultaat?

“Dat zowel amitriptyline als minocycline de neuropathische pijn bij mensen vermindert in vergelijking met het placebo. Maar ook dat minocycline veel minder nevenwerkingen heeft dan amitriptyline waardoor mensen langer therapietrouw blijven. En minocycline had zelfs een sterker effect dan amitriptyline op neuropathische pijn.”

“Dat is beloftevol maar er is uiteraard nog veel meer onderzoek nodig. Dit was slechts een eer-

ste korte studie van 14 dagen omdat het een ‘first in humans’ was en omdat je om ethische redenen mensen geen jaar op medicatie kan laten staan die misschien niet werkt.”

Wat hebben jullie onderzocht met betrekking tot perifere neuropathische pijn?

“In het vijfde hoofdstuk hebben we in de literatuur gekeken wat er al gekend is over occipitalis neuralgie en welke behandelingen toegepast worden, zeker op interventioneel vlak. Globaal genomen zagen we dat er verschillende behandelingen toegepast worden maar dat er nog geen gouden standaard is. En wat er al gepubliceerd is, gaat over kleine patiëntengroepen of zijn case-reports. Toegepaste behandelingen zijn inspuitingen met corticoiden of botox, neurostimulatie en tot slot gepulseerde radiofrequentie therapie.”

“Wij hebben een prospectieve studie opgezet om het effect van gepulseerde radiofrequentie therapie na te gaan. Er werden 20 mensen geïncludeerd en gedurende een half jaar opgevolgd. Uit het onderzoek bleek dat zij het wat betreft pijnkwantiteit beter deden, maar ook op vlak van dagelijks functioneren waren er verbeteringen.” (zie figuur 3)

Tot slot gingen jullie nog op zoek naar beter manieren om neuropathische pijn te diagnosticeren?

“We leven in de 21ste eeuw en toch werken we nog altijd met vragenlijsten om na te gaan of een patiënt neuropathische pijn heeft. We zijn op zoek gegaan naar sleutelmoleculen in het bloed en cerebrospinaal vocht die ervoor zorgen dat de neuropathische pijn standhoudt bij patiënten met chronische lumbosacrale radiculair pijn, veroorzaakt door het failed back surgery syndrome. We hebben een aantal moleculen kunnen onderscheiden die beloftevol zijn bij de diagnostiek van neuropathische pijn en die nu verder moeten geïnvesteerd worden op hun waarde.”

Grete Bollen

Prof. dr. Pascal Vanelderden

Promotoren: prof. dr. Kris Vissers en prof. dr. Eric Roubos

Co-promotoren: prof. dr. Tamas L. Kozicz en prof. dr. Jan Van Zundert (ZOL)

Doctoraalscriptie verdedigd op 11 november 2014 aan de Radboud Universiteit Nijmegen