

Pijnstilling bij ratten en muizen

Janneke Allaart

Gemeenschappelijk Dierenlaboratorium, Universiteit Utrecht, e-mail: j.g.allaart@uu.nl

Op 17 oktober 2019 vond het Harry Blom-beraad over pijnstilling plaats. Hieruit bleek dat er nog veel vragen rondom pijnstilling bestaan. Want hoe weet je of een dier pijn heeft? Welke pijnstilling werkt het beste voor welke aandoening? En wat zijn de neven-effecten van pijnstillers op de verschillende onderzoeksmodellen?

In navolging van het beraad zijn we met vier dierenartsen (Marjolijn de Mik LUMC, Mijke Kruidenier NKI, Esther Hoekman VU en Janneke Allaart UU) een werkgroep gestart om ons samen verder te verdiepen in allerlei vormen van pijnstilling en de praktische toepasbaarheid bij ratten en muizen, waarbij we ook kijken naar alternatieven voor de nu meest gebruikte vormen van pijnstilling. We hebben maandelijks overleg en in de tussenliggende tijd pakken we alle vier een onderwerp op waar we literatuuronderzoek voor doen. Uiteindelijk willen we onze bevindingen ook breder delen met andere dierenartsen en biotechnici.

Buprenorfine

Een van de onderwerpen is opiaatanalgesie. Buprenorfine is een veel gebruikt opiaat bij ratten en muizen. Uit navraag bij diverse Nederlandse proefdierinstellingen blijkt dat het wordt toegediend via injecties met een tussentijd van 8-12 uur. Uit onderzoek blijkt dat het middel waarschijnlijk korter werkt dan 8-12 uur [1,2]. Vaker dan 2-3 keer per dag dieren hanteren voor injecties is dus noodzakelijk. Voor het dier is dit echter belastend en daarom zoeken we naar een alternatieve toedieningsmethode. Andere preparaten op de Nederlandse markt zijn sublinguale (onder de tong) tabletten of pleisters met een gereguleerde afgifte. Beiden zijn lastig te gebruiken bij ratten en muizen. Een ander alternatief is om buprenorfine op te lossen in drinkwater of in een gel. Dit wordt wel opgenomen in de darm, maar komt via de poortader in de lever terecht waar het voor 90 % wordt afgebroken voordat het de bloedbaan bereikt. Je

moet het dus tien keer hoger doseren dan wanneer je het per injectie toedient. Uit onderzoek blijkt dat dieren overdag te weinig en te onregelmatig drinken om voldoende hoge plasmaspiegels te bereiken, waardoor aanvullend alsnog injecties nodig zijn [3]. De opname van de gel is zo wisselend per dier dat ook dat geen garantie geeft voor voldoende hoge plasmaniveaus op alle momenten van de dag [4].

‘Sustained release’

In de VS zijn verschillende ‘sustained release’-preparaten op de markt, speciaal ontwikkeld voor ratten en muizen en die je per injectie kunt toedienen. Deze preparaten zorgen na een eenmalige toediening voor een geregleerde afgifte en een voldoende hoge plasmaspiegel gedurende 72 uur. Vrijwel alle proefdiercentra in Nederland hebben belangstelling voor dit preparaat, bleek na een inventarisatieronde, maar het blijkt niet eenvoudig om opiaten uit de VS te importeren. We zijn nu met Wim de Leeuw (UU) en Jan Langenberg (TNO) aan het onderzoeken hoe dit eventueel toch mogelijk is (op legale wijze uiteraard!).

Daarnaast is er sinds 2018 een ‘sustained release’-buprenorfine-preparaat op de Europese markt van een Zweedse fabrikant (met dank aan Wouter Florijn Amsterdam UMC voor het onder de aandacht brengen). Dit middel wordt gebruikt om mensen af te laten kicken van methadonverslaving, maar zou misschien off-label bij ratten en muizen ingezet kunnen worden. Dat zou eerst onderzocht moeten worden. Ook dit middel is in Nederland niet verkrijgbaar, maar opiaten importeren vanuit een ander EU-land is in elk geval eenvoudiger dan vanuit de VS.

De derde mogelijkheid die we onderzoeken is om zelf een preparaat te maken. Uit onderzoek van de Universiteit Zürich bleek buprenorfine met een geneesmiddeldrager met geregleerde afgifte 24-48 uur effectief. Dit in tegenstelling tot subcutaan geïnjecteerd buprenorfine 0,1 mg/kg wat meer dan vier, maar minder dan acht uur werkte [2].

Je hoort het al, we zijn een jaar verder en nog lang niet uitgepraat over het onderwerp. Heb jij vernieuwende ideeën voor pijnstilling of wil je als dierenarts graag aansluiten bij de werkgroep, dan horen we dat graag! Stuur een mail naar Janneke Allaart: j.g.allaart@uu.nl.

Referenties

1. Gades NM, Danneman PJ, Wixson SK et al. (2000). The magnitude and duration of the analgesic effect of morphine, butorphanol, and buprenorphine in rats and mice. *Contemporary topics in laboratory animal science* 39(2): 8-13
2. Jirkof P, Tourvieille A, Cinelli P et al. (2014). Buprenorphine for pain relief in mice: repeated injections vs sustained-release depot formulation. *Laboratory Animals* 49: 177-187
3. Sauer M, Fleischmann T, Lipiski M et al. (2016). Buprenorphine via drinking water and combined oral-injection protocols for pain relief in mice. *Applied Animal Behaviour Science* 185: 103-112
4. Hovard A, Teilmann A, Hau J et al. (2015). The applicability of a gel delivery system for self-administration of buprenorphine to laboratory mice. *Laboratory Animals* 49: 40-45.



«