

# De farmacologische behandeling van neuropathische pijn

JH Vranken, MH van der Vegt

## Inleiding

In Nederland heeft 19% van de bevolking matige tot ernstige chronische pijnklachten. Die klachten leiden tot een belangrijke vermindering van de kwaliteit van leven. Ongeveer 5% van de patiënten met chronische pijn heeft neuropathische pijnklachten.<sup>1,2</sup> Van de patiënten die naar een pijnpolikliniek worden verwezen lijdt 30% aan neuropathische pijn.<sup>3</sup>

De *International Association for the Study of Pain* (IASP) definieert neuropathische pijn als 'pijn veroorzaakt door een primaire beschadiging of functiestoornis van het zenuwstelsel'.<sup>4</sup> De symptomen en verschijnselen ontstaan doordat de normale zenuwfunctie verandert. Zij kunnen zowel positief zijn (pijn, paresthesiën, dysesthesie, hyperalgesie, allodynie) als negatief (hypo-esthesie, hypo-

## Samenvatting

Vranken JH, Van der Vegt MH. De farmacologische behandeling van neuropathische pijn. *Huisarts Wet* 2006;49(12):622-8. Naar schatting lijdt 1% van de Nederlandse bevolking aan neuropathische pijn. De pijnklachten zijn het gevolg van neuroplasticiteit: functionele en/of structurele veranderingen in beschadigde zenuwen. Er zijn veel verschillende behandelingen voor neuropathische pijn, maar men is het er nog niet over eens welke behandeling het meest effectief is. Op basis van de beschikbare literatuur zou men de voorkeur kunnen geven aan tricyclische antidepressiva. De mogelijk ernstige bijwerkingen beperken echter de toepassingsmogelijkheden van deze analgetica. De anti-epileptica pregabaline en gabapentine stillen de neuropathische pijn ongeveer even goed, maar hebben minder bijwerkingen en geven minder kans op ernstige complicaties. Zij zijn een alternatief, maar helaas heeft niet meer dan 70% van de patiënten er baat bij. Bij de overige patiënten zouden combinaties van analgetica met verschillend werkingsmechanisme, waaronder opioïden, tot adequate pijnstilling kunnen leiden. Naar de effectiviteit van zulke combinaties is echter geen onderzoek gedaan, zodat we niet weten wat de optimale combinatie en het beste doseringsschema is. Uiteindelijk blijkt 10% van de naar een pijnpolikliniek verwezen patiënten met neuropathische pijn ongevoelig voor farmaca.

Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, afdeling Anesthesiologie, Pijncentrum: Postbus 22700, 1100 DE Amsterdam: dr. J.H. Vranken, anesthesioloog; M.H. van der Vegt, anesthesioloog. Correspondentie: j.h.vranken@amc.uva.nl  
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

algésie, spierzwakte, verandering van reflexen). Kenmerkend voor neuropathische pijn is het optreden van spontane (stimulusonafhankelijke) brandende pijn, die vaak continu aanwezig is maar soms overgaat in een elektrische, schietende pijn (tabel 1).<sup>5-7</sup> Neuropathische pijn kan, afhankelijk van de plaats van de beschadiging en de aangedane functie, perifeer of centraal zijn. Perifere neuropathische pijnsyndromen zijn bijvoorbeeld diabetische polyneuropathie, HIV-gerelateerde neuropathie, plexopathie na trauma of bestraling, postherpetische neuralgie en *entrapment*-neuropathie. Centrale pijnsyndromen kunnen onder andere optreden na een beroerte, traumatische ruggenmergbeschadiging, postischemische myelopathie, de ziekte van Parkinson en multipele sclerose. Perifere en centrale neuropathische pijn hebben dezelfde kenmerken en krijgen dezelfde behandeling. Patiënten met centrale pijnsyndromen ondervinden echter meer beperkingen, hebben meer pijn en reageren meestal minder gunstig op analgetica (tabel 2). Centrale pijnsyndromen zijn bovendien soms moeilijk te herkennen vanwege de uitgebreidheid van de pijn en de plaats(en) waar zij optreedt: bij een dwarslaesie of syringomyelie voelt de patiënt soms pijn in het gehele lichaam onder het niveau van de beschadiging in het ruggenmerg; na een beroerte kan de pijn in één lichaamshelft optreden en bij multipele sclerose voelt de patiënt neuropathische pijnen diffuus in het gehele lichaam.<sup>8</sup>

**Tabel 1** Symptomen, optredend bij neuropathische pijn<sup>4</sup>

Allodynie	pijn veroorzaakt door een, in normale omstandigheden, niet pijnlijke prikkel (tast, vibratie)
Hyperpathie	abnormale pijnlijke reactie, veroorzaakt door een repetitieve (niet pijnlijke) prikkel
Hyperalgesie	pijn prikkel doet meer en langer pijn dan verwacht
Hypoalgesie	pijn prikkel doet minder pijn dan verwacht
Hyperesthesie	met verhoogde gevoeligheid reagerend op een prikkel
Hypo-esthesie	met verlaagde gevoeligheid reagerend op een prikkel
Dysesthesie	spontane, abnormale onplezierige sensatie
Paresthesie	spontane, abnormale sensatie

## De behandeling van neuropathische pijn

Er zijn diverse analgetica met verschillende farmacokinetische en farmacodynamische profielen die neuropathische pijn kunnen verlichten. Wij geven in dit artikel een overzicht van de verschillende analgetica en doen aanbevelingen voor de behandeling, op basis van *evidence-based* en *authority-based judgement* uit de literatuur.<sup>9-11</sup> Om een rationele keuze tussen deze verschillende analgetica mogelijk te maken, gebruiken wij het *number needed to treat* (NNT): het aantal patiënten dat behandeld zou moeten worden om één patiënt meer dan 50% pijnverlichting te laten ervaren. Hoe lager het NNT, hoe effectiever de behandeling is. Een NNT is steeds specifiek voor één bepaald analgeticum bij één bepaald

## De kern

- ▶ Analgetica ter verlichting van neuropathische pijn kunnen, op basis van effectiviteit en mogelijk optreden van bijwerkingen, onderverdeeld worden in middelen van eerste, tweede en derde keuze.
- ▶ Amitriptyline is het middel van eerste keuze voor de behandeling van neuropathische pijn.
- ▶ Pregabaline of gabapentine komen in aanmerking wanneer behandeling met amitriptyline niet mogelijk is of gepaard gaat met te veel bijwerkingen.
- ▶ Om de kans van slagen zo groot mogelijk te maken, moet men deze analgetica op de juiste manier voorschrijven (startdosis, onderhoudsdosis, maximale dosis). Men mag de behandeling pas als niet-effectief beschouwen indien het maximale doseringsschema niet werkzaam blijkt.
- ▶ Monotherapie heeft de voorkeur. Combinatietherapieën zijn echter vaak onontbeerlijk bij de behandeling van neuropathische pijn. Kennis van het werkingsmechanisme van de gebruikte pijnstillers is vereist om mogelijke bijwerkingen tot een minimum te beperken.

pijnsyndroom. Een bepaalde pijnstiller kan bij de behandeling van bijvoorbeeld postherpetische neuralgie een ander NNT hebben dan voor diabetische polyneuropathie, fantoompijn of centrale neuropathische pijn.<sup>12</sup> Een overzicht van de verschillende

analgetica met hun NNT (en 95%-betrouwbaarheidsinterval) voor specifieke pijnsyndromen staat in *tabel 2*.

## Antidepressiva

Er is overtuigend bewijs voor de effectiviteit van sommige antidepressiva bij de behandeling van neuropathische pijn.<sup>13</sup>

### Amitriptyline

Amitriptyline is de eerste keus ter verlichting van neuropathische pijn. De startdosis is 25 mg 's avonds en de uiteindelijke dagdosis is 75-150 mg. In een recente meta-analyse bleek dit tricyclische antidepressivum het effectiefste middel te zijn. Het werkingsmechanisme bestaat enerzijds uit de blokkade van de heropname van noradrenaline en serotonine in zenuwcellen, anderzijds uit de blokkade van membraankanalen (zodat de instroom van Ca<sup>2+</sup> en Na<sup>+</sup> afneemt) en de beïnvloeding van adenosine- en NMDA-receptoren. De groep tricyclische antidepressiva heeft echter bijwerkingen die het gebruik ervan beperken bij bijvoorbeeld patiënten met hartaandoeningen, glaucoom en de neiging tot urineretentie. De combinatie van tricyclische antidepressiva en MAO-remmers kan leiden tot een serotonerg syndroom.<sup>8,14,15</sup>

### Venlafaxine

Venlafaxine is een serotonine- en noradrenalineheropnameremmer. De startdosis is 37,5 mg en de uiteindelijke dagdosis is 75-225 mg.

**Tabel 2** Overzicht van de verschillende analgetica met het NNT, de belangrijkste bijwerkingen en de plaats in de behandeling<sup>12-15,18,22,25,32</sup>

Analgeticum	Perifere neuropathische pijn,* NNT		Centrale neuropathische pijn,† NNT		Belangrijkste bijwerkingen	Plaats in de behandeling
	mediaan	95%-BI	mediaan	95%-BI		
Amitriptyline	3,1	(2,7-3,7)	4,0	(2,6-8,5)	sedatief, urineretentie, ritmestoornissen	eerste keuze voor alle neuropathische pijnsyndromen
Venlafaxine	5,5	(3,4-14)	?		sedatief, misselijkheid	tweede keuze voor perifere neuropathische pijnsyndromen
Duloxetine‡	4,1	(2,9-7,2)	?		sedatief, misselijkheid	tweede keuze voor diabetische polyneuropathie
SSRI	6,8	(3,4-441)	?		sedatief, misselijkheid	stemmingsstoornissen op de voorgrond met daarbij ook neuropathische pijn
Carbamazepine§	2,0	(1,6-2,5)	3,4	(1,7-105)	atroventriculair blok, agranulocytose, aplastische anemie	eerste keuze voor trigeminusneuralgie
Lamotrigine	4,9	(3,5-8,1)	?		duizeligheid, sedatie, Stevens-Johnson-syndroom	tweede keuze voor perifere neuropathische pijnsyndromen
Gabapentine	4,7	(4,0-5,6)	?		perifere oedemen, slaperigheid, duizeligheid	eerste keuze voor alle neuropathische pijnsyndromen
Pregabaline	4,2	(3,4-5,4)	?		perifere oedemen, slaperigheid, duizeligheid	eerste keuze voor alle neuropathische pijnsyndromen
Tramadol	3,5	(2,4-5,9)	?		misselijkheid, duizeligheid, obstipatie, braken	eerste keuze uit de groep van de opioïden, eventueel in combinatie met anti-epileptica; niet gebruiken in combinatie met amitriptyline (serotonerg syndroom)
Opioiden	2,5	(2,0-3,2)	2,7	(2,1-3,6)	sedering, obstipatie, anorexie, misselijkheid en braken	eventueel in combinatie met een antidepressivum en/of anti-epilepticum
Ketamine	7,6	(4,4-27)	5,5	(3,4-14)	sedering, hallucinaties, dissociatie en nachtmerries	anestheticum, behandeling van derde keuze, door gespecialiseerde pijnkliniek te starten
Capsaïcine 0,075%	6,7	(4,6-12)	?		branderigheid, jeuk; niet toepassen op slijmvliezen	neuropathische pijn met belangrijke allodynie, eventueel in combinatie met antidepressiva en/of anti-epileptica

?: niet bekend.

Alle NNT-waarden zijn gebaseerd op onderzoek onder patiënten behandeld in de tweede of derde lijn.

\* Perifere neuropathische pijnsyndromen inclusief postherpetische neuralgie en diabetische polyneuropathie, maar met exclusie van HIV-polyneuropathie.

† Centrale neuropathische pijnsyndromen, optredend na beroerte of na ruggenmergbeschadiging.

‡ Gebaseerd op één onderzoek onder 457 patiënten met diabetische polyneuropathie.

§ Carbamazepine blijft middel van eerste keuze bij trigeminusneuralgie (NNT 1,7; 95%-BI 1,3-2,2)

Venlafaxine mist de anticholinerge, antihistaminerge en  $\alpha_1$ - en  $\alpha_2$ -receptorblokkerende eigenschappen van de tricyclische antidepressiva. Het middel heeft daardoor minder contra-indicaties. Ter behandeling van neuropathische pijn is venlafaxine een goed alternatief als er contra-indicaties zijn voor het gebruik van amitriptyline.<sup>16</sup>

#### Duloxetine

Duloxetine verlicht de pijn via serotonine- en noradrenalineheropnameremming, met een zwakke affiniteit voor de dopaminereceptor zonder de bijwerkingen van de tricyclische antidepressiva. De startdosis is 60 mg en de dagdosis 60-120 mg. Bij patiënten met diabetische polyneuropathie deed duloxetine de neuropathische pijn afnemen en verbeterde het tegelijkertijd het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven. Er moet echter meer onderzoek plaatsvinden om de precieze rol van dit antidepressivum in de behandeling van neuropathische pijn te bepalen.<sup>17</sup>

#### Sertraline, paroxetine, fluoxetine en citalopram

Deze selectieve serotonineheropnameremmers hebben minder bijwerkingen dan de klassieke antidepressiva. De beschikbare literatuur laat echter ruimte voor twijfel over de effectiviteit van deze middelen bij de behandeling van neuropathische pijn. Men beveelt het gebruik ervan alleen aan bij stemmingsstoornissen die met ernstige neuropathische pijn gepaard kunnen gaan.<sup>9,10</sup>

#### Anti-epileptica

Anti-epileptica kunnen de overprikkelbaarheid van zenuwen met spontane ectopische activiteit onderdrukken, en ze zijn daarom bruikbaar bij de behandeling van neuropathische pijn. Sommige anti-epileptica verlichten de pijn doordat zij de membraankanalen blokkeren, andere doordat zij neurotransmitters beïnvloeden zoals gamma-aminoboterzuur (GABA), N-methyl-D-aspartaat (NMDA) en  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionzuur (AMPA); zie *figuur 1*.<sup>18,19,20,21</sup>

#### Carbamazepine

Hoewel patiënten met verschillende neuropathische pijnsyndromen dezelfde behandeling ondergaan, is carbamazepine nog steeds het middel van eerste keuze voor de behandeling van trigeminusneuralgie.<sup>22</sup> De startdosis is tweemaal 100 mg, op te voeren naar een dagdosis van 200-800 mg. Het middel is zeer effectief tegen de pijn, maar de mogelijke bijwerkingen (duizeligheid, sufheid, misselijkheid, moeheid, ataxie, nystagmus, dubbelzien) en de ongunstige farmacokinetische eigenschappen beperken de inzetbaarheid. Wellicht zal oxcarbazepine carbamazepine met-tertijd vervangen bij de behandeling van trigeminusneuralgie: het werkingsmechanisme is gelijk maar het bijwerkingenprofiel is veel gunstiger.<sup>23</sup> De startdosis is 300 mg per dag, waarna de dosis elke 5 dagen verhoogd wordt met 300 mg tot een dosering van 1200-1800 mg.

#### Lamotrigine

Over de werkzaamheid van lamotrigine voor de behandeling van

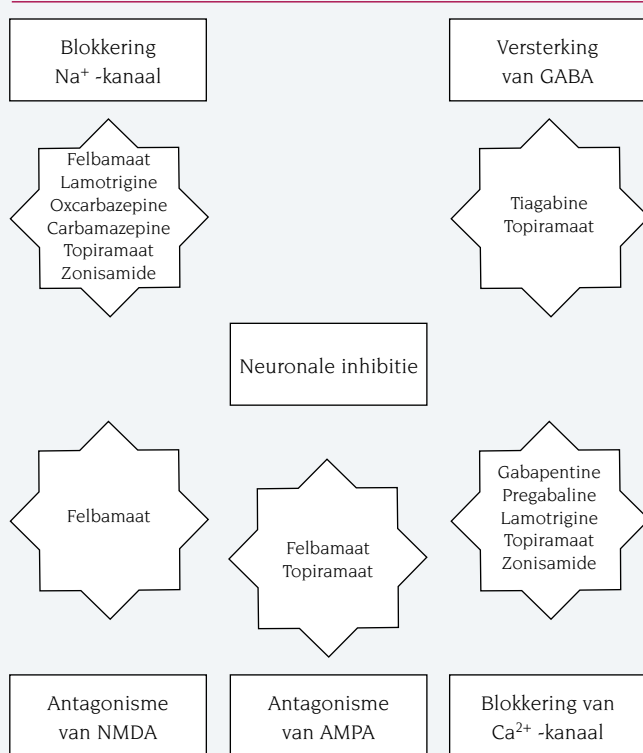
neuropathische pijn is in de literatuur slechts weinig bekend, en de uitkomsten zijn bovendien wisselend. Het belangrijkste nadeel van lamotrigine is dat het bij gelijkblijvend effect steeds hogere doseringen vereist, met navenant meer bijwerkingen (ernstige huiduitslag en zelfs het Stevens-Johnson-syndroom).<sup>24</sup> Lamotrigine is dan ook geen eerste keus. De patiënt start met tweemaal 100 mg per dag; de maximale dagdosis is 400-600 mg.

#### Gabapentine/pregabaline

Gabapentine en pregabaline blijken in de praktijk steeds vaker de middelen van eerste keuze te zijn, vooral in geval van diabetische polyneuropathie en postherpetische neuralgie. De startdosis van gabapentine is 300 mg, waarna elke 3 dagen de dosering met 300 mg dagdosis verhoogd wordt tot 1800-3600 mg. De startdosis van pregabaline is tweemaal daags 75 mg. De dosering kan per week met 150 mg verhoogd worden tot maximaal 600 mg.

Gabapentine en pregabaline hebben een gunstig bijwerkingenprofiel, met weinig risico op geneesmiddelinteracties of beïnvloeding van het levermetabolisme. Bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn de plasmaspiegels hoger en is de halfwaardetijd verlengd; dit maakt dosisaanpassingen noodzakelijk.<sup>25,26</sup> Pregabaline is in de EU geregistreerd voor de behandeling van perifere neuropathische pijn, gabapentine niet.<sup>27,28</sup>

**Figuur 1** Werkingsmechanismen van de anti-epileptica om overprikkelbaarheid van zenuwen met spontane ectopische activiteit te onderdrukken. Sommige anti-epileptica hebben verschillende aangrijpingspunten.



GABA: Gamma-aminoboterzuur.  
NMDA: N-methyl-D-aspartaat.  
AMPA:  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionzuur

### Nieuwere middelen

Een aantal nieuwe anti-epileptica (felbamaat, vigabatrine, topiramaat, tiagabine, levetiracetam en zonisamide) lijken een rol te gaan spelen bij de behandeling van neuropathische pijn. Bij gebrek aan grotere gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken is hun waarde op dit gebied echter nog niet duidelijk.<sup>23,29</sup>

### Opioïden

Ook opioïden zijn waardevol.<sup>30,31</sup> Hun pijnstillende werking is bij neuropathische pijn ongeveer even groot als bij niet-neuropathische pijn. Hoewel zij aan verschillende ( $\mu$ -,  $\kappa$ - of  $\delta$ -)receptoren binden en ook verschillende interacties aangaan met neurotransmittersystemen, zijn er geen aanwijzingen dat bepaalde opioïden effectiever zijn tegen neuropathische pijn dan andere.<sup>12</sup> Naast morfine en oxycodon past men ook tramadol en methadon toe.<sup>10</sup>

### Tramadol

Tramadol (starten met driemaal 25 mg in druppelvorm, maximale dagdosis: 400 mg) is een zwakke  $\mu$ -receptoragonist, met een intrinsieke activiteit die zesduizend keer zo klein is als die van morfine. Het middel remt ook de heropname van norepinefrine en serotonine in de afdalende banen van het centrale zenuwstelsel. Bijna 17% van de patiënten heeft milde en volledig omkeerbare bijwerkingen zoals duizeligheid, coördinatieproblemen, misselijkheid, droge mond en sufheid. Tramadol is veiliger dan andere opioïden als het gaat om ademhalingsdepressie, en geeft minder kans op verslaving.<sup>32,33</sup>

### Methadon

Methadon is een synthetische  $\mu$ - en  $\delta$ -receptoragonist en heeft daarnaast een antagonistisch effect op de NMDA-receptor. Methadon wordt gebruikt bij patiënten die onvoldoende reageren op morfine. Het is het veiligste opioïd bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie, omdat het geen actieve metabolieten heeft. In theorie kan methadon, vanwege zijn interactie met de NMDA-receptor, neuropathische pijn effectiever verlichten dan morfine. Het uitgevoerde onderzoek is echter te weinig betrouwbaar om aan methadon de voorkeur te kunnen geven boven morfine. De equianalgetische dosis methadon ten opzichte van morfine laat zich bovendien moeilijk berekenen: soms is zij tweeënhalf keer zo klein, soms vijftien keer. Daarbij komt nog dat methadon het lichaam zeer langzaam verlaat (de eliminatiefase kan dertig tot zestig uur duren), zodat bij chronisch gebruik de dosering zorgvuldig moet plaatsvinden.<sup>34,35,36</sup>

### NMDA-receptorantagonisten

Een aantal neurotransmitters, zoals glutamaat, hebben een exciterende werking op de NMDA-receptoren in de dorsale hoorn van het ruggenmerg. Dat kan leiden tot *wind up* en tot spontane ectopische activiteit van zenuwen, en dit weer tot allodynie en hyperalgesie. Geneesmiddelen die in staat zijn deze hyperactiviteit van de NMDA-receptoren te dempen, zoals dextromethor-

fan, amantadine, memantine, magnesium en ketamine, zouden dit centrale mechanisme kunnen doorbreken en dus analgetisch werken bij neuropathische pijn.<sup>37</sup> Deze middelen zijn echter niet geschikt voor dagelijks gebruik, hetzij omdat zij te weinig effectief zijn (dextromethorfan, amantadine en memantine), hetzij omdat de toedieningsvorm niet geschikt is (magnesium leidt alleen bij intraveneuze toediening tot een afname van morfinegebruik), hetzij vanwege de bijwerkingen (ketamine kan stemmingsstoornissen, perceptieveranderingen en verminderd intellectueel functioneren veroorzaken).<sup>37-40</sup> Ketamine heeft weliswaar een plaats in de behandeling van centrale en perifere neuropathische pijnsyndromen,<sup>41</sup> maar vanwege de frequente en ernstige bijwerkingen zal zo'n behandeling moeten plaatsvinden in een gespecialiseerde pijnkliniek.

### Overige middelen

#### Capsaïcine

Capsaïcinecrème (0,075% crème, viermaal daags aan te brengen op de pijnlijke huid) is een middel voor uitwendige toepassing bij neuropathische pijn. De werking berust op de binding aan vanilloïdreceptoren (subtype VR1) op de nociceptieve C- of A $\delta$ -vezels. Aanvankelijk wekt de capsaïcine juist pijnprikkels op doordat de nociceptieve vezels substance P gaan afgeven. Bij langdurigere blootstelling raakt de substance P echter uitgeput en neemt de gevoeligheid van de nociceptieve zenuwuiteinden af. Daardoor vermindert de pijn en de drempel voor pijnprikkels toe. Capsaïcine vermindert de pijn bij een aantal neuropathische pijnbeelden, zoals postherpetische neuralgie, diabetische neuropathie en polyneuropathie.<sup>9,42</sup>

#### Baclofen

Baclofen is een spierslapper met pijnstillende eigenschappen door agonistische effecten op de inhiberende GABA<sub>B</sub>-receptoren. De startdosis is driemaal daags 5 mg en de uiteindelijke dagdosis 25-75 mg.

Waarschijnlijk draagt de vermindering van spierspasmen bij aan het pijnverlichtende effect in neuropathische pijnsyndromen. De belangrijkste bijwerkingen zijn: duizeligheid, dubbelzien en spierzwakte (bij een te hoge dosis verzwakken ook de ademspieren waardoor ademhalingsinsufficiëntie kan optreden). Men gebruikt baclofen als tweede keuze bij trigeminusneuralgie, of als derde keuze bij neuropathische pijn.<sup>9,43</sup>

#### Clonidine

Clonidine, een  $\alpha_2$ -adrenoreceptoragonist, wordt gebruikt bij de behandeling van neuropathische pijn. Het is oraal en parenteraal beschikbaar, en in pleistervorm. Na transdermale toediening beïnvloedt het de afgifte van enkefalineachtige stoffen. De meest gebruikte toedieningswijze is echter intrathecaal of epiduraal, vaak in combinatie met opiaten of lokale anesthetica. In deze combinaties lijken de afzonderlijke middelen elkaars pijnstillende effect extra te versterken.<sup>9,44,45</sup>

### Toekomstige ontwikkelingen

Kenmerkend voor neuropathische pijnsyndromen zijn symptomen als allodynie en hyperalgesie, die funest zijn voor de kwaliteit van leven. Dat deze symptomen niet alleen gevoelig zijn voor de centraal werkende anti-epileptica en antidepressiva, maar ook voor middelen die rechtstreeks inwerken op de pijnlijke huid, ondersteunt de theorie dat perifere mechanismen van cruciaal belang zijn bij het ontstaan en onderhouden van neuropathische pijn.<sup>9,10,11</sup>

Lidocaïne 5% als pleister is in de ons omringende landen een effectief analgeticum gebleken en is eerste keuze bij posttherapeutische neuralgie en andere (focale) perifere neuropathieën. De pleister beschermt de huid tegen mechanische stimulatie, zoals schurende kleding, en de lidocaïne vermindert de spontane ectopische neurale activiteit.<sup>46,47</sup> Deze eenvoudige behandeling is vooralsnog niet in Nederland beschikbaar, maar de pleister kan wel besteld worden in Duitsland, België of Zwitserland.

### Bespreking

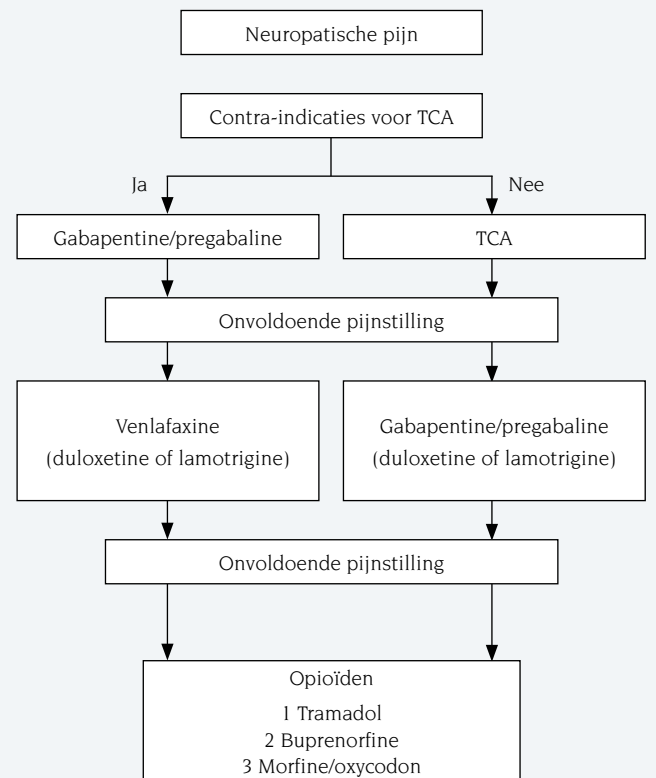
Hoewel de kennis over de pathofysiologie van neuropathische pijn toeneemt, blijft de behandeling een klinische uitdaging en over de optimale farmacologische behandeling is men het niet eens.<sup>8,12</sup> Wel kan men aanbevelingen doen voor verschillende analgetica (figuur 2) op basis van hun effectiviteit en hun bijwerkingen.<sup>11,12</sup> Deze aanbevelingen maken echter geen onderscheid tussen de behandeling van verschillende neuropathische pijnsyndromen en de palliatieve zorg bij neuropathische kankerpijn.<sup>48</sup>

Hoewel tricyclische antidepressiva op basis van hun NNT de eerste keuze zouden zijn voor de behandeling van neuropathische pijn, beperken mogelijke cardiale bijwerkingen de toepassingsmogelijkheden. De anti-epileptica pregabalin en gabapentine werken ongeveer even goed als tricyclische antidepressiva en opioïden, maar hebben minder bijwerkingen en geven minder kans op ernstige complicaties. Daarom genieten deze middelen op dit moment dan ook de voorkeur wanneer behandeling met een tricyclisch antidepressivum niet mogelijk is.

Opioïden zijn ook bij neuropathische pijn goede pijnstillers, en patiënten geven aan dat zij over een behandeling met opioïden tevredener zijn dan over een TCA-behandeling.<sup>49</sup> Opioïden hebben echter vaak bijwerkingen (80% van de patiënten heeft last van minimaal één bijwerking, voornamelijk misselijkheid, obstipatie en slaperigheid), het langdurig innemen leidt tot tolerantie, onttrekkingsreacties en middelenafhankelijkheid,<sup>30,31</sup> en bovendien mag men geen auto besturen als men opioïden gebruikt.

De behandeling van neuropathische pijn is een kwestie van *trial and error*. De gebruikelijke analgetica werken elk bij iets meer dan de helft van de patiënten (het laagste NNT is 1,8). De patiënten die onvoldoende reageren op één analgeticum moet men vervolgens een ander analgeticum voorschrijven. Het is belangrijk om bij ieder analgeticum te beginnen met de juiste startdosis en die vervolgens bij onvoldoende werking te verhogen tot de effectieve

**Figuur 2** Stroomdiagram voor de behandeling van neuropathische pijn in de huisartsenpraktijk



Het behandelingschema is gebaseerd op de effectiviteit van de verschillende analgetica.<sup>8-10,12</sup> Opeenvolgende monotherapieën hebben de voorkeur voordat men middelen combineert. Combinaties van ofwel twee anti-epileptica, ofwel twee antidepressiva zijn af te raden. Carbamazepine (niet opgenomen in dit schema) blijft de eerste keuze voor de behandeling van trigeminusneuralgie. Indien gabapentine of pregabalin onvoldoende effectief blijken te zijn en bij contra-indicaties voor tricyclische antidepressiva kan men het gebruik van venlafaxine overwegen. Duloxetine (beperkte ervaring) en lamotrigine (minder effectief) zijn in dat geval middelen van tweede keuze.

dosis bereikt is. Als de behandeling niet werkt (omdat pijnstilling uitblijft of omdat er bijwerkingen optreden) moet men de dosering eerst geleidelijk verminderen alvorens te stoppen. Een dergelijke cyclus kan tussen de acht en dertien weken in beslag nemen.

Met de beschreven analgetica in monotherapie kan men bij 70% van de patiënten een klinisch relevante pijnstilling bereiken, dat wil zeggen een vermindering van 3 punten op een visuele analoge schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (ergst mogelijke pijn). Bij de overige 30% zal men zoeken naar een combinatie van medicijnen.<sup>10,50</sup> Hoewel neuropathische pijnbehandelingen in een pijnkliniek meestal combinatiebehandelingen zijn van verschillende analgetica, zijn onderzoeken naar de effectiviteit van deze behandelingen schaars: andere combinaties dan die van gabapentine met venlafaxine of morfine zijn niet onderzocht.<sup>51,52</sup> We weten simpelweg niet wat de meest effectieve combinatie is, of sommige combinaties een additief of supra-additief analgetisch effect hebben en of bepaalde middelen beter gelijktijdig of opeenvolgend kunnen worden toegediend. Ook over het bijwerkingenprofiel van



## Abstract

Vranken JH, Van der Vegt MH. The pharmacological treatment of neuropathic pain. *Huisarts Wet* 2006;49(12):622-8.

Neuropathic pain is relatively common, occurring in about 1% of the population. In the Netherlands 30% of patients referred to a pain clinic suffer from neuropathic pain. Studies describe a number of peripheral and central pathophysiological processes following nerve damage that could be the basis of an underlying neuropathic pain mechanism. A change in function, chemistry, and structures of neurons (neural plasticity) underlies the altered sensitivity characteristics of neuropathic pain. If these neuroplastic mechanisms can be determined, it should be possible to find a more rational treatment (potential targets for therapeutic interventions) for the individual patient. Although numerous treatment options are available, there is no consensus on the most appropriate form. However, recommendations based on the efficacy of these analgesics and on how many of them are required for treatment can be proposed for first-line, second-line, and third-line pharmacological treatments based on the level of evidence for the different treatment strategies. Tricyclic antidepressants are often the first drugs selected to alleviate neuropathic pain (first-line pharmacological treatment). And though they are very effective in reducing pain in several neuropathic pain disorders, treatment may be compromised (and outweighed) by their side effects. In patients with a history of cardiovascular disorders, glaucoma, and urine retention, pregabalin and gabapentine are emerging as first-line treatment for neuropathic pain. In addition these anti-epileptic drugs have a favourable safety profile with minimal concerns regarding drug interactions and showing no interference with hepatic enzymes. Despite the numerous treatment options available for relieving neuropathic pain, the most appropriate treatment strategy is only able to reduce pain in 70% of these patients (who may still experience residual pain). In the remaining patients, combination therapies using two or more analgesics with different mechanisms of action may also offer adequate pain relief. Opioid therapy has proved effective in managing neuropathic pain. Although combination treatment is clinical practice and may result in greater pain relief, trials regarding different combinations of analgesics (which combination to use, occurrence of additive or supra-additive effects, sequential or concurrent treatment) are lacking. Additionally, 10% of patients still experience intractable pain and are truly refractory to all forms of pharmacotherapy. If medical treatments fail, invasive therapies such as intrathecal drug administration and neurosurgical interventions may be considered.

de combinaties bestaat nog veel onduidelijkheid.

Uiteindelijk blijkt dat 10% van de patiënten met neuropathische pijn geen pijnverlichting ervaart ondanks uitgebreide farmacotherapie.<sup>10,50,53</sup> Bij deze patiënten kan men invasieve pijnbehandelingen (bijvoorbeeld neurochirurgische ingrepen) overwegen.

## Literatuur

- 1 Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333.
- 2 Bowsher D. Neurogenic pain syndromes and their management. *Br Med Bull* 1991;47:644-66.
- 3 Dellelijn PLI, Weber WEJ. Pijnsyndromen: neuropathische pijn. In: Van Kleef M, Weber WEJ, Winter F, Zuurmond WWA. *Handboek Pijnbestrijding*. Leusden: de Tijdstroom, 2000. p. 81-93.
- 4 Merskey H, Bogduk N. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. In: Merskey H, Bogduk N, editors. *Classification of chronic pain*. Seattle (WA): IASP Press, 1994.
- 5 Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429:1-11.
- 6 Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:S4-S11.
- 7 Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004;110:461-9.
- 8 Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GI, et al. Advances in neuropathic pain: Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-34.
- 9 McCleane G. Pharmacological management of neuropathic pain. *CNS Drugs* 2003;17:1031-43.
- 10 Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D, Melanson M, Sutton I, Major J. A treatment algorithm for neuropathic pain. *Clin Ther* 2004;26:951-79.
- 11 Stacey BR. Management of peripheral neuropathic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:S4-S16.
- 12 Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.
- 13 Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3). CD005454.
- 14 Collins SL, Moore A, McQuay HJ, Wiffen P. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: A quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:449-58.
- 15 Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;96:399-409.
- 16 Grothe DR, Scheckner B, Albano D. Treatment of pain syndromes with venlafaxine. *Pharmacotherapy* 2004;24:621-9.
- 17 Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109-18.
- 18 Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3). CD001133.
- 19 Soderpalm B. Anticonvulsants: Aspects of their mechanisms of action. *Eur J Pain* 2002;6 Suppl A:3-9.
- 20 Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: Rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002;6 Suppl A:61-8.
- 21 Spina E, Perugi G. Antiepileptic drugs: Indications other than epilepsy. *Epileptic Disord* 2004;6:57-75.
- 22 Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Carbamazepine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3). CD005451.
- 23 Guay DR. Oxcarbazepine, topiramate, levetiracetam, and zonisamide: Potential use in neuropathic pain. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003;1:18-37.
- 24 Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, Johannesen IL, Jensen TS. Lamotrigine in spinal cord injury: A randomized controlled trial. *Pain* 2002;96:375-83.
- 25 Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3). CD005452.
- 26 Bennett MI, Simpson KH. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Palliat Med* 2004;18:5-11.
- 27 Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: In the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2005;65:111-8.
- 28 Rylvlin P. Defining success in clinical trials – profiling pregabalin, the newest AED. *Eur J Neurol* 2005;12 Suppl 4:12-21.

- 29 Vinik A. Clinical review: Use of anti-epileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4936-45.
- 30 Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Eng J Med* 2003;348:1223-32.
- 31 Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003;349:1943-53.
- 32 Duhmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2). CD003726.
- 33 Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: A randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85-90.
- 34 Ripamonti C, Bianchi M. The use of methadone for cancer pain. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:543-55.
- 35 Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney C, et al. Methadone versus morphine as a first line strong opioid for cancer pain: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2004;22:185-92.
- 36 Lemberg K, Kontinen VK, Viljakka K, Kylanlahti I, Yli-Kauhaluoma J, Kalso E. Morphine, oxycodone, methadone and its enantiomers in different models of nociception in the rat. *Anesth Analg* 2006;102:1768-74.
- 37 Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA. Targeting the N-Methyl-D-Aspartate receptor for chronic pain management. Preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:358-73.
- 38 Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada S, Max MB. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 2002;96:1053-61.
- 39 Marchettini P, Teloni L, Formaglio F, Lacerenza M. Pain in diabetic neuropathy case study: Whole patient management. *Eur J Neurol* 2004;11 Suppl 1:12-21.
- 40 Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: A comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1996;64:283-91.
- 41 Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain: An evidence-based review. *Anesth Analg* 2003;97:1730-9.
- 42 Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000;55:915-20.
- 43 Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: Double-blind study and long-term follow up. *Ann Neurol* 1984;15:240-4.
- 44 Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. Alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia: A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996;85:655-74.
- 45 Davis KD, Treede RD, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 1991;47:309-17.
- 46 Galer BS, Jensen MP, Ma T, Davies PS, Rowbotham MC. The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clin J Pain* 2002;18:297-301.
- 47 Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hueppe M, et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2003;106:151-8.
- 48 Wanrooij B, Koelewijn M. Verlichting van pijn in de palliatieve fase. *Huisarts Wet* 2005;48:132-9.
- 49 Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002;59:1015-21.
- 50 Ilse WK. Neuropathic pain: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Can J Continuing Med Ed* 2002;14:99-108.
- 51 Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Eng J Med* 2005;352:1324-34.
- 52 Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromusc Disease* 2001;3:53-62.
- 53 Rice AS, Hill RG. New treatments for neuropathic pain. *Annu Rev Med* 2006;57:535-51.

# Empathie bij de psychiatrische patiënt

## Contact maken bij weerstand

Remke van Staveren-Boer

### Inleiding

'Empathie is goed als het goed is', schreef Van den Hoofdakker in zijn afscheidsrede in 2001.<sup>1</sup> Zo'n uitspraak impliceert dat empathie ook wel eens niet goed kan zijn. Iedereen weet dat, want we slaan allemaal de plank wel eens mis. 'Wat érg voor u!', wordt dan beantwoord met een bits: 'Wat weet ú er nou van?', een vriendelijk klopje op de hand door een geïrriteerd terugtrekken. De borderlinepatiënte die 'nu eindelijk wel eens wil weten wat haar mankeert' loopt kwaad weg als ze te horen krijgt dat haar klachten weliswaar akelig voor haar zijn, maar dat ze zich geen zorgen hoeft te maken omdat er geen lichamelijke afwijkingen gevonden zijn.<sup>2</sup> Pijnlijk, maar met goede bedoelingen ben je nog niet verzekerd van goede communicatie.

Communicatie is een van de zeven kerncompetenties waarin iedere arts-in-opleiding geacht wordt zich te bekwamen. Een doeltreffende communicatie die gecombineerd wordt met adequate medische interventies leidt tot een effectieve behandeling.<sup>3</sup> Zorgvuldig gebruik van een vaardigheid als empathie draagt hieraan bij: het bevordert het geneeskundig proces doordat de arts daarmee gemakkelijker kennis kan vergaren die zij nodig heeft voor de diagnostiek en het versterkt de therapietrouw.<sup>4,5</sup> Maar een empathisch bedoelde opmerking of gebaar kan ook schadelijk voor de arts-patiëntrelatie zijn, in het bijzonder bij de psychiatrische patiënt.

In dit artikel beschrijf ik factoren die kunnen bijdragen aan dit onverwachts averechtse effect van empathie. Bij welke patiënten