

Op weg naar nieuwe behandelingen

ARTROSE EN LAGE

Dierenarts Anna Tellegen deed onderzoek naar een nieuwe medicinale behandelingsmethode voor artrose en lage rugpijn bij honden. Zowel in pijnlijke gewrichten als tussenwervelschijven injecteerde zij ontstekingsremmers met als doel de pijn te verminderen en het weefsel te herstellen. Naar verwachting zullen zowel mensen als honden hier op den duur van kunnen profiteren.

Anna Tellegen

Artrose van gewrichten en lage rugpijn door tussenwervelschijfdegeneratie in de wervelkolom zijn veelvoorkomende klinische problemen bij zowel mensen als honden, katten en paarden. Als medicijnen (met hun bijwerkingen), bewegingstherapie en fysiotherapie niet meer voldoende helpen, kan in bepaalde gevallen chirurgisch worden ingegrepen. Helaas is de revalidatieperiode na operatie lang en verdwijnen niet altijd alle symptomen.

Artrose en tussenwervelschijfdegeneratie

Het gewricht en de tussenwervelschijf vertonen veel overeenkomsten op weefsel- en celniveau, en wat betreft de pathologische veranderingen van het weefsel. Zowel gewrichtskraakbeen als de kern van de tussenwervelschijf, de nucleus pulposus, bevatten in een gezond stadium geen bloedvaten of zenuwuiteinden. Met het proces van degeneratie kunnen bloedvaten en zenuwen wel ingroeien, worden ontstekingscellen ter plaatse geactiveerd en aangevoerd, en via ontstekingsmediatoren wordt de afbraak van het omringende weefsel gestimuleerd en pijnsignalen gegenereerd. Het onderliggende

bot doet ook mee aan dit degeneratieproces, en uiteindelijk ontstaan er ook botveranderingen zoals sclerose, botcysten en osteofyten. Al deze veranderingen kunnen resulteren in pijn en verminderde mobiliteit.

De huidige therapie-opties voor artrose en tussenwervelschijfdegeneratie bij honden kunnen verdeeld worden in conservatieve en chirurgische modaliteiten. Conservatieve therapie bestaat globaal uit orale (non-)steroïdale ontstekingsremmers (NSAIDs), gewichtsmanagement, een aangepast bewegingsregime en fysiotherapie, eventueel aangevuld met opioïd-achtige pijnstillers en/of voedingssupplementen zoals glucosaminen en chondroïtine sulfaat. NSAIDs zijn effectief tegen pijn en ontsteking, maar variabel in hun werking per individu en kunnen (bij langdurig gebruik) leiden tot bijwerkingen zoals maagdamulceraties. Er zijn veel verschillende chirurgische behandelmethoden beschikbaar, afhankelijk van de lokalisatie, de ernst en de aard van de aandoening. Zo kan men chirurgisch afwijkend weefsel verwijderen bij een hernia (dissectomie) of gewricht (cleaning up), in een vergevorderd geval de pijn wegnemen door vast-

RUGPIJN



Anna Tellegen werkt bij de Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren in Utrecht als dierenarts Orthopedie.

zetten van het gewricht (arthrodese) of dit vervangen door een prothese (gewrichts- of discusprothese). Deze therapieën zijn niet optimaal om diverse redenen: de biomechanische eigenschappen en homeostase van het weefsel en de cellen worden niet hersteld, het proces van degeneratie gaat door, de operatiemethoden zijn invasief en bij gebruik van implantaten kunnen deze falen, en het probleem kan verplaatst worden naar aanliggende structuren. Met andere woorden, de pijn verdwijnt niet altijd (definitief). Bovendien is het zowel voor de hond als (de portemonnee van) de eigenaar ingrijpend in geval van operatie.

Innovatieve behandelstrategieën

Intra-articulaire of intradiscale injecties zijn een veilige en elegante manier om medicijnen direct in het aangetaste weefsel toe te dienen, om zo systemische bijwerkingen te voorkomen. De huidige lokale injecties op basis van corticosteroiden werken kort en herhaalde injecties kunnen gepaard gaan met ongewenste neveneffecten. Daar tegenover staat dat biomaterialen zo gemaakt kunnen worden dat ze injecteerbaar zijn door een dunne naald en ze geleidelijke afgifte van de geïncorporeerde bio-actieve stoffen faciliteren. Gezien het inflammatoire karakter van artrose en tussenwervelschijfdegeneratie zijn de studies beschreven in dit proefschrift uitgevoerd om een minimaal-invasieve lokale toediening van anti-inflammatoire medicatie (de selectieve COX-2 remmer celecoxib) lokaal te faciliteren in een vroeg stadium van het ziekteproces. De hypothese was dat langdurige lokale blootstelling aan celecoxib zorgt voor analgesie (pijnstilling) en ook het ziekteproces op weefselniveau afremt. De ontwikkelde techniek werd verder vertaald naar de veterinaire kliniek, waarbij cliëntgebonden honden met artrose en lage rugpijn als gevolg van tussenwervelschijfdegeneratie behandeld werden op de Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren (UKG). In dit geval diende de hond zowel als model voor zijn eigen species, alsook als model voor de mens.

Hieraan voorafgaand is de rol van ontsteking in degeneratieve gewrichts- en tussenwervelschijf aandoeningen onderzocht. Het bleek dat, net als bij de mens, bij tussenwervelschijfdegeneratie sprake is van toegenomen ontstekingsmediatoren op weefselniveau. Ook bij artrose in honden is er, naast kraakbeenschade, toegenomen synoviale ontsteking. Deze veranderingen waren minder heftig bij kortpotige (chondrodystrofe) rassen zoals de Beagle en de Dashond. Vervolgens is middels preklinisch onderzoek de veiligheid en de juiste dosering van een lokale (intra-articulaire of intradiscale) injectie aangetoond. Niet alleen was er sprake van een daling in de hoeveelheid ontstekingsmediatoren zoals COX-2 op weefselniveau, ook werd de progressie van osteofyten en subchondrale



Figuur 1. De intradiscale injecties worden met CT begeleid, om correcte plaatsing van de dunne naald in de tussenwervelschijf te garanderen.

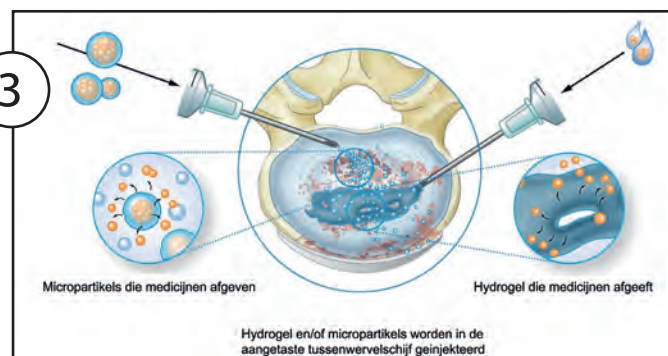


Figuur 2. De klinische effectiviteit van een lokale injectie met ontstekingsremmende medicatie werd objectief gemeten door middel van force plate analyse.

sclerose geremd.

Lokale injecties

Uiteindelijk is op de UKG in Utrecht de stap gemaakt naar de veterinaire patiënt. Honden met lage rugpijn of kreupelheid door artrose zonder acute chirurgische indicatie kwamen hiervoor in aanmerking. De injecties in de tussenwervelschijf werden percutaan geplaatst, middels CT-geleiding (figuur 1). Met behulp van beeldvorming, vragenlijsten aan eigenaren



Figuur 3. Biomaterialen in de vorm van micropartikels of hydrogels geven geleidelijk medicatie af aan het omliggende weefsel na lokale toediening.

en objectieve gangenanalyse (force plate, figuur 2) zijn de effecten van lokale injecties met langwerkende ontstekingsremmers onderzocht.

4



Figuur 4. De voorste hond is één van de honden op twee maanden na intradiscale injectie met een gecontroleerd afgiftesysteem geladen met celecoxib.

Er zijn verschillende biomaterialen toegediend bij honden met klinische verschijnselen van lage rugpijn en een MRI-beeld dat suggestief is voor pijn afkomstig uit het lumbosacrale gebied. Een hydrogel die vloeibaar is bij kamertemperatuur (en dus gemakkelijk te injecteren is door een hele dunne naald, figuur 3) liet gunstige effecten zien bij 10 honden gedurende een follow-up periode van drie maanden (figuur 4). Een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie naar het klinische effect van microsferen met celecoxib bij een groter aantal honden met lage rugpijn is momenteel in afrondende fase.

Ook bij honden die lijden aan kreupelheid door artrose in een perifeer gewricht zoals de heup, knie of elleboog, zijn behandeld met microsferen die celecoxib bevatten. Deze studie toonde aan dat een injectie met microsferen geladen met celecoxib gedurende minstens twee maanden voor klinische verbetering zorgden. Een injectie met ongeladen microsferen (de placebo) had klinisch geen effect. Een kleinschalige veiligheidsstudie naar intra-articulair toegediende microsferen met het corticosteroïd triamcinolon acetonide liet ook veelbelovende klinische effecten zien.

Chirurgische stabilisatie van de lumbosacrale overgang

Voor honden met vergevorderde tussenwervelschijfdegeneratie, refractair op zowel conservatieve als chirurgische interventie, is chirurgische stabilisatie van de lumbosacrale overgang met pedikelschroeffixatie (figuur 5) verder onderzocht. Aan de hand van de lange termijn follow-up van 12 patiënten met chronische lage rugpijn als gevolg van DLSS en/of discospodylitis kon worden geconcludeerd dat voor deze groep patiënten pedikelschroeffixatie

een geschikte behandeloptie is. Met de gebruikte pedikelschroeffixatie kan ook distractie van de twee gefixeerde wervels worden uitgevoerd, om zo de neuroforamina te verruimen.

Samengevat

Het doel van dit proefschrift was het ontwikkelen van nieuwe behandelingen bij artrose en tussenwervelschijfslijtage in een vroeg stadium van de aandoening om het ziekteverloop te remmen. Hierdoor kunnen meer invasieve medicamenteuze of chirurgische behandelingen uitgesteld of zelfs voorkomen worden, zowel bij de hond

5



Figuur 5. Direct postoperatieve opname van een Labrador Retriever met pedicle screw-rod fixation in de lumbosacrale overgang, als behandeling van chronische refractaire lumbosacrale stenose en discospodylitis.

als mens. De rol van ontstekingsmediatoren in artrose en tussenwervelschijfdegeneratie in honden werd onderzocht en daaropvolgend zijn studies uitgevoerd die de werkzaamheid van een nieuwe behandelstrategie aantonen: een lokale injectie in het aangedane gewricht of de aangedane tussenwervelschijf, met een biocompatibel en biologisch afbreekbaar gecontroleerde afgiftesysteem, dat geleidelijk ontstekingsremmende medicatie aan het omringende weefsel afgeeft. Het streven is dat de onderzochte lokale injecties beschikbaar worden voor zowel de humane als veterinaire patiënt. Honden met zeer ernstige wervelkolom slijtage kunnen succesvol behandeld worden met pedikelschroeffixatie. 