

Pijnbestrijding bij palliatieve patiënten

Richtlijn, Versie: 1.0

Datum goedkeuring: september 2013

Colofon

De eerste versie van de richtlijn Pijnbestrijding bij palliatieve patiënten werd in de periode 2010-2013 geschreven als onderdeel van de richtlijnen palliatieve zorg van de Federatie Palliatieve Zorg Vlaanderen door:

- Martine De Laat, anesthesist/palliatief arts, UZ Gent
- Peter Demeulenaere, huisarts/palliatief arts, GZA Ziekenhuizen Antwerpen
- Marc Tanghe, hoofdverpleegkundige palliatieve eenheid, CHRFBW Bois de la Pierre, Wavre
- Mimmie Wouters, palliatief verpleegkundige, netwerk palliatieve zorg Aalst-Dendermonde-Ninove

Deze versie werd nagelezen en becommentarieerd door:

- Dr. Gert Huysmans, huisarts/palliatief arts, Coda-Hospice Wuustwezel
- Dr. Senne Mullie, anesthesist/palliatief arts, Brugge
- Dr. Peter Pype, huisarts/palliatief arts, De Mantel, Roeselare.
- Dr. Johan Vanden Eynde, huisarts/palliatief arts, netwerk palliatieve zorg Waasland

Deze richtlijn kwam tot stand op basis van de richtlijn pijn versie 2.0 (2008 en 2010) van www.pallialine.nl geschreven door:

- de Graeff, internist-oncoloog, UMC Utrecht/Kenniscentrum Palliatieve Zorg Utrecht en arts Academisch Hospice Demeter, De Bilt
- T.C. Besse, anesthesioloog/pijnbestrijder, UMC St. Radboud, Nijmegen
- R.J.A. Krol, oncologieverpleegkundige en adviseur palliatieve zorg, Integraal Kankercentrum Oost, Nijmegen

Deze richtlijn kwam tot stand op basis van de richtlijn pijn van www.pallialine.nl. Deze Nederlandse richtlijn werd nagelezen, van een wetenschappelijke grading voorzien en aangepast aan de Vlaamse context.

De hoofdstukken inleiding, voorkomen, ontstaanswijze, oorzaken, diagnostiek, stappenplan en samenvatting werden quasi integraal en ongewijzigd overgenomen van www.pallialine.nl.

Het hoofdstuk interventionele pijnbehandelingstechnieken werd summier aangepast.

Het hoofdstuk beleid en behandeling werd ten gronde bekeken. De literatuurlijst van www.pallialine.nl werd aan de hand van het GRADE-systeem, van een grading voorzien. We volgden hierbij het GRADE-systeem zoals beschreven door Paul van Royen e.a..

Voor bepaalde deelgebieden werd dit aangevuld met een literatuursearch.

De artikelen werden telkens door twee auteurs onafhankelijk van elkaar aan een grading onderworpen. Door discussie in de auteursgroep werd consensus bereikt over de kernboodschappen, de graad van wetenschappelijke evidentie en de graad van aanbeveling hiervan. De informatie hierover werd in de tekst vermeld.

Alle affiliaties hebben betrekking op de periode waarin de richtlijn geschreven werd.

Pallialine.be beoogt de ruime verspreiding van kennis rond palliatieve zorg. Eenieder die dit voor eigen publicaties wenst, mag dan ook vrijuit gebruikmaken van en citeren uit de inhoud van deze website, mits expliciete bronvermelding waarvoor wij volgende schrijfwijze suggereren:

Clement P., De Pril M. Maligne obstructie in de palliatieve zorg - een richtlijn. Juni 2012.
Toegankelijk via www.pallialine.be.

Inleiding

De definitie van pijn van de International Association for the Study of Pain is de volgende: 'pijn is een onaangename sensorische of emotionele ervaring samenhangend met actuele of potentiële weefselbeschadiging of beschreven in termen van een dergelijke beschadiging'. Een meer pragmatische definitie is die van McCaffery: 'pijn is datgene wat een persoon die het ervaart zegt dat het is en is aanwezig wanneer hij/zij zegt dat het aanwezig is'. Dit benadrukt de subjectieve ervaring van de patiënt als een belangrijk uitgangspunt.

Er bestaan verschillende indelingen en vormen van pijn:

- **Nociceptieve versus neuropathische pijn**
 - **Nociceptieve pijn** wordt veroorzaakt door weefselbeschadiging. Prostaglandines spelen hierbij een belangrijke rol. Deze pijn is meestal goed behandelbaar met paracetamol, NSAID's (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) en/of opioïden.
 - **Neuropathische pijn** kan worden gedefinieerd als pijn ten gevolge van beschadiging van het perifere of centrale zenuwstelsel. Beschadiging van het zenuwstelsel kan veroorzaakt worden door compressie of ingroei door tumor (bijv. ingroei in de plexus brachialis door een Pancoast-tumor), door bestraling (bijv. plexopathie van de plexus brachialis door radiotherapie) of na operatieve ingrepen (bijv. fantoompijn na amputatie van een extremitet). **Centrale pijn** is neuropathische pijn die veroorzaakt wordt door beschadiging van het centrale zenuwstelsel, bijv. na een CVA of bij multipele sclerose.
Neuropathische pijn heeft de volgende eigenschappen:
 - De pijn wordt vaak als brandend, schietend en/of stekend ervaren.
 - De pijn gaat nogal eens gepaard met sensibiliteitsstoornissen. Er kan sprake zijn van een verminderde sensibiliteit. De pijngewaarwording kan ook versterkt zijn (**hyperalgesie**). Soms treden pijnklachten op als gevolg van een prikkel die normaliter niet tot een pijnsensatie leidt (**allodynie**). Huidaanraking is meestal pijnlijk (**hyperesthesie**).
 - De plaats waar de pijn wordt gevoeld hangt af van de plaats waar de zenuwbeschadiging is opgetreden. Zo wordt bij een beschadiging van een perifere zenuw (bijv. bij een neuropathie) pijn gevoeld in het verzorgingsgebied van de zenuw, terwijl bij een beschadiging van de achterwortel (bijv. bij een postherpetische neuralgie) de pijn wordt gevoeld in het corresponderende dermatoom.
 - Neuropathische pijn is minder gevoelig voor paracetamol, NSAID's en opioïden dan nociceptieve pijn. Bij neuropathische pijn zijn dan ook vaak andere geneesmiddelen geïndiceerd, zoals antidepressiva en anti-epileptica.
- Ca. 65% van de pijn bij patiënten met kanker is nociceptief en 10% is neuropathisch. In 25% van de gevallen is er sprake van mengvormen.
- **Somatische pijn versus viscerale pijn**
Somatische pijn is nociceptieve pijn die uitgaat van huid, bindweefsel, spierweefsel of bot, is meestal duidelijk gelokaliseerd en scherp, stekend of kloppend van karakter.
Viscerale pijn is nociceptieve pijn die uitgaat van de ingewanden van de borst of de buik. Deze is meestal niet duidelijk gelokaliseerd en vaak drukkend of krampend van karakter. Viscerale pijn wordt soms gevoeld in het dermatoom, dat op hetzelfde ruggenmergniveau projecteert.

Men spreekt in dat geval van '**referred pain**', bijvoorbeeld pijn in de schouder ten gevolge van levermetastasen met ingroei in het leverkapsel en het diafragma.

- **Doorbraakpijn**

Onder **doorbraakpijn** wordt plotseling optredende, tijdelijke, vaak hevige toename van pijn begrepen die optreedt bij bestaande chronische pijnklachten. Doorbraakpijn komt voor bij 50-65% van de patiënten met kanker, duurt gemiddeld 30 minuten (spreiding 1-240 minuten) en treedt gemiddeld viermaal per dag op. Doorbraakpijn kan invaliderend zijn en leiden tot stemmingsstoornissen en angst. De medicatie die wordt gebruikt voor de behandeling van doorbraakpijn wordt ook wel **doorbraakmedicatie** genoemd.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen drie types doorbraakpijn:

- **Incidentele pijn**: doorbraakpijn die uitsluitend of hoofdzakelijk optreedt bij bepaalde bewegingen of houdingen (voorspelbaar)
- **'End of dose pain'**: doorbraakpijn die optreedt kort voor de volgende gift van het analgeticum
- **Spontane doorbraakpijn**: doorbraakpijn die optreedt zonder aanwijsbare aanleiding (niet-voorspelbaar)

- **Opioïd-geïnduceerde hyperalgesie**

Men spreekt van **opioïd-geïnduceerde hyperalgesie** indien toediening van opioïden leidt tot hyperalgesie en toename van pijn. Dit kan optreden zowel bij zeer hoge doseringen of snelle dosisverhoging (hierbij is er ook sprake van uitgesproken allodynie en vaak ook van myoclonieën) als bij onderhoudsbehandeling of onttrekking (zonder allodynie). Het is niet bekend hoe vaak dit optreedt.

- **Totale pijn**. Ook primair somatisch bepaalde pijn wordt in hoge mate beïnvloed door psychosociale en/of levensbeschouwelijke factoren (zie verder Ontstaanswijze). Voor dit allesomvattende concept van pijn wordt ook de term '**totale pijn**' gebruikt.

Voorkomen

Matige tot ernstige pijn komt voor bij 64% van de patiënten met vergevorderde stadia van kanker. Het optreden van pijn is afhankelijk van de soort kanker:

- pancreas, oesophagus: meer dan 80% van de patiënten
- long, maag, prostaat, borst, cervix, ovarium: 70-80%
- orofarynx, colon, hersenen, nier, blaas: 60-70%
- hematologische maligniteiten (ziekte van Kahler, maligne lymfoom, leukemie), tumoren van weke delen: 50-60%

Ongeveer een derde van de patiënten met kanker en pijn heeft pijn op één plaats, een derde heeft pijn op twee plaatsen en een derde heeft pijn op drie of meer plaatsen.

Maar pijn treedt ook vaak op in de palliatieve fase van andere, niet-oncologische ziekten zoals:

- AIDS: 40-50% van ambulante patiënten; 80% van opgenomen patiënten in vergevorderd stadium van de ziekte
- ALS: 60-70%
- multipele sclerose: 50-60%
- hartfalen: 41%
- COPD: 68%
- terminale nierinsufficiëntie (na staken van dialyse): 40%

Ontstaanswijze

Nociceptieve pijn wordt veroorzaakt door prikkeling van vrije zenuweinden (nociceptoren) in huid, bindweefsel, spieren, bot of ingewanden (viscera). Deze prikkeling kan worden geïnduceerd door fysische factoren (druk, rek, warmte, koude) en/of chemische factoren (ontstekingsmediatoren, o.a. prostaglandines, histamine, bradykinine, serotonine en cytokines).

Pijnprikkels worden vervoerd via de zgn. C-vezels (dun, langzaam geleidend, ongemyleiniseerd) en A-deltavezels (dik, snel geleidend, gemyleiniseerd). Deze vezels komen via de achterhoorn het ruggenmerg binnen, waarna uitgebreide modulatie plaatsvindt. Uiteindelijk worden de pijnprikkels hoofdzakelijk via de tractus spinothalamicus naar de hersenen (thalamus en de cortex) geleid.

In het ruggenmerg zijn geen neuronen aanwezig die alleen maar door viscerale prikkels worden geactiveerd. Viscerale pijn wordt vaak gevoeld in het dermatoom dat op hetzelfde niveau projecteert ('referred pain'). Bij viscerale pijn treedt prikkeling niet zozeer op door directe weefselbeschadiging, maar door van drukverhoging, rek en/of ischemie.

Neuropathische pijn ontstaat door compressie of beschadiging van een perifere zenuw, zenuwplexus, wortel, ruggenmerg of hersenen, leidend tot spontane elektrische activiteit en/of verhoogde gevoeligheid voor externe stimuli.

Bij de transmissie van pijn spelen endogene opioïden (enkefalines, endorfines en dynorfines) een belangrijke rol; deze oefenen hun werking uit via de opioïdreceptoren, waarvan er binnen het zenuwstelsel ten minste vier types bestaan (mu-, kappa-, delta- en sigma-receptoren). Extern toegediende opioïden oefenen hun werking uit door binding aan deze receptoren. Daarnaast spelen ook andere receptoren (o.a. de NMDA-receptor) een rol.

Dimensies van pijn

Een pijnlijke prikkel wordt in eerste instantie waargenomen en vervolgens beleefd. De hersenen kunnen door afdalende regelsystemen invloed uitoefenen op de pijngewaarwording en door intracerebrale regelsystemen ook op de pijnbeleving. De pijnbeleving leidt uiteindelijk tot het pijngedrag, dat is hetgeen de zorgverlener hoort en ziet. Pijnbeleving is subjectief en wordt beïnvloed door factoren die niet in direct verband staan met de ziekte. Vaak zijn deze factoren ook onderling gerelateerd. We spreken hierbij van het concept '**totale pijn**' (Cicely Saunders).

De volgende factoren kunnen van invloed zijn:

Lichamelijke klachten, zoals een aanhoudende hoest, regelmatig overgeven en langdurige hik, constipatie, kunnen pijn uitlokken of reeds bestaande pijn verergeren.

De mate waarin de patiënt weet wat de oorzaak en de betekenis van de pijn en wat de mogelijkheden tot behandeling en het perspectief op korte en lange termijn zijn, heeft invloed op de wijze waarop hij de pijn ervaart en hoe hij hier mee omgaat. Meer kennis en begrip van pijn geven de patiënt meer mogelijkheden om met pijn te leren omgaan. Daardoor houdt hij meer controle over de pijn en de gevolgen ervan. Kennis en begrip bevorderen ook de kans dat behandelingsadviezen goed worden opgevolgd. Gevoel van controle over de situatie leidt tot afname van angst en een betere kwaliteit van leven.

Gevoelens van boosheid, angst of depressie kunnen de beleving van pijn negatief beïnvloeden; omgekeerd kan pijn deze gevoelens ook weer versterken.

Pijn leidt tot aanpassing van gedrag en daardoor tot interactie met de omgeving. Dit kan een positieve of negatieve invloed op de pijnbeleving hebben.

Sociale factoren, zoals het ontbreken van steun van partner en/of kinderen of een slechte financiële of woonsituatie, kunnen een negatieve invloed hebben op de pijnbeleving en op de wijze waarop de patiënt met pijn omgaat.

Levensbeschouwelijke en spirituele problematiek kunnen de pijnbeleving beïnvloeden: schuldgevoelens, problematiek rond het afscheid nemen, existentiële angsten en vragen over de zin en betekenis van ervaren pijn en lijden.

Culturele factoren kunnen op verschillende manieren een rol spelen. In de eerste plaats kan worden gedacht aan de wijze waarop pijn wordt geuit. In vergelijking met de westerse cultuur wordt pijn in sommige culturen expressiever geuit. Anderzijds is het soms gebruikelijk pijn niet te uiten. In de tweede plaats zijn er verschillen in het omgaan met en in de betekenis van pijn.

Men spreekt in dit verband over de somatische, cognitieve, affectieve, sociale, gedragsmatige, existentiële en culturele dimensies van pijn. Onderkenning van deze factoren is van belang voor een

integrale d.w.z. multidimensionale benadering en kan daardoor leiden tot een effectievere behandeling van pijn.

Oorzaken

Pijn bij patiënten met **kanker** kan worden veroorzaakt door:

- directe (door)groei van de tumor en/of metastasen (70%)
- diagnostische procedures
- behandeling, zoals chirurgie, radiotherapie of chemotherapie (20%)
- bijkomende factoren (bijv. constipatie, decubitus, spierspasmen, infectie) of niet aan de maligniteit gerelateerde co-morbiditeit (10%)

Pijn ten gevolge van tumorgroei is meestal het gevolg van:

- botmetastasen (lokale botdestructie, fractuur, infiltratie van weke delen rond het bot, compressie van ruggenmerg of wortels) (28%)
- infiltratie van weke delen (26%)
- infiltratie van viscera (25%)
- compressie of infiltratie van zenuwen of zenuwplexus (18%)

Een belangrijke oorzaak van pijn bij patiënten met **AIDS** is neuropathie als gevolg van de ziekte en/of behandeling met retrovirale middelen. Daarnaast komen myalgieën en pijnklachten als gevolg van infecties op diverse plaatsen vaak voor.

Bij patiënten met levensbedreigende **neurologische** aandoeningen (bijv. ALS of MS) is er sprake van neuropathische pijn als gevolg van beschadiging van het centrale of perifere zenuwstelsel, vaak in combinatie met nociceptieve pijn, bijvoorbeeld door spierkrampen of decubitus.

Bij patiënten met **hartfalen** treden vaak pijnklachten van het houdings- en bewegingsapparaat op. Bij patiënten met **COPD** treden vaak pijnklachten op in de borststreek als gevolg van pneumonie met pleura-prikkeling, longembolie of ribfracturen.

Diagnostiek

Een adequate behandeling van pijn kan pas plaatsvinden na een goede anamnese en lichamelijk onderzoek en, op indicatie, aanvullend onderzoek. Alleen dan is het mogelijk om inzicht te krijgen in de aard en oorzaak van de pijnklachten en in de factoren, die van invloed zijn op de pijn en de pijnbeleving. Door voor dit gesprek ruim de tijd te nemen krijgt de patiënt de kans zijn pijn onder woorden te brengen, zijn zorgen en angsten te bespreken en aan te geven hoezeer de pijn hem beperkingen oplegt.

De volgende aandachtspunten zijn belangrijk voor een goede pijnanamnese:

- Laat de patiënt zijn pijn weergeven in zijn eigen woorden'
- Betrek in de analyse ook de omgeving van de patiënt.
- Analyseer iedere pijnklacht afzonderlijk.
- Besteed aandacht aan:
 - de ernst, het karakter, de duur en het verloop van de pijn
 - de factoren die de pijn veroorzaken of beïnvloeden (in positieve of negatieve zin)
 - de invloed op fysiek, psychisch en sociaal functioneren
 - de betekenis die aan de pijn wordt toegekend
 - de eerdere behandelingen (inclusief zelfmedicatie) van de pijn en het effect en de bijwerkingen daarvan
 - de verwachtingen, weerstanden en angst ten aanzien van de pijnbehandeling (m.n. bijwerkingen en gedachten over verslaving of versnelling van het overlijden), mede in relatie tot eerdere ervaringen hiermee
 - de rol van de naasten bij de pijn, het pijngedrag en de behandeling
- Laat de patiënt de ernst van de pijnklachten vastleggen door middel van een rapportcijfer op een schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (maximale pijn). Het verdient aanbeveling om de patiënt een dagboek bij te laten houden waarin de ernst van de pijn minimum tweemaal per dag wordt

vastgelegd. Hiermee wordt een goede indruk van de pijnklachten in de loop van de tijd verkregen en kan het effect van behandeling worden vastgesteld. In het algemeen wijzen waarden van 5 of hoger op matige tot ernstige pijn die (aanpassing van) behandeling behoeven. De individuele betekenis van een score kan echter wisselen; het verdient aanbeveling om een patiënt te vragen bij welke score de pijn niet meer acceptabel is en behandeling moet worden gestart of aangepast. Betrek bij de beoordeling van de score ook de situatie waarin de meting is gedaan. Een patiënt die een score van 3 aangeeft maar daarbij vertelt alleen maar stil op bed te liggen om de pijn te onderdrukken, wordt waarschijnlijk niet adequaat behandeld. Bij cognitieve functiestoornissen kan gebruik gemaakt worden van speciale observatieschalen.

- Probeer op basis van de aard van de pijn en eventuele begeleidende verschijnselen onderscheid te maken tussen nociceptieve en neuropathische pijn.
- Ga na in hoeverre somatische, cognitieve, affectieve, sociale, existentiële en culturele factoren van invloed zijn op de pijn en de pijnbeleving. Onvoldoende onderkenning hiervan kan leiden tot moeilijke behandelbaarheid van de pijnklachten.

In de praktijk is er vaak sprake van onderrapportage van pijnklachten. Dit wordt deels veroorzaakt door onvoldoende kennis bij en aandacht van artsen en verpleegkundigen, maar ook door weerstand bij patiënten om pijn te melden. Een systematische registratie van pijn is daarom van groot belang, zowel voor de diagnostiek als voor de evaluatie van het effect van behandeling. Wanneer de pijnklachten moeilijk te behandelen blijken te zijn, kan, naast scores voor de intensiteit van de pijn, gebruik gemaakt worden van een gestandaardiseerde multidimensionele pijnanamnese.

Het lichamelijk onderzoek (inclusief neurologisch onderzoek) geeft belangrijke aanvullende informatie. Op indicatie wordt aanvullend onderzoek verricht (bijv. echografie, CT-scan, MRI, skeletfoto's, botscintigrafie, elektromyografie).

Beleid en behandeling

Het doel van de behandeling is om pijn tot een acceptabel niveau te reduceren en te houden met aanvaardbare bijwerkingen. Het effect van de behandeling op de pijn en de bijwerkingen ervan dienen regelmatig (in het begin om de 1-2 dagen) geëvalueerd te worden.

Voor de behandeling van pijn streeft men minimaal naar een klinisch relevante afname van de pijn (2 punten op een 0-10 schaal en/of afname met 30%) en bij voorkeur naar een pijnintensiteit van <3. Bij optimale behandeling kan dit doel in ca. 90% van de gevallen bereikt worden. In de praktijk ligt dit percentage helaas vaak aanzienlijk lager.

Aanbevelingen over behandeling van pijn in de palliatieve zorg zijn gebaseerd op onderzoek en ervaring bij patiënten met kanker. Er is geen aanleiding om te denken dat er fundamentele verschillen zijn tussen het beleid ten aanzien van pijn bij patiënten met kanker en het beleid ten aanzien van pijn bij patiënten met andere levensbedreigende ziekten.

Integrale benadering

De behandeling van pijn wordt op de individuele situatie van de patiënt afgestemd. De behandeling wordt zowel gericht op de somatische dimensie van pijn als op de cognitieve, affectieve, gedragsmatige, sociale, existentiële en culturele dimensies. Voorlichting, heldere communicatie en continuïteit van zorg dragen in belangrijke mate bij aan het effect van de behandeling. Met instemming van de patiënt kunnen ook de naaste familieleden en/of vrienden bij de voorlichting betrokken worden. Het is aangetoond dat voorlichting en educatie van patiënten leidt tot een verbetering van hun kennis en attitude. Bevordering van (gevoelens van) autonomie en controle bij patiënten en hun naasten draagt bij aan het welslagen van de behandeling. De inzet van ondersteunende zorg door verpleegkundige en paramedische disciplines is van groot belang.

Voorlichting

- Bespreek met de patiënt welke somatische, cognitieve, affectieve, gedragsmatige, sociale, existentiële en culturele factoren van invloed zijn op de pijn en hoe deze behandeld kunnen worden. Gezien de invloed van angst en depressie op de pijnbeleving wordt het behandelen daarvan, eventueel met inschakeling van andere disciplines, bespreekbaar gemaakt.
- Bespreek de diverse behandelmogelijkheden van pijn en de voor- en nadelen daarvan.

- Probeer gevoelens van autonomie bij de patiënt zoveel mogelijk te versterken door het geven van informatie over leefregels en methodes die de patiënt en diens naasten zelf kunnen toepassen om de pijn te bestrijden.
- Benadruk het nut van voldoende (nacht)rust.
- Informeer de patiënt en de naasten over de medicatie en het gebruik ervan:
 - de soort medicatie en werking van de verschillende pijnstillers
 - de mogelijkheden van combinatie van medicatie
 - de verschillende toedieningswegen
 - het verschil tussen kort- en langwerkende opioïden en hoe deze te gebruiken
 - informatie over doorbraakpijn en hoe de medicatie hiervoor te gebruiken. Geef uitleg dat deze medicatie niet alleen ingenomen kan worden op momenten waarop de pijn toeneemt, maar ook voorafgaand aan bewegingen of activiteiten waardoor de pijn zal verergeren
 - hoe en wanneer de medicatie ingenomen dient te worden (bijv. wat betekent driemaal daags)
 - het belang van het op vaste tijden innemen van de onderhoudsdosering, onafhankelijk van de pijn van het moment
 - wanneer het effect van de behandeling verwacht kan worden (bijv. dat het bij tricyclische antidepressiva wel enkele dagen tot een week kan duren voor effect optreedt op de pijn)
- Geef informatie over te verwachten bijwerkingen. Schrijf medicatie voor ter voorkoming of bestrijding van de bijwerkingen van medicamenteuze behandeling. Geef aan wanneer hiermee te starten en hoe lang te gebruiken.
- Informeer de patiënt dat het alleen is toegestaan om motorvoertuigen te besturen bij gebruik van een dosis van opioïden die meer dan 2 weken gestabiliseerd is.
- Vertel de patiënt dat verslaving niet optreedt wanneer opioïden gebruikt worden bij patiënten met kanker en pijn.
- Leg uit dat, afhankelijk van de oorzaak en de aard van de pijnklachten, aanvullende interventies mogelijk zijn ter ondersteuning van de medicamenteuze pijnbestrijding.
- Instrueer patiënten en naasten bij het gebruik van technische hulpmiddelen bij de pijnbestrijding.
- Ga na in hoeverre de patiënt en de naasten behoefte hebben aan schriftelijke ondersteuning van de mondelinge adviezen/afspraken.
- Ondersteun de voorlichting door gebruik te maken van folders en/of Websites.

Communicatie

- Het verdient aanbeveling de patiënt zijn pijnklachten te laten weergeven in een cijfer bijvoorbeeld met een score op een schaal van 0 tot 10, waarbij 0 de afwezigheid van pijnklachten aangeeft en 10 de voortdurende aanwezigheid van ondraaglijke pijnklachten. Het is aan te bevelen om de pijnscore minimaal tweemaal per dag te laten aangeven. Het op deze wijze scoren van de pijn:
 - geeft inzicht in het verloop van de pijn
 - geeft inzicht in het effect van de interventie
 - is een hulpmiddel in de communicatie over de pijnklachten tussen patiënt en zorgverlener(s) of tussen de zorgverleners onderling.
 - vermindert de kans op foutieve interpretaties door derde
 - kan ook gebruikt worden bij het meten van het effect van de medicatie voor doorbraakpijn
- Spreek af door wie en wanneer het effect van de pijnbestrijding wordt geëvalueerd.
- Benoem de rol van de naasten ten aanzien van ondersteuning, therapietrouw en pijnbeleving van de patiënt.
- Zorg voor schriftelijke weergave van de gemaakte afspraken.
- Vertel de patiënt en de naasten wie de verantwoordelijke behandelaar is en hoe deze bereikt kan worden voor advies en bij onvoorziene omstandigheden.

Ondersteunende zorg

- Zorg voor verpleegkundige ondersteuning indien dit noodzakelijk is voor niet-medicamenteuze behandeling, voor begeleiding bij toediening van medicatie en/of voor lichamelijke verzorging.
- Ga na of het inschakelen van kinesitherapeut of ergotherapeut zinvol is ten aanzien van adviezen over houding en beweging, ondersteuning bij functionele beperkingen en het gebruik van hulpmiddelen.

- Ga na of het geven van informatie over aanvullende interventies van toepassing is. Denk hierbij o.a. aan het toepassen van warmte, massage, luisteren naar muziek, ontspanningsoefeningen, cognitieve gedragstherapie of geestelijke ondersteuning en schakel de gewenste discipline (kinesitherapeut, muziektherapeut, psycholoog of geestelijk verzorger) in.
- Overweeg het inzetten van een vrijwilliger in de terminale fase als de zorg te zwaar dreigt te worden voor de naasten. De opgeleide vrijwilligers van de lokale equipes voor palliatieve thuiszorg kunnen een welkome aanvulling betekenen en een belangrijke bron van informatie zijn.

Continuïteit van zorg

- Maak afspraken over wie de hoofdbehandelaar is en wie op welk moment verantwoordelijk is
- Zorg voor snelle en volledige overdracht van het afgesproken beleid en gesignaleerde knelpunten naar andere betrokken zorgverleners.
- Zorg dat de continuïteit van de zorg gewaarborgd is bij afwezigheid van de eigen (huis)arts.
- Maak afspraken over evalueren (wie, hoe en wanneer) van het effect van de pijnmedicatie.
- Schakel tijdig hulpverleners in voor nacontrole en begeleiding.
- Maak gebruik van een bij de patiënt aanwezig schriftelijk zorgdossier, dat door alle betrokken zorgverleners wordt bijgehouden en dat iedereen kan inkijken
- Zorg voor schriftelijke verslaggeving van gemaakte afspraken over verantwoordelijkheden van betrokken zorgverleners.
- Maak concrete samenwerkingsafspraken tussen betrokken disciplines.
- Leg alle afspraken schriftelijk vast in een zorgdossier.

Oorzakelijke behandeling

Hormonale therapie en chemotherapie

Bij patiënten met hormoongevoelige tumoren (prostaatacarcinoom, hormoonreceptorpositief mammacarcinoom, endometriumcarcinoom) en pijnklachten moet hormonale behandeling worden overwogen. Indien een 'response' optreedt, nemen de pijnklachten af. De eerste dagen tot weken na de start van de behandeling kan de pijn echter soms tijdelijk toenemen ('flare-up' of 'tumor-flare' genoemd).

Bij hormoonresistent prostaat- of mammacarcinoom en bij andere potentieel chemotherapiegevoelige tumoren kan chemotherapie een optie zijn. De voor- en nadelen moeten zorgvuldig worden afgewogen.

Radiotherapie

Indien de patiënt gelokaliseerde pijnklachten heeft door bot- of andere metastasen is het geïndiceerd om radiotherapie te geven. Dit geldt zeker voor bedreigende lokalisaties, zoals de wervelkolom (kans op dwarslaesie) en de lange pijpbeenderen (kans op fractuur).

De botaantasting moet radiologisch (op skeletfoto, CT-scan of MRI) of op de botscan zichtbaar zijn. Er kan gekozen worden voor een lang of kort radiotherapie-schema. Naast een eenmalige dosis van 800 Gy worden ook andere schema's gebruikt, waarbij de dagdosis varieert van 300-500 Gy en het aantal fracties van 4-10. Met alle schema's is de afname van de intensiteit van de pijn gelijk. Met name de eenmalige dosis van 800 Gy kan na de eerste bestraling zo nodig herhaald worden, als er gedurende een aantal weken tot maanden een analgetisch effect is opgetreden. De keuze voor het bestralingsschema zal bepaald worden door de levensverwachting en mobiliteit van de patiënt, de aard van de primaire tumor en de uitgebreidheid van de metastasering.

In sommige gevallen kan kortdurend een tijdelijke verergering van pijnklachten na radiotherapie optreden. Deze toename reageert vaak goed op dexamethason 1 dd 4-8 mg p.o.

Ook bij pijn ten gevolge van primaire tumoren of een recidief daarvan kan radiotherapie worden toegepast ter verlichting van de pijn.

Vermindering van de pijn kan soms snel (binnen een week na de start van de bestraling) optreden.

Het definitieve effect kan echter pas 4-6 weken na de bestraling worden beoordeeld. In 70-80% van de gevallen wordt met radiotherapie verlichting van de pijn bereikt. De pijnmedicatie kan dan worden verminderd of soms zelfs gestaakt.

Nucleaire behandeling

Bij diffuse skeletmetastasering, die niet meer reageert op hormonale of cytostatische behandeling, kan een botzoekend radiofarmacon met therapeutische werking als palliatieve behandeling worden

gegeven.

Indicaties en voorwaarden hiervoor zijn:

- multipele metastasen die ondanks adequate pijnstilling hinderlijke pijn blijven veroorzaken en door hun verspreide lokalisatie niet meer met conventionele radiotherapie zijn te behandelen
- multipele osteoblastische metastasen op de skeletscintigrafie
- een levensverwachting van ten minste 3 maanden
- voldoende beenmergreserve (trombocyten $>100 \times 10^9/l$, leukocyten $>3.0 \times 10^9/l$)
- goede nierfunctie (serumkreatinine $<130 \mu\text{mol/l}$)
- afwezigheid van hypercalciëmie (gebruik van bisfosfonaten stoort niet)

Deze behandeling kan alleen worden gegeven in ziekenhuizen met een afdeling nucleaire geneeskunde. De volgende middelen worden toegepast: Strontium-89-chloride, Samarium-153-EDTMP en Rhenium-188-HEDP. Deze middelen hebben bij ca. 70% van de behandelde patiënten langdurig effect, variërend van enkele weken tot een jaar. Het effect treedt meestal na 2-3 weken op. De belasting van een eenmalige intraveneuze injectie is voor de patiënt minimaal. De bijwerkingen beperken zich in het algemeen tot een reversibele daling van het aantal trombocyten. Kort na de toediening kan gedurende enkele dagen een toename van pijnklachten optreden. Bij progressie van klachten na initiële response kan een tweede behandeling met een botzoekend radiofarmacon worden overwogen.

Chirurgie

Chirurgische ingrepen kunnen leiden tot verbetering of verdwijnen van pijnklachten. Voorbeelden hiervan zijn:

- wervelchirurgie bij pathologische wervelfracturen
- osteosynthese of plaatsing van een prothese bij (dreigende) pathologische fracturen van de lange pijpbeenderen
- resectie van pijnlijke tumoren (primair of metastasen)
- aanleggen van een stoma of bypass bij een ileus

Bisfosfonaten

Onderhoudsbehandeling met bisfosfonaten van patiënten met botmetastasen en met de ziekte van Kahler leidt tot een afname van de morbiditeit ten gevolge van de botmetastasen: afname van pijnklachten, minder vaak noodzaak tot radiotherapie en chirurgie en minder vaak optreden van hypercalciëmie.

Behandeling van uitlokkende of verergerende factoren

Indien sprake is van lichamelijke klachten die pijn uitlokken of verergeren (bv. hoesten, hik of constipatie) moeten deze, waar mogelijk behandeld worden.

Het beleid ten aanzien van andere beïnvloedende factoren (cognitief, affectief, sociaal, levensbeschouwelijk/spiritueel en cultureel) wordt besproken onder integrale benadering, niet-medicamenteuze symptomatische behandeling en adjuvante medicamenteuze behandeling.

Niet-medicamenteuze behandeling van pijn

Gerandomiseerd onderzoek laat zien dat voorlichting en educatie van patiënten leiden tot een reductie van pijn. Goede voorlichting en educatie kunnen dus ook als een therapeutische (niet-medicamenteuze) interventie worden gezien.

De hieronder genoemde vormen van niet-medicamenteuze behandeling worden vaak toegepast, soms door patiënten zelf, vaak met behulp van hun naasten. De keuze voor een behandeling wordt ingegeven door de pijnanamnese, waarbij een gunstig effect van warmte, koude, massage, beweging, ontspanning of afleiding wordt aangegeven. Systematisch en bewust inzetten van een niet-medicamenteuze behandeling levert een belangrijke bijdrage aan de pijnbestrijding.

Alternatieve therapieën zijn behandelingen waar positieve effecten worden aan toegekend, zonder dat hiervoor echt het bewijs kan worden geleverd dat zij effectief zijn en de bijwerkingen aanvaardbaar. Het therapeutisch effect is populair maar controversieel. Aangezien zij niet zelden worden toegepast, maar toch nuttig kunnen zijn, is het zinvol ze een plaats in de behandeling te geven.

Mogelijke bijwerkingen kunnen echter een schadelijk effect hebben en daarom is het aan te raden deze niet ongecontroleerd te gebruiken. Begeleiding en instructie door professionele zorgverleners

zijn zinvol. Sommige behandelingen kunnen uitsluitend door professionele zorgverleners worden toegepast.

Warmte

Indicatie: Warmte leidt tot een verminderde transmissie van pijnsignalen en heeft een lokaal effect ten gevolge van spierontspanning en verhoogde doorbloeding. Het kan worden toegepast bij oppervlakkige pijn, met name bij patiënten die aangeven dat warmte verlichting van pijn geeft. Warmte kan ook worden toegepast bij spanningspijnen ten gevolge van spanningsvolle gebeurtenissen. Warmte dient terughoudend te worden toegepast bij een gestoorde huidgevoeligheid.

Contra-indicaties: Acute ontstekingen, lymfoedeem, recente bestraling, de zone rond transdermale pleisters.

Uitvoeringsswijze: Warmte kan worden toegepast door een hotpack, een kruik of een warmwaterzak, een kersenpittenzak verwarmd in de microgolfoven, een warm bad of paraffineplakken. Wanneer de temperatuur van de bron onder de lichaamstemperatuur komt, moet de toepassing gestopt worden.

Frequentie: Warmte wordt minimaal tweemaal daags toegepast op vaste tijden. Het kan gecombineerd worden met verzorgingsactiviteiten. De planning vindt plaats in overleg met de patiënt.

Uitvoering: Alle toepassingen van warmte, behalve paraffine, kunnen door verpleegkundigen of mantelzorgers (na instructie) worden uitgevoerd. Behandeling met paraffine gebeurt door een kinesitherapeut op verzoek van de behandelende arts.

Koude

Indicatie: Koude heeft een lokaal anestetisch effect door vermindering van de doorbloeding en remming van ontstekingsverschijnselen. Het kan worden toegepast bij diepe pijn, pijn in combinatie met een ontsteking, gewrichtspijnen, bij lokale pijn, met name bij patiënten die aangeven dat koude verlichting van de pijn geeft. Koude dient terughoudend te worden toegepast bij een gestoorde huidgevoeligheid.

Contra-indicaties: de zone rond transdermale pleisters, lymfoedeem, verminderde doorbloeding en ziekte van Raynaud.

Uitvoeringsswijze: Koude kan worden toegepast m.b.v. een coldpack of ijsblokjes. Direct contact tussen een coldpack of ijsblokjes en de huid dient vermeden te worden.

Frequentie: Koude wordt minimaal tweemaal daags op vaste tijden toegepast. Het kan gecombineerd worden met verzorgingsactiviteiten. De planning vindt in overleg met de patiënt plaats.

Uitvoering: Alle toepassingen van koude kunnen door verpleegkundigen en mantelzorgers (na instructie) worden uitgevoerd.

Massage

Indicatie: Massage induceert een verminderde transmissie van pijnsignalen en heeft een lokaal effect ten gevolge van relaxatie en verbeterde doorbloeding. Spierpijn door spierspanning (rug en schoudergebied) of gespannenheid kunnen ook een indicatie zijn voor het toepassen van massage.

Contra-indicaties: Dermatitis na radiotherapie, ontsteking, lymfoedeem en beschadiging van de huid. Lokale tumorgroei is zelden een contra-indicatie. Overleg hierover met de arts is aangewezen.

Uitvoeringsswijze: Massage kent een aantal vormen die bij pijn toepasbaar zijn. De vorm van massage, die bij pijn zeer vaak wordt toegepast, is klassieke massage. Massage wordt toegepast in het pijnlijke gebied. De meest effectieve handgrepen zijn massages en druk op pijnlijke plaatsen tot vermindering van pijn optreedt. Aandacht voor het aspect intimiteit is belangrijk. Voor de patiënt moet de massage gewenst zijn en degene die het toepast moet zich hier prettig bij voelen.

Frequentie: Massage wordt minimaal eenmaal daags (maar meestal vaker) op een vaste tijd toegepast. Massage kan vaak gecombineerd worden met verzorgingsactiviteiten. De planning vindt samen met de patiënt plaats.

Uitvoering: Massage kan door verpleegkundigen worden uitgevoerd. De hulp van een kinesitherapeut is vaak zinvol. In principe kan iedereen leren masseren. Ook de mantelzorgers kunnen worden geïnstrueerd om te masseren.

Oefentherapie

Indicatie: Oefentherapie kan worden toegepast met het doel de circulatie te verbeteren en om ontspanning en verbetering van houding en beweging te bewerkstelligen.

Contra-indicaties: Kans op pathologische fracturen, ernstige depressie, psychose, oligofrenie en dementie en hoge koorts.

Uitvoeringswijze: Actief en passief bewegen bevorderen de circulatie en leiden tot ontspanning. Houdings- en bewegingsverbetering zijn te bereiken door voorlichting betreffende houding en beweging, gevolgd door het trainen van houding en beweging, eventueel met hulpmiddelen zoals een rolstoel of een rollator.

Frequentie: Oefentherapie wordt minimaal eenmaal daags op vaste tijden toegepast. De planning vindt samen met de patiënt plaats.

Uitvoering: Oefentherapie wordt gestart door de kinesitherapeut op verzoek van de behandelende arts.

TENS

Indicatie: TENS (Transcutaneous electrical nerve stimulation) is de vorm van elektrotherapie die het meest bekend is. TENS is te gebruiken bij lokale oppervlakkige pijn, uitstralende pijn vanuit organen en neuropathische pijn. De effectiviteit ervan is omstreden.

Contra-indicaties: Gebieden met een ontsteking of sensibiliteitsverlies. Aanwezigheid van pacemaker.

Uitvoeringswijze: Bij TENS gebruikt men een apparaat, dat door de patiënt gedragen wordt. Via een aantal elektrodes, die op de huid zijn bevestigd, krijgt de patiënt gedurende een vastgestelde tijd elektrische prikkels toegediend, die qua intensiteit niet tot een onaangename sensatie mogen leiden. De patiënt kan hier zelf in sturen.

Frequentie: TENS wordt soms zo nodig, maar meestal enkele keren per dag op vaste tijden toegepast. De planning vindt samen met de patiënt plaats.

Uitvoering: Via pijnteam of kinesitherapeut.

Ontspanningstechnieken

Indicatie: Ontspanningstechnieken bewerkstelligen een afname van spierspanning en/of geestelijke spanning. Ze worden toegepast indien er sprake is van pijnklachten in relatie met een continu verhoogde spierspanning en/of geestelijke gespannenheid. Ontspanningsoefeningen worden ook vaak met succes gebruikt om het inslapen te vergemakkelijken.

Uitvoeringswijze: Om ontspanning te bereiken worden de volgende methoden veel gebruikt:

- progressieve spierontspanning (methode Jacobson). Kenmerkend is hierbij het bewust afwisselen van aan- en ontspannen van spieren.
- autogene training (methode Schulz). Kenmerkend is hierbij dat de patiënt niets hoeft te doen, maar zich m.b.v. instructie op zijn lichaam concentreert om tot ontspanning te komen.

Voor beide methoden is een rustige ruimte gewenst. Ontspanningsoefeningen kunnen worden gecombineerd met gerichte visualisatieoefeningen en meditatie. Er zijn bandjes/cd's met relaxatieoefeningen verkrijgbaar. Oefening gericht op de specifieke klachten van patiënt biedt veelal meer resultaat.

Frequentie: De patiënt past ontspanning toe naar eigen inzicht.

Uitvoering: Het aanleren van ontspanning-oefeningen kan door verpleegkundigen, kinesitherapeuten of psychologen worden uitgevoerd.

Afleiding

Indicatie: Wanneer de patiënt erg door de pijn in beslag is genomen. Als aanvulling om de pijnbeleving te beïnvloeden.

Uitvoeringswijze: Verschillende zintuiglijke prikkels aanbieden. Eventueel voortborduren op de ervaring van patiënten. Ritmisch ademhalen, zingen en ritmisch tikken, actief naar muziek luisteren zijn o.a. vormen van bewuste afleiding. Naast deze bewuste vormen van afleiding zijn er onbewuste vormen van afleiding zoals bijv. bezoek, telefoontjes, (voor)lezen, gesproken boek en televisiekijken.

Pijnbestrijding bij palliatieve patiënten – een richtlijn. September 2012. Toegankelijk via www.pallialine.be

Frequentie: Vindt plaats naar inzicht van de patiënt.

Uitvoering: Toepassingen van afleiding kunnen aan patiënten worden aangeleerd.

Cognitieve gedragstherapie

Indicatie: Cognitieve gedragstherapie richt zich zowel op de gedachten en gevoelens van patiënten als op hun lichamelijke toestand. De therapie kan zich op uiteenlopende doelen richten: het verminderen van moedeloosheid, het veranderen van de opvatting over de eigen rol van passief en hulpeloos naar actief en zelfredzaam, het leggen van verbanden tussen gedachten, gevoelens en gedrag en het veranderen van ongewenste patronen, het aannemen van een anticiperende houding en het vergroten van zelfvertrouwen door resultaten aan eigen inspanningen toe te schrijven.

Uitvoeringswijze: Deze therapieën zijn een vorm van psychotherapie waarin gebruikgemaakt wordt van interventies gebaseerd op de Rationele Emotieve Therapie (RET) en van interventies gebaseerd op zowel klassieke als operante conditionering. Andere elementen van een dergelijke behandeling kunnen zijn: het aanleren van ontspanningstechnieken, een stimulerende gedragstraining in het doseren of het uitbreiden van activiteiten, het verminderen van communicatiestoornissen met partners of belangrijke anderen, het omvormen van negatieve, irrationele denkbeelden.

Frequentie: Naar inzicht van de psychotherapeut en in overleg met de patiënt.

Evaluatie: Doorgaans wordt een behandelplan gemaakt dat in een aantal bijeenkomsten tussen therapeut en patiënt uitgevoerd wordt. Na het afgesproken aantal behandelingen wordt geëvalueerd of het beoogde resultaat behaald is.

Uitvoering: Cognitieve gedragstherapie wordt poliklinisch aangeboden door de psycholoog in het ziekenhuis (bijv. van het pijnteam) of door een eerstelijnspsycholoog die ervaring heeft met deze techniek bij pijnklachten.

Medicamenteuze behandeling van pijn

Farmacologische basisprincipes

- De orale of transdermale toedieningsweg heeft de voorkeur.
- Omdat pijn bij levensbedreigende ziekten in de meeste gevallen chronisch is en de neiging heeft toe te nemen in de loop van de ziekte, moet pijnbestrijding ook een preventief karakter hebben. In plaats van 'zo nodig' wordt een vast schema opgesteld, waarbij de tijdsintervallen bepaald worden door de werkingsduur van het geneesmiddel. Zo werkt paracetamol 4 à 6 uur, morfine slow release 12 uur, terwijl kortwerkende morfine na orale, rectale of parenterale toediening 4 uur werkt. Het vaste schema geldt zowel overdag als 's nachts.
- De medicatie moet volgens een gefaseerd schema worden toegediend. Van oudsher wordt de WHO-analgetische ladder gebruikt.
 - Trap 1: Paracetamol ± NSAID
 - Trap 2: zwak werkend opioïd (in de oorspronkelijke WHO-pijnladder codeïne; later ook tramadol)+/- trap 1
 - Trap 3: sterk werkend opioïd (bijv. morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, methadon)+/- Trap 1Trap 2 van de WHO-ladder wordt in de palliatieve fase vaak overgeslagen. Zwak werkende opioïden hebben bij de benodigde dosering dezelfde bijwerkingen als sterke opioïden. Codeïne moet in een actieve vorm worden omgezet. Tien procent van de bevolking mist het enzym dat hiervoor noodzakelijk is. Onderzoek laat bovendien zien dat het overslaan van stap 2 leidt tot betere pijnstilling. Als paracetamol, al dan niet in combinatie met een NSAID, in optimale dosering onvoldoende effect heeft op de pijnklachten, wordt gestart met een sterk werkend opioïd.
- Indien gekozen wordt voor orale toediening van opioïden bij de onderhoudsbehandeling van pijn, worden deze opioïden (morfine, oxycodon of hydromorfon) als preparaten met vertraagde afgifte voorgeschreven. Deze worden op vaste tijden ingenomen, ongeacht de pijn op dat moment.
- Er dienen naast de onderhoudsbehandeling ook altijd snelwerkende opioïden tegen doorbraakpijn te worden voorgeschreven. Deze medicatie kan 'zo nodig' worden gebruikt.
- Bij onvoldoende effect van opioïden wordt de dosering verhoogd en blijft hetzelfde dosisinterval behouden.
- Een combinatie van verschillende sterk werkende opioïden wordt niet aanbevolen omwille van de transparantie van de behandeling en eventuele (neven)effecten. Een argument om toch te combineren is een mogelijk synergistische werking.
- In het algemeen wordt het gebruik van combinatiepreparaten (paracetamol-codeïne) afgeraden omdat de afzonderlijke middelen vaak verschillende halfwaardetijden hebben. Bovendien is een dosisverandering van een onderdeel van het preparaat niet mogelijk.
- Bij nierfunctiestoornissen worden NSAID's niet gebruikt. Bij een verminderde nierfunctie worden morfine en oxycodon niet aanbevolen. Fentanyl, hydromorfon en methadon kunnen wel worden voorgeschreven.

Nociceptieve pijn

Paracetamol

Paracetamol is een goed en veilig analgeticum. De dosering van paracetamol is 4 dd 500-1000 mg p.o. of 3-4 dd 1000 mg rectaal. Bij rectale toediening wordt paracetamol langzaam en in zeer wisselende mate geresorbeerd. In sommige gevallen kunnen tijdelijk hogere doseringen worden gegeven, maar maximaal 6 g/24 uur. Bij doseringen tot 6 g/dag treden uiterst zelden bijwerkingen (met name leverschade) op.

Paracetamol is veilig bij nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is echter geboden bij ernstig leverfalen. Er zijn interacties beschreven van paracetamol met bepaalde leverenzym-inducerende middelen, zoals isoniazide, rifampicine, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne.

Paracetamol kan gecombineerd worden met NSAID's. De meerwaarde van deze combinatie is echter niet door onderzoek bewezen. Wanneer wordt overgeschakeld op opioïden kan paracetamol verder toegediend worden. Het voordeel van de combinatie van paracetamol en een opioïd is de mogelijke synergie. Het nadeel van de combinatie is de grotere hoeveelheid medicatie die moet worden ingenomen. Paracetamol kan, zonder noemenswaardige bijwerkingen, pijn en welbevinden verbeteren bij patiënten die al op een sterk opioïd staan. Een mogelijke strategie is om bij het starten van een opioïd in eerste instantie de paracetamol verder te zetten. Als de pijn van de patiënt goed reageert op het opioïd, kan de paracetamol op proef gestaakt worden. Indien de pijn dan toeneemt wordt de paracetamol hervat.

Kernboodschappen: Paracetamol.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Paracetamol kan, zonder noemenswaardige bijwerkingen, pijn en welbevinden verbeteren bij patiënten die al op een sterk opioïd staan.	1A	STOCKLER M, VARDY J, PILLAI A ET AL.; 2004.
Paracetamol kan, indien in combinatie met opioïden, dikwijls gestopt worden zonder verslechtering van de pijnscore	1B	AXELSSON B; STELLBORN P; STRÖM G; 2008.
Verhoog het dosisinterval van paracetamol bij ernstig leverfalen.	1B	RHEE C, BROADBAND AM; 2007.
Paracetamol is veilig bij nierinsufficiëntie	1C	LAUNAY-VACHER V; KARIE S; e.a.;2005.

NSAID's

NSAID's (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) zijn krachtige pijnstillers geschikt voor de behandeling van matige tot ernstige pijn. NSAID's oefenen hun werking uit door remming van het enzym cyclo-oxygenase (COX). Hiervan bestaan twee isomeren: COX-1 en COX-2. De klassieke (of niet selectieve) NSAID's (bijv. diclofenac, naproxen en ibuprofen) remmen zowel het COX-1 als het COX-2. Er zijn ook selectieve COX-2 remmers op de markt. Deze middelen zijn niet of nauwelijks onderzocht bij de behandeling van pijn bij patiënten in de palliatieve fase.

Het analgetisch effect van NSAID's is dosisafhankelijk tot een maximum, waarboven geen bijkomend pijnstillend effect meer optreedt (het zgn. 'plafond'-effect). Het is dus zinloos de aanbevolen dosis te overstijgen.

Er zijn geen verschillen in effectiviteit tussen de klassieke NSAID onderling en ook niet tussen de klassieke NSAID's enerzijds en de selectieve COX-2 remmers anderzijds. Combinaties van verschillende NSAID's hebben geen meerwaarde. Lokale toediening van NSAID's (in een crème of gel) is niet geschikt voor de behandeling van pijn in een palliatieve context.

NSAID's worden dikwijls voorgeschreven bij pijn ten gevolge van botmetastasen, hoewel er geen bewijs voor hun effectiviteit bestaat.

NSAID's kunnen goed met paracetamol en/of sterke opioïden gecombineerd worden. Het voordeel van de combinatie met zwakke opioïden is niet aangetoond. Mogelijke voordelen van deze combinatie zijn een synergistisch effect en/of de mogelijkheid dat opioïden dan minder hoog gedoseerd hoeven te worden, waardoor de kans op bijwerkingen van opioïden zou kunnen afnemen. Nadelen van de combinatie zijn de grote hoeveelheid medicatie die moet worden ingenomen en de kans op bijwerkingen.

De volgende niet-selectieve NSAID's worden het meest gebruikt:

- diclofenac tot 4 dd 50 mg p.o. of rectaal
- naproxen tot 2 dd 500 mg p.o. of rectaal
- ibuprofen tot 4 dd 600 mg p.o. of 4 dd 500 mg rectaal

Als selectieve COX-2 remmer wordt celecoxib 100-200 mg/d het meest gebruikt.

De bijwerkingen van NSAID's zijn:

- maagschade met kans op ulcera en maagbloedingen. Er is minder risico op maagschade bij selectieve COX-2 remmers
- remming van de trombocytenaggregatie (niet bij selectieve COX-2 remmers)
- nierfunctiestoornissen, vooral bij een verminderd circulerend volume (zowel bij de klassieke NSAID's als bij selectieve COX-2 remmers)
- bronchospasme, bij vooraf bestaand astma (niet bij selectieve COX-2 remmers)
- vochtretentie en oedeem
- cardiovasculaire bijwerkingen (zowel bij de klassieke NSAID's als bij selectieve COX-2 remmers)

Het grootste probleem vormen de gastro-intestinale bijwerkingen. Deze treden bij alle toedieningsvormen op. Hoe hoger gedoseerd, hoe groter het risico. Risicofactoren voor maagschade tijdens gebruik van een NSAID zijn:

- leeftijd >70 jaar
- voorgeschiedenis met een ulcus of complicaties daarvan
- onbehandelde infectie met *Helicobacter pylori* in het kader van peptisch ulcuslijden
- hartfalen of diabetes mellitus
- gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur, clopidogel, anticoagulantia, corticosteroiden of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Indien er risico is op maagschade wordt bij voorkeur een protonpompinhibitor opgestart. Het kan een alternatieve strategie zijn te kiezen voor een COX-2-selectief NSAID (al dan niet in combinatie met een protonpompremmer).

Een creatinineklaring van <30 ml/minuut is een contra-indicatie voor het gebruik van NSAID's. Gezien de grote ervaring met het gebruik van niet-selectieve NSAID's en het gebrek aan onderbouwing van selectieve COX-2-remmers bij de behandeling van pijn in de palliatieve fase hebben niet-selectieve NSAID's de voorkeur. Selectieve COX-2-remmers kunnen in zeldzame gevallen worden overwogen bij (verhoogde kans op) maagproblemen of bij patiënten met een verhoogde bloedingsneiging. Bij het gebruik van een NSAID in de palliatieve fase moeten het pijnstillend effect en de bijwerkingen zorgvuldig tegenover elkaar afgewogen worden. Houdt de behandeling liefst zo kort mogelijk met frequente evaluatie.

Kernboodschappen: NSAID.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
COX-2-selectieve NSAID's hebben een lager risico van gastro-duodenale bijwerkingen	1A	MOENS BHJ; VAN CROONENBORG JJ ET AL.;2004.
De rol van NSAIDS in het management van botpijn is onduidelijk	1A	MCNICOL E; STRASSELS S; GOUDAS L; LAU J; CARR D; 2004.
Er bestaat geen evidentie dat bepaalde NSAID's effectiever zijn dan andere	1A	MCNICOL E; STRASSELS S; GOUDAS L; LAU J; CARR D; 2004.
Opioiden en NSAID's verlichten matige tot ernstige kankerpijn langs verschillende toedieningswegen	1B	CARR D; GOUDAS L; BALK E; BLOCH R; 2004.
De behandeling met NSAID moet zo kort mogelijk gehouden worden	1B	MOENS BHJ; VAN CROONENBORG JJ ET AL.;2004. MCNICOL E; STRASSELS S; GOUDAS L; LAU J; CARR D; 2004.
Corticoiden en NSAID verhogen sterk het risico op maagulcus. Geef PPI als maagprotectie bij combinatie Corticoiden en NSAID.	1B	LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY RK; 2004.
Combinatie van een NSAID met een sterk opioïd verbetert de pijnbestrijding en vermindert de opioïdbehoefte.	1B	NABAL M, Librada S, E.A.; 2012

Indien NSAID bij nierinsufficiëntie: alleen bij klaring boven 30 ml/h en gebruik alleen NSAID met een korte halfwaardetijd voor een korte periode	1C	LAUNAY-VACHER V; KARIE S; E.A.;2005.
---	----	--------------------------------------

Opioïden

Opioïden vormen de hoeksteen van de pijnbehandeling bij patiënten in de palliatieve fase. Zodra paracetamol en/of NSAID's onvoldoende werkzaam blijken, is het van groot belang te starten met opioïden.

De volgende zwakke opioïden zijn in België beschikbaar: codeïne, tramadol. Als sterke opioïden beschikken we over morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, methadon, buprenorfine. Er kan onmiddellijk gestart worden met een lage dosis van een sterk opioïd, zonder de tussenstap van zwakke opioïden.

Bij het opstarten van opioïden kunnen paracetamol en/of NSAID's verder gegeven of gestopt worden. Paracetamol kan doorgegeven worden zonder noemenswaardige bijwerkingen. NSAID kan men stoppen bij een efficiënte pijncontrole (cf. NSAID).

Kernboodschappen: Opioïden.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Combinatie van NSAID (trap 1) met een zwak opioïd (zoals aanbevolen door WHO) heeft geen aangetoond voordeel	1A	MCNICOL E; STRASSELS S; GOUDAS L; LAU J; CARR D; 2004.
Paracetamol kan pijn en welbevinden verbeteren bij patiënten die al op een sterk opioïd staan zonder noemenswaardige bijwerkingen.	1A	STOCKLER M, VARDY J, PILLAI A ET AL.; 2004.
Paracetamol kan dikwijls gestopt worden indien in combinatie met opioïden zonder vermindering van de pijnscore	1B	AXELSSON B; STELLBORN P; STRÖM G; 2008.
IV en SC toediening van opioïden leidt tot snelle en adequate pijncontrole.	1B	ELSNER F, RADBRUCH L, LOICK G, GARTNER J, SABATOWSKI R; 2005

Morfine

Morfine is nog steeds het standaardanalgeticum bij kankerpijn.

Morfine wordt meestal voorgeschreven als slow-releasepreparaat. Het slow-releaseprincipe maakt dat het opioïd zeer geleidelijk vrijkomt. De standaarddosering van slow-release morfine is tweemaal daags. Dosistitratie met langwerkende opioïd-formuleringen is even effectief als titratie met snelwerkende preparaten (4u). Titratie met orale toediening van een kortwerkend morfinepreparaat leidt dus niet tot betere pijnstilling. Het grote voordeel van een slow-releasepreparaat is dat het slechts tweemaal daags ingenomen hoeft te worden. Het duurt echter 24 uur voordat het gewenste effect bereikt is. Meestal is dit geen probleem, zeker wanneer de patiënt goed geïnstrueerd wordt over het gebruik van de doorbraakmedicatie.

Bij een patiënt die nog geen morfine gebruikt, wordt gestart met morfine slow release 2 dd 10 à 20 mg p.o. (boven de 70 jaar 2 dd 10 mg). Het effect wordt beoordeeld na 24 uur en zo nodig wordt de 24-uurs dosering verhoogd met 50%, ook rekening houdend met de extra dosis doorbraakmedicatie. Indien een snel effect gewenst is, wordt gestart met parenterale toediening van morfine (zie verder). Dit is veilig en efficiënt maar vraagt een zorgvuldige follow up en maakt een IV of SC toediening noodzakelijk.

Als tijdelijke noodoplossing kan slow-releasemorfine in tabletvorm eventueel rectaal worden toegediend. De opname bij de rectale toedieningsweg is zeer onvolledig en wisselend, zeker indien er sprake is van constipatie of diarree.

In tegenstelling tot paracetamol en NSAID's bestaat er bij opioïden quasi geen plafond-effect. Dit wil zeggen dat er geen maximale dosis is waarboven geen bijkomend analgetisch effect meer kan worden verwacht. De maximale dosis wordt bepaald door de analgetische respons en de bijwerkingen. Dit varieert sterk van patiënt tot patiënt en moet dus individueel worden bepaald.

Bij problemen met perorale inname van slow-releasepreparaten heeft de transdermale of parenterale toediening van opioïden zeker de voorkeur.

Bij nierinsufficiëntie (creatinineklaring <50 ml/min) wordt morfine niet aanbevolen wegens het risico op accumulatie van actieve morfinederivaten. In dat geval is fentanyl een veilig alternatief. Er is geen evidentie voor de absolute veiligheid van hydromorfon en oxycodon.

Indien er tekenen zijn van een morfine-intoxicatie bijv. sterk vernauwde pupillen, toenemende sufheid of onrust bij een onveranderde dosering samen met dehydratie en/of nierfunctiestoornissen, moet overwogen worden om de dosering te verminderen of te roteren naar een ander opioïd, dat niet door de nier wordt uitgescheiden.

Bij leverfalen wordt morfine niet aanbevolen.

De meest gerapporteerde neveneffecten van morfine zijn droge mond, sedatie, constipatie, nausea. Deze zijn gelijk voor alle opioïden.

Kernboodschappen: Morfine.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Morfine is effectief tegen pijn	1A	WIFFEN PJ, MCQUAY HJ; 2007. RILEY J, ROSS JR, RUTTER D et al; 2006.
Perorale SR en IR morfine is even effectief	1A	WIFFEN PJ, MCQUAY HJ; 2007.
Perorale SR morfine kan ook gebruikt worden voor dosistitratie	1A	WIFFEN PJ, MCQUAY HJ; 2007.
Morfine is de standaard voor sterke opioïden	1A	QUIGLEY C; 2009. DAVIS M; WALSH D; LAGMAN R; LE GRAND S; 2005.
Morfine is te mijden bij ernstig nierinsufficiëntie.	1A	MERVYN Dean; 2004. KING S, FORBES K, ET AL.; 2011
Bij juist gebruik geeft IV morfine niet meer bijwerkingen dan PO.	1A	HARRIS JT, SURESH KUMAR K ET AL.; 2003.
Reduceer de dosis morfine bij leverfalen.	1A	RHEE C, BROADBAND AM; 2007.
Meest gerapporteerde neveneffecten bij morfine zijn droge mond, sedatie, constipatie, nausea, myoclonus	1A	GLARE P, WALSH D, SHEEHAN D; 2006.
IV morfine is efficiënter dan PO morfine voor de snelle behandeling van kankerpijn	1A	HARRIS JT, SURESH KUMAR K, RAJAGOPAL MR; 2003.
IV morfine is veilig bij snelle behandeling van kankerpijn	1A	HARRIS JT, SURESH KUMAR K, RAJAGOPAL MR; 2003.
De equi-analgetische conversieratio van orale naar IV morfine bedraagt 2 tot 3 op 1	1A	TAKAHASHI M, OHARA T, ET AL.; 2003.

Fentanyl

Fentanyl is in transdermale, nasale, sublinguale en parenterale vorm beschikbaar. De meest frequente toepassing zijn transdermale pleisters.

De bijwerkingen van transdermaal fentanyl zijn gelijk aan die van morfine. Constipatie en sedatie komen wat minder vaak voor.

Bij nierinsufficiëntie en ernstig leverfalen is fentanyl veilig zonder dosisreductie of intervallaanpassingen.

De optimale dosis bij doorbraakpijn wordt bepaald door titratie en is onafhankelijk van de dagdosis. Ze kan initieel bepaald worden door 1/6 tot 1/10 van de equivalente dagdosis van een kortwerkend opioïd.

Bij cachectische patiënten, waarbij de hoeveelheid subcutaan vet sterk is afgenomen is de resorptie van fentanyl verminderd. Uit literatuur blijkt dat de plasmaconcentraties niet verder dalen na 48 u bij de cachectische patiënt; het is dan ook niet zinvol om de pleister systematisch om de 48 u te vervangen.

Bij koorts of (lokale) toediening van warmte wordt fentanyl mogelijk versneld opgenomen.

Fentanyl kan eveneens SC of IV toegediend worden via een spuitdrijver. De conversie van IV/ SC naar transdermaal fentanyl is veilig en efficiënt in een conversieratio van 1/1.

Kernboodschappen: Fentanyl.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Fentanyl is veilig bij nierinsufficiëntie.	1A	MERVYN Dean; 2004. KING S, FORBES K, ET AL.; 2011
Bij fentanyl is de dosis van de medicatie bij doorbraakpijn	1A	HAGEN NA, FISHER K, VICTORINO

onafhankelijk van de dagdosis		C et al.; 2007.
Er is geen verschil in neveneffecten tussen transdermaal (fentanyl, buprenorfine) en orale SR morfine bij ernstige kankerpijn.	1A	TASSINARI D, SARTORI S, TAMBURINI E et al.; 2008.
Bij cachectische patiënten is het zinloos de fentanylpleisters systematisch om de 48 uur te vervangen	1B	HEISKANEN T, MÄTZKE S, ET AL.; 2009.
Fentanyl is veilig bij dialyse mits monitoring van de bijwerkingen	1B	MERVYN Dean; 2004.
Fentanyl is veilig bij leverfalen.	1B	RHEE C, BROADBAND AM; 2007.
Transdermaal fentanyl is analgetisch even effectief als SR morfine PO	1B	WIFFEN PJ, MCQUAY HJ; 2007. AHMEDZAI SH, BROOKS D; 1997.
Transdermaal fentanyl geeft minder sedatie en minder constipatie dan SR morfine PO	1B	WIFFEN PJ, MCQUAY HJ; 2007. AHMEDZAI SH, BROOKS D; 1997. CLARK AJ, AHMEDZAI SH, ALLAN LG et al.; 2004.
Transdermaal fentanyl is effectief en veilig bij kankerpijn	1B	CLARK AJ, AHMEDZAI SH, ALLAN LG et al.; 2004.
De conversie van IV naar transdermaal fentanyl is veilig en efficiënt in een conversieratio van 1/1.	1C	KORNICK CA, SANTIAGO-PALMA J, ET AL; 2001.

Oxycodon

Oxycodon is beschikbaar als kortwerkende tablet, slow-releasetablet en parenterale vorm.

De morfine/oxycodon-ratio is berekend op 1,5/1. In de klinische praktijk wordt echter de ratio 2/1 gehanteerd: waarbij 10 mg oxycodon equivalent is aan 20 mg morfine.

Er zijn geen verschillen in effectiviteit of bijwerkingen tussen oxycodon en morfine. Oxycodon slow release wordt net als morfine slow release tweemaal daags gedoseerd. Bij doorbraakpijn kan gebruik worden gemaakt van kortwerkend oxycodon. Slow release preparaten verminderen het risico op bijwerkingen.

Voor het gebruik van oxycodon zijn te weinig gegevens beschikbaar om ze als veilig te beschouwen bij nierinsufficiëntie. Het dient dus voorzichtig gebruikt te worden. Ook bij ernstig gestoorde leverfunctie kan het beter niet worden gegeven.

Als noodoplossing kan oxycodon slow release eventueel rectaal worden toegediend. De biologische beschikbaarheid van rectale en orale oxycodon is gelijk maar de opname bij de rectale toedieningsweg is zeer onvolledig en wisselend, zeker indien er sprake is van constipatie of diarree. De analgetische meerwaarde van oxycodon t.o.v. andere sterke opioïden is niet aangetoond.

De bijwerkingen van oxycodon tegenover de andere sterke opioïden zijn gelijk. Er zijn aanwijzingen dat oxycodon minder centrale bijwerkingen geeft dan morfine. Het is dan ook een alternatief voor morfine bij patiënten met delier of een verhoogd risico op delier.

Kernboodschappen: Oxycodon		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Slow-release oxycodon is veilig en effectief bij kankerpijn	1A	HAGEN NA, BABUL N; 1997.
Po morfine/oxycodon-ratio is 1,5/1	1A	WIFFEN PJ, MCQUAY HJ; 2007.
Morfine en oxycodon zijn even veilig en even efficiënt bij de behandeling van kankerpijn	1A	REID CM, MARTIN RM, STERNE JA et al.; 2006.
Er is weinig verschil in neveneffecten en effectiviteit tussen hydromorfon en oxycodon	1A	QUIGLEY C; 2002.
Oxycodon is effectief bij neuropathische pijn	1A	LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY RK; 2004.
Vermijd oxycodon bij leverfalen.	1B	RHEE C, BROADBAND AM; 2007.
Rotatie naar oxycodon bij onvoldoende reactie verhoogt de kwaliteit van pijnstilling met minimale bijwerkingen	1B	RILEY J, ROSS JR, RUTTER D et al; 2006.
IR morfine geeft meer hallucinaties dan oxycodon	1B	WIFFEN PJ, MCQUAY HJ; 2007.
SR Oxycodon geeft minder nausea en braken, constipatie en slaperigheid dan IR oxycodon	1B	KAPLAN R, WINSTON WCV, CITRON ML Et al.; 1998.
SR Oxycodon elke 12 uur is even efficiënt dan IR oxycodon 4 x	1B	KAPLAN R, WINSTON WCV,

per dag		CITRON ML Et al.; 1998.
Oxycodone is te mijden bij ernstig nierinsufficiëntie	1B	KING S, FORBES K, ET AL.; 2011
Oxycodon is effectief tegen pijn in SC toediening	1C	MADDOCKS I, SOMOGYI A, ABBOTT F et al. ; 1996.
Oxycodon SC geeft minder delirium dan morfine	1C	MADDOCKS I, SOMOGYI A, ABBOTT F et al. ; 1996.
IR morfine geeft meer nausea dan oxycodon	2B	WIFFEN PJ, MCQUAY HJ; 2007.

Hydromorfon

Hydromorfon heeft geen noemenswaardige voordelen t.o.v. de andere beschikbare sterke opioïden. Hydromorfon is verkrijgbaar als slow-release en immediate-releasetablet en in parenterale vorm. Het is even effectief als morfine en heeft hetzelfde bijwerkingsprofiel.

Hydromorfon slow-release wordt net als morfine slow-release tweemaal daags gedoseerd, waarbij 4 mg hydromorfon equivalent is aan 30 mg morfine, dus ongeveer 7,5 x sterker. Door deze hoge instapdosis (60 mg morfine equivalentie per dag) is Hydromorfon SR moeilijk te gebruiken als opstart opioïd. Het kan wel gebruikt worden bij opioïdrotatie.

Bij doorbraakpijn kan de patiënt kortwerkend hydromorfon gebruiken of een ander kortwerkend sterk opioïd.

Bij nierfunctiestoornissen is een nauwkeurige follow up van bijwerkingen noodzakelijk.

Hydromorfon wordt niet aangeraden bij leverfunctiestoornissen.

Kernboodschappen: Hydromorfon.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Hydromorfon is effectief tegen chronische (kanker)pijn.	1A	QUIGLEY C; 2002.
Hydromorfon is even effectief als oxycodon en morfine tegen chronische (kanker)pijn	1A	QUIGLEY C; 2002.
Hydromorfon is veiliger bij ernstig nierinsufficiëntie dan morfine.	1B	KING S, FORBES K, ET AL.; 2011
Hydromorfon is bruikbaar bij nierinsufficiëntie mits monitoring voor bijwerkingen.	1B	MERVYN Dean; 2004. KUMAR MG, LIN S; 2007.
Hydromorfon is een goed alternatief voor morfine bij kankerpijn bij te veel bijwerkingen op morfine	1B	KUMAR MG, LIN S; 2007.

Methadon

Methadon is een opioïd dat mits strikte gebruiksvoorwaarden een alternatief kan zijn indien andere opioïden niet goed werkzaam zijn of onaanvaardbare bijwerkingen vertonen.

Methadon moet vanwege het risico van accumulatie als gevolg van de lange en individueel wisselende halfwaardetijd, alleen worden voorgeschreven door of in overleg met artsen die ervaring hebben met dit middel. Het gebruik van methadon in de behandeling van kankerpijn wordt eveneens belemmerd door de variabele equi-analgetische dosis in vergelijking met andere opioïden.

In het begin moet methadon frequent (driemaal daags) gedoseerd worden om een goed pijnstillend effect te bereiken. De halfwaardetijd van methadon is aanvankelijk kort als gevolg van redistributie naar vetweefsel. Bij iedere volgende dosis neemt de halfwaardetijd toe tot dat de spiegels in het vetweefsel even hoog zijn als in plasma. Na ongeveer een week kan volstaan worden met een toedieningsfrequentie van één tot tweemaal daags. Indien hiermee geen rekening wordt gehouden, kan accumulatie optreden met o.a. als gevolg sufheid en verwardheid.

Methadon wordt zowel oraal als rectaal uitstekend opgenomen en het heeft geen actieve metabolieten die zouden kunnen opstapelen bij een verminderde nierfunctie. Het kan bij nierfunctiestoornissen in een ongewijzigde dosering worden toegediend. Continue follow up van bijwerkingen is noodzakelijk wegens het ontbreken van wetenschappelijke data bij nierinsufficiëntie.

Methadon is, naast een opioïd, ook een N-methyl-D-asparaginezuur(NMDA)-receptorblokker. Deze receptor speelt een rol bij neuropathische pijn. De mogelijke meerwaarde van methadon bij de behandeling van neuropathische pijn is echter niet door onderzoek bewezen.

De bijwerkingen van methadon verschillen niet van die van morfine. Er is wel een verhoogde kans op laattijdige bijwerkingen en toxiciteit door accumulatie. Bij methadon is er meer risico van geneesmiddeleninteractie.

Startschema methadon

Bij een patiënt die niet eerder opioïden heeft gebruikt, wordt er gestart met elke 8 uur 5 mg methadon. Bij onvoldoende pijnstilling na 5-6 dagen wordt de dosis verhoogd, waarbij de dagdosis met 50% wordt verhoogd.

Bij een patiënt die reeds opioïden gebruikt, wordt methadon veel lager gedoseerd dan morfine. Als de patiënt overgaat van morfine naar methadon, is de omrekenfactor afhankelijk van de dosering van de morfine:

- tot 90 mg morfine dd oraal delen door 4
- 90 - 300 mg morfine dd oraal delen door 6
- >300 mg morfine dd oraal delen door 8

Kernboodschappen: Methadon.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Methadon is effectief tegen kankerpijn	1A	NICHOLSON AB; 2007.
Betrouwbare conversietabellen voor methadon zijn niet beschikbaar	1A	WESCHULES DJ, BAIN KT; 2008.
De effectiviteit en nevenwerkingen van morfine en methadon zijn vergelijkbaar	1A	BRUERA E, PALMER JL, BOSNJAK S et al.; 2004. NICHOLSON AB; 2007.
Methadon is niet effectiever dan morfine tegen neuropathische pijn	1A	NICHOLSON AB; 2007.
Methadon heeft meer risico op laattijdige bijwerkingen en toxiciteit door accumulatie	1A	NICHOLSON AB; 2007. KING S, FORBES K, ET AL.; 2011
Het gebruik van methadon in de behandeling van kankerpijn wordt belemmerd door de variabele equi-analgetische dosis in vergelijking met andere opioïden	1A	RIPAMONTI C, GROFF L, BRUNELLI C et al.; 1998.
Methadon is veilig bij ernstig nierinsufficiëntie.	1A	KING S, FORBES K, ET AL.; 2011
Conversie naar methadon moet voorzichtig gebeuren.	1B	MERCADANTE S; 2012.
Methadon geeft meer risico van nevenwerkingen dan SR morfine PO tgv accumulatie	1B	WIFFEN PJ, MCQUAY HJ; 2007.
Methadon is omzichtig te gebruiken bij gelijktijdige gebruik van TCA en SSRI (venlafaxine is het veiligst) wegens geneesmiddelen interactie.	1B	MANNINO R, COYNE P, SWAINEY C et al.; 2006.

Tramadol

Tramadol is een zwak werkend opioïd dat een affiniteit vertoont voor de mu-receptor maar eveneens werkt via remming van de neuronale heropname van norepinefrine en serotonine. Vermoedelijk draagt dit mechanisme sterk bij tot de analgetische sterkte van tramadol en verklaart dit het mogelijke voordeel van tramadol bij neuropathische pijn.

Het gebruik van tramadol samen met serotonine re-uptake inhibitoren en tricyclische antidepressiva wordt best vermeden gezien het verhoogd risico op een serotonerg syndroom. Mogelijks speelt de invloed van tramadol op de neurotransmitters noradrenaline en serotonine daarbij een rol.

Als equivalente dosis t.o.v. morfine wordt meestal de verhouding 10:1 tot 4:1 gebruikt. Deze verhouding is vaak individueel variabel. Doses boven 400 mg tramadol per dag worden niet aanbevolen.

Tramadol is beschikbaar in perorale kort- en langwerkende vorm en intraveneuze vorm. Het heeft een biologische beschikbaarheid van 70%. Rectaal tramadol wordt goed geresorbeerd in afwezigheid van constipatie of diarree.

Bij nierinsufficiëntie (klaring < 50 ml/min) en leverfalen wordt tramadol niet aanbevolen.

De bijwerkingen van tramadol zijn vergelijkbaar met deze van andere sterke opioïden. Tramadol zou minder constipatie veroorzaken dan morfine

Tramadol kan gebruikt worden bij neuropathische pijn als alternatief voor gabapentine en amitriptyline. Bij geselecteerde patiënten kan tramadol een plaats hebben in hun pijnbehandeling.

Kernboodschappen: Tramadol.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Tramadol is veilig en effectief bij matige kanker pijn	1A	LEPPERT W, LUCZAK J; 2005.

		DUEHMKE RM, HOLLINGSHEAD J, CORNBLATH DR; 2009.
Tramadol: NNH is 8,3 voor onderbreking therapie wegens neveneffecten	1A	DUEHMKE RM, HOLLINGSHEAD J, CORNBLATH DR; 2009.
Tramadol: NNT is 3,8 voor 50 % reductie in pijnscore	1A	DUEHMKE RM, HOLLINGSHEAD J, CORNBLATH DR; 2009.
Tramadol is effectief tegen neuropathische pijn	1A	DUEHMKE RM, HOLLINGSHEAD J, CORNBLATH DR; 2009.
Vermijd tramadol bij leverfalen.	1B	RHEE C, BROADBAND AM; 2007.
Tramadol geeft minder constipatie dan morfine	1B	LEPPERT W, LUCZAK J; 2005.
De effectiviteit van tramadol bij neuropathische pijn is vergelijkbaar met gabapentine/amitriptyline	1B	DUEHMKE RM, HOLLINGSHEAD J, CORNBLATH DR; 2009.
Tramadol is veiliger bij ernstig nierinsufficiëntie dan morfine.	1B	KING S, FORBES K, ET AL.; 2011
Pas het dosisinterval en de dosis aan bij nierinsufficiëntie.	1C	LAUNAY-VACHER V; KARIE S e.a.; 2005.

Buprenorfine

Buprenorfine is beschikbaar voor transdermale en sublinguale toediening. Er zijn weinig vergelijkende studies met andere opioïden. Buprenorfine is een efficiënte pijnstiller en een alternatief voor patiënten die geen orale opioïden kunnen of willen gebruiken.

Buprenorfine heeft geen maximale dosering of plafond-effect bij therapeutische dosis ondanks het partiële antagonistisch werkingsmechanisme. Uit de klinische praktijk blijkt dat buprenorfine transdermaal zelden gebruikt wordt in een dosis van meer dan 140 µg/u.

De meerwaarde van buprenorfine bij neuropathische pijn is niet aangetoond.

Buprenorfine moet voorzichtig gebruikt worden bij nierinsufficiëntie. Tot heden zijn te weinig gegevens beschikbaar om het al een veilig alternatief te beschouwen.

De bijwerkingen van transdermaal buprenorfine zijn vergelijkbaar met andere opioïden. Er wordt vooral huidirritatie vermeld.

De conversieratio tussen buprenorfine en morfine oraal ligt eerder rond 1/100 (in plaats van een ratio 1/75). We mogen dan wellicht ook extrapoleren dat de buprenorfine pleister en de fentanyl pleister in een 1/1 ratio kunnen geroteerd worden.

Kernboodschappen: Buprenorfine.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Buprenorfine transdermaal is een efficiënte pijnstiller met weinig neveneffecten	1A	SITTL R, GRIESSINGER N, LIKAR R; 2003. POULAIN P, DENIER W, DOUMA J et al.; 2008.
Geen verschil in neveneffecten tussen transdermaal (fentanyl, buprenorfine) en orale SR morfine in matige tot ernstige kankerpijn.	1A	TASSINARI D, SARTORI S, TAMBURINI E et al.; 2008.
Buprenorfine sublinguaal en buprenorfine transdermaal hebben gelijkaardige pijnstillende effecten in de behandeling van kanker- en niet-kankerpijn	1A	SORGE J, SITTL R; 2004.
De bijwerkingen van transdermaal buprenorfine zijn vergelijkbaar met die van andere opioïden	1B	SORGE J, SITTL R; 2004.
Buprenorfine kan bij ernstig nierinsufficiëntie niet als veilig beschouwd worden door onvoldoende data.	1C	KING S, FORBES K, ET AL.; 2011
Conversieratio buprenorfine/morfine bedraagt ongeveer 1/100.	1C	SITTL R, LIKAR R, NAUTRUP BP; 2005.

Alternatieve toediening van opioïden

Morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon en methadon kunnen parenteraal (subcutaan of intraveneus) worden toegediend. Intramusculaire toediening van analgetica is niet wenselijk bij palliatieve patiënten. Voor parenterale toediening wordt meestal morfine gebruikt. Hydromorfon, oxycodon en methadon zijn alternatieven. Ook diamorfine is een mogelijkheid.

Subcutane of intraveneuze toediening van opioïden is niet noodzakelijk effectiever dan orale toediening, maar heeft wel een sneller effect.

Parenterale toediening wordt toegepast:

- als orale toediening niet mogelijk is en transdermale toediening van fentanyl niet mogelijk of ongewenst is
- om snel de opioïdbehoefte van een patiënt te bepalen
- bij het optreden van moeilijk behandelbare bijwerkingen, zoals misselijkheid of constipatie. Het effect van verandering van toedieningsweg op het optreden van bijwerkingen is echter nauwelijks onderbouwd door onderzoek

Bij een patiënt met pijn die niet eerder een opioïd heeft gebruikt, wordt gestart met een bolus van 5 mg morfine bij subcutane toediening en 2 mg intraveneuze toediening, gevolgd door continue toediening van 10-20 mg/24h. Bij doorbraakpijn wordt een bolus van 1/6 tot 1/10 van de dagdosering gegeven.

Het effect wordt bij voorkeur na 4 uur beoordeeld, de dosering kan dan met stappen van 50% aangepast worden tot de juiste dosering. Indien de onderhoudsdosering wordt verhoogd wegens onvoldoende effect, wordt sterk aanbevolen om tevens een bolus te geven. Na 24 uur kan de dosering worden verhoogd in functie van het aantal gegeven bolussen.

Indien wordt overgegaan van een ander oraal opioïd op parenterale toediening van morfine wordt eerst omgerekend naar de equi-analgetische dosering van morfine oraal. Vervolgens wordt de helft van deze dosis subcutaan of een derde van de dosis intraveneus gegeven.

Transdermale opioïden blijft men consequent aanbrengen en vervangen, en combineert men met een continue toediening van parenterale opioïden. Enkel de verhoging wordt parenteraal toegediend.

Subcutane toediening

Na de perorale toedieningsweg verdient de subcutane toediening van opioïden in de thuissituatie de voorkeur, zeker wanneer een gemakkelijke (poortstelsel) intraveneuze toedieningsweg niet beschikbaar is. Subcutane toediening kan eenmalig, intermitterend of continu (meestal d.m.v. een draagbare pomp) worden toegepast. Een subcutane naald of katheter is eenvoudig in te brengen en geeft weinig complicaties. Voorkeursplaatsen voor subcutane toediening zijn de infraclaviculaire regio en de bovenarm. De bovenbuik is minder geschikt vanwege de beweeglijkheid van dit gebied en de daarmee gepaard gaande kans op problemen (afknikken van de naald of infiltratie). Oedemateuze plaatsen moeten vermeden worden. Bij voorkeur wordt gebruikgemaakt van een dunne kunststof infuusnaald (22 Gauge), die subcutaan wordt ingebracht en afgeplakt met transparante wondfolie, op een plaats waar geen mechanische belemmering verwacht wordt. Dagelijks wordt de insteekplaats door huisarts of verpleegkundige gecontroleerd. Lokale induratie is meestal geen reden om de canule te verwijderen. Bij roodheid en/of lokale pijn wordt een nieuwe insteekplaats gezocht. De ervaring leert dat een katheter 7 dagen en soms langer ter plaatse kan blijven, mede afhankelijk van de toegediende medicatie.

Subcutane toediening kent vrijwel geen complicaties. Soms ontstaat irritatie rondom de insteekplaats van de naald. Dit is afhankelijk van:

- het volume dat per 24 uur wordt toegediend
- de concentratie van de medicatie
- het soort medicatie dat wordt toegediend
- individuele verschillen per patiënt

Een volume van 2 ml per uur of minder geeft zelden problemen. Bij grotere volumina dient kritisch gekeken te worden naar roodheid en zwelling rondom de insteekplaats. Bij een bolustoediening die groter is dan 2 ml is de resorptie van de toegediende medicatie niet optimaal.

In het algemeen wordt de subcutane katheter wekelijks gewisseld.

Als er veel problemen met subcutane toediening zijn, zijn er de volgende oplossingen:

- elke dag naald vervangen

- alternatieve insteekplaatsen gebruiken zoals bovenarm
- concentratie van infusievloeistof veranderen

Lokale infectie of bloeding is eenvoudig te verhelpen door een andere insteekplaats te kiezen.

Intraveneuze toediening

De continue intraveneuze toediening van opioïden is in de thuiszorg minder geschikt, omdat het in deze situatie wegens technische of logistieke redenen soms niet eenvoudig is een intraveneuze toedieningsweg te handhaven. Bij patiënten met een intraveneus systeem dat bijvoorbeeld eerder ingebracht is voor toediening van cytostatica, is de continue intraveneuze toediening van opioïden echter ook in de thuissituatie een geschikte methode van pijnbehandeling. Voldoende expertise bij de betrokken zorgverlener(s) is hier wel een noodzakelijke voorwaarde; in veel gevallen zal hierbij het palliatieve thuiszorgteam worden ingeschakeld.

Kernboodschappen: parenterale opioïden.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
De equi-analgetische conversieratio van orale naar IV morfine bedraagt 2 tot 3 op 1	1A	TAKAHASHI M, OHARA T, ET AL.; 2003.
IV en SC toediening van opioïden leidt tot snelle en adequate pijncontrole.	1B	ELSNER F, RADBRUCH L, LOICK G, GARTNER J, SABATOWSKI R; 2005.
De conversie van IV naar transdermaal fentanyl is veilig en efficiënt in een conversieratio van 1/1.	1C	KORNICK CA, SANTIAGO-PALMA J, ET AL; 2001.

Transdermale toediening

Transdermale opioïden (fentanyl en buprenorfine) zijn een evenwaardig alternatief voor morfine. Ze zijn even effectief en de transdermale pleisters worden in toenemende mate gebruikt. Patiënten en artsen geven vaak de voorkeur aan pleister door hun gebruiksvriendelijkheid. Bij problemen met de orale toediening van morfine bieden pleisters een goed alternatief behalve in de stervensfase. De voorkeur gaat dan uit naar een parenteraal toegediend opioïd.

Argumenten **voor** het gebruik van de transdermale pleisters zijn:

- de toedieningsvorm
- minder vaak optreden van constipatie en sufheid
- veilig bij nierinsufficiëntie en leverfalen

Argumenten **tegen** het gebruik van de transdermale pleisters zijn:

- snel corrigeren van een te lage of een te hoge dosering is minder goed mogelijk door de trage resorptie vanuit het subcutane vetdepot.
- loslaten van de pleister in sommige gevallen, vooral bij hevig transpireren
- hogere kosten (ongeveer twee- tot viermaal duurder)

De transdermale techniek garandeert een continue afgifte gedurende 72 uur per pleister. Het effect kan na 24 uur worden beoordeeld. De pleister moet in principe om de drie dagen vervangen worden. Bij gebruik van meerdere pleisters tegelijk is het, om vergissingen te voorkomen, raadzaam alle pleisters op hetzelfde tijdstip te vervangen, in plaats van het bijplakken van pleisters. Bij hevig transpireren is extra bevestiging met een semipermeabele folie nodig omdat de fentanyl pleisters kunnen loskomen van de huid.

Bijwerkingen van opioïden

Goede pijnbehandeling vereist een maximaal analgetisch effect met minimale bijwerkingen. Opioïden zijn efficiënte analgetica maar hebben een aantal belangrijke bijwerkingen. Voorlichting over de intensiteit en de duur van de bijwerkingen is van groot belang om de therapietrouw te vergroten. Symptomen van opioïdgebruik moeten steeds onderscheiden worden van andere oorzaken.

Bijwerkingen behandelt men op volgende manieren:

- Symptomatische behandeling van de bijwerkingen
- Dosisverlaging
- Opioïdrotatie (= Overschakelen op andere opioïd)
- Verandering van toedieningsweg

Kernboodschappen: Bijwerkingen van opioïden.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
De bijwerkingen van opioïden bij niet-kankerpijn en kankerpijn zijn vergelijkbaar	1A	KALSO E, EDWARDS JE, MOORE A et al.; 2004.
Opioïdrotatie kan neveneffecten verminderen	1A	QUIGLEY C; 2009.
Symptomen van opioïdtoxiciteit kunnen verminderen door een verandering van opioïden	1B	DE STOUTZ, BRUERA E, SUAREZ-ALMAZOR M; 1995.
Er is geen verschil in effectiviteit en frequentie van bijwerkingen tussen continue en intermitterende SC toediening van opioïden	1B	WATANABE S, PEREIRA J, TARUMI Y et al.; 2008.
Er zijn geen richtlijnen ivm naar welk opioïd roteren i.f.v. het management van bijwerkingen	2B	MÜLLER-BUSCH HC, LINDENA G, TIETZE K, WOSKANJAN S; 2005.

Constipatie

Constipatie treedt op bij 40-70% van de patiënten die opioïden gebruiken. Morfinereceptoren zijn aanwezig in de darmwand en in het ruggenmerg waardoor bij toediening van opioïden de peristaltiek vermindert en de intestinale secretie afneemt.

Naar analogie met de behandeling van chronische pijn, dient men chronische constipatie ook op regelmatige basis, en niet "à la demande", te behandelen. Van zodra een patiënt opioïden gebruikt, worden laxativa opgestart.

Alle opioïden veroorzaken constipatie. Het constiperend effect van opioïden is sterker bij oraal toegediende opioïden dan bij parenterale toediening. Fentanyl leidt minder vaak tot constipatie. Toch is het ook bij fentanyl aanbevolen standaard een laxatief voor te schrijven.

De volgende laxantia kunnen worden toegepast.

Osmotische laxativa

Osmotische laxativa worden altijd gecombineerd met voldoende vochtinname.

- *macrogol/elektrolyten* 1-2 zakjes per dag, in water opgelost. De voordelen zijn vloeibare toedieningsvorm en ze zijn effectiever dan lactulose. Het nadeel is de kostprijs. Bij faecale impactie kan men 6 tot 8 zakjes toedienen. Patiënt moet in staat zijn om voldoende vocht in te nemen.
- *lactulose* 1-2 dd 15-30 ml siroop of 12-24 g granulaat. De voordelen zijn de vloeibare toedieningsvorm en de goedkope prijs. Bij de doses lactulose die gebruikt worden ter behandeling van constipatie door opioïden zijn flatulentie en krampen echter frequent. Ook de zoete smaak wordt niet altijd geapprecieerd
- *sorbitol* granulaat: Sorbitol (oplossing aan 70%), magistraal te bereiden. De dosis sorbitol bedraagt tweemaal 15 ml van de oplossing aan 70% per 24 uur, tot driemaal 30 ml. De latentieperiode bedraagt 1 tot 2 dagen. Sorbitol is ook als specialiteit beschikbaar onder vorm van zakjes aan 5 g; 1 a 2 zakjes op te lossen in koffie, thee of zoete dranken.
- *laxativa op basis van zouten (b.v. sulfaten, fosfaten)* zijn slechts een tweede keuze gezien hun laxerend effect te uitgesproken kan zijn.

Contactlaxativa

Bij onvoldoende effect wordt één van bovengenoemde middelen gecombineerd met een peristaltiek bevorderend middel. Het gaat hier om de contactlaxativa: de *antrachinderivaten* (b.v. senna) en de *difenylmethaanderivaten* (bisacodyl, bisoxatine, natriumpicosulfaat). Zij kunnen abdominale krampen en diarree veroorzaken.

- bisacodyl :10 tot 20 mg p.d. Latentietijd 6 tot 12 uur
- natriumpicosulfaat: startdosis 5 mg dd = 10 dr . Maximale dosis 10 mg=20 dr dd. Latentietijd 6 tot 12 uur. Bij voorkeur 's avonds te geven.
- sennosiden B: 15 tot 30 mg p.d. [latentietijd eveneens 6 tot 12 uur].

Bij het opstarten van opioïden is het belangrijk voldoende hoog te doseren.

Diarree laat zich gemakkelijk herstellen door de laxantia gedurende 24 uur te onderbreken en daarna lager te doseren, tenzij de diarree juist een teken is van constipatie (overloopdiarree).

Laxativa voor rectaal gebruik

Rectale laxativa zijn beschikbaar als suppo of als enema, en hebben hetzelfde werkingsmechanisme als orale laxativa. Zij mogen in geen geval een adequate orale behandeling vervangen, en mogen niet routinematig gebruikt worden ter behandeling van constipatie. Laxativa voor rectaal gebruik zijn wel noodzakelijk bij het verwijderen van faecalomen.

Opioïdantagonist: methylnaltrexon

Een alternatief bij opioïdgeïnduceerde constipatie is methylnaltrexon, een perifere opioïdantagonist, die subcutaan wordt toegediend. *Methylnaltrexon* is een antagonist van de perifere opioïdreceptoren, o.a. ter hoogte van de gastro-intestinale mucosa. Het wordt gebruikt voor de behandeling van opioïdgeïnduceerde constipatie bij palliatieve patiënten bij onvoldoende antwoord op de gebruikelijke laxativa, en dit zonder het effect van het narcotisch analgeticum te wijzigen. De doeltreffendheid van methylnaltrexon is beperkt. Er zijn geen vergelijkende studies met klassieke laxativa beschikbaar. Methylnaltrexon in een dosering van 8 mg (bij een gewicht van minder dan 62 kg) of 12 mg (bij een gewicht van 62 kg of meer) s.c. om 3 dagen kan worden toegepast als de hierboven genoemde preventie met orale laxantia onvoldoende effect heeft. In 48-62% van de gevallen treedt binnen 4 uur een defecatie op, meestal binnen 30-60 minuten. De belangrijkste bijwerking is krampende buikpijn, die meestal verdwijnt na defecatie.

Opioïdantagonist: naloxon

Om de bijwerking constipatie door opioïden te verminderen, kan ook gebruik gemaakt worden van de toevoeging van naloxon. Het bestaat in een vaste combinatie van oxycodon met naloxon. Onderzoek toont aan dat de verhouding 2/1 (oxycodon/naloxon) optimaal is. Er is ongeveer 20% vermindering van de inname van laxatieven zonder verlies van efficaciteit. Het nadeel is de beduidend hogere prijs.

Opioïdrotatie

Bij persisterende constipatie ondanks adequate behandeling met laxativa kan opioïdrotatie worden overwogen.

Kernboodschappen: Constipatie door opioïden.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Lactulose vermindert constipatie door opioïden	1A	MCNICOL E, HOROWICZ-MEHLER N, FISK RA et al.; 2003.
Senna vermindert constipatie door opioïden	1A	MCNICOL E, HOROWICZ-MEHLER N, FISK RA et al.; 2003.
De combinatie Lactulose en senna is efficiënt bij opioïdgeïnduceerde constipatie	1A	SKYKES
De combinatie oxycodone/naloxone in verhouding van 2/1 geeft een significante vermindering van de constipatie.	1A	AHMEDZAI et al.; 2011. LÖWENSTEIN et al. 2010. MEISSER et al.; 2007. VONDRACKOVA et al.; 2008.
Methylnaltrexon vermindert constipatie door opioïden	1B	MCNICOL E, HOROWICZ-MEHLER N, FISK RA et al.; 2003.
Constipatie is een bijwerking van opioïden.	1B	MOORE RA, MCQUAY H; 2005.
Naloxon vermindert constipatie door opioïden	2B	MCNICOL E, HOROWICZ-MEHLER N, FISK RA et al.; 2003.

Misselijkheid en braken

Misselijkheid treedt op bij 21-32% van de patiënten en braken bij 10-15%. Misselijkheid en braken treden voornamelijk op in het begin van de behandeling met opioïden en na dosisverhoging en verdwijnt meestal binnen een paar dagen.

Het is belangrijk om patiënten hierover te informeren en eventueel een recept voor anti-emetica achter te laten. Het routinematig behandelen met anti-emetica is niet noodzakelijk. Misselijkheid en braken zijn meestal het gevolg van een gastroparese en van de centrale werking op het braakcentrum in het verlengde merg. Deze klachten zijn meestal goed te bestrijden met anti-emetica. Wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen ter preventie en behandeling van nausea en braken ontbreken evenwel.

Gastroprokinetica

Metoclopramide: 3-4 dd 10-20 mg p.o. of 3-4 dd 20-40 mg rectaal, 40-60 mg s.c. of i.v./24h. Kan in de spuitaanrijver.

Alizapride: 150 a 300 mg/d in 2 a 3 giften per os of SC /IV. Kan in spuitaanrijver.

Domperidon 3-4 dd 10-20 mg p.o. of 3-4 dd 60-120 mg suppo. Geniet de voorkeur bij centrale bijwerkingen van metoclopramide

Neuroleptica

Haloperidol 2 dd 1-2 mg p.o. 2,5-5 mg/24 uur s.c. of i.v. of via spuitaanrijver

Serotonineantagonisten

Granisetron, ondansetron, tropisetron. De combinatie van morfine en 5HT3 antagonisten geeft een sterke toename van constipatie en is daarom alleen voor kortdurend gebruik aan te raden als laatste keuze vermits buiten chemotherapie het nut twijfelachtig is

Ondansetron: 2 dd 8 mg of 16 mg/24 uur s.c. of i.v.

Cyclizine

25 – 50mg 3 x per dag, per os, magistrale bereiding.

Corticoïden:

Methylprednisolon 32 mg per os of Dexamethason: 1 dd 5-10 mg s.c of IV.

Cannabis of tetrahydrocannabinol (THC)

Het anti-emetische effect van cannabis in sigaretten of thee is aangetoond. Er is evenwel geen legale beschikbaarheid in België.

Mochten misselijkheid of braken aanhouden, dan valt opioïdrotatie of een andere toedieningsweg dan oraal te overwegen. Zo geeft parenterale toediening minder misselijkheid en constipatie.

Kernboodschappen: Nausea & braken door opioïden.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Evidenced based richtlijnen ter preventie en behandeling van nausea en braken ontbreken.	1A	LAUGSAND EA, KAASA S, KLEPSTAD P; 2011.
Anti-emetica moeten niet preventief gegeven worden bij opioïden	1B	MCNICOL E, HOROWICZ-MEHLER N, FISK RA et al.; 2003.
Cyclizine vermindert nausea en braken door opioïden	1B	MCNICOL E, HOROWICZ-MEHLER N, FISK RA et al.; 2003.
Ondansetron vermindert nausea en braken door opioïden	1B	MCNICOL E, HOROWICZ-MEHLER N, FISK RA et al.; 2003.
Corticoïden verminderen nausea en braken door opioïden	1C	MERCADANTE S, BERCHOVICH M, CASUCCIO A, FULFARO F, MANGIONE S; 2007.
Opioïdrotatie van morfine naar oxycodon of hydromorfon vermindert opioïd-geïnduceerd nausea en braken.	1C	LAUGSAND EA, KAASA S, KLEPSTAD P; 2011.

Sufheid en slaperigheid

Deze bijwerking treedt op bij 14-29% van de patiënten vooral in het begin van de behandeling of na dosisverhoging. Ze verdwijnt weer na een aantal dagen tgv tolerantie. Het sederend effect van opioïden wordt versterkt door gelijktijdig gebruik van alcohol, benzodiazepinen en andere centraal werkende medicatie.

Alle opioïden kunnen sufheid veroorzaken. Fentanyl geeft minder sufheid dan morfine.

Indien er sprake is van persisterende sufheid die als onaangenaam ervaren wordt, kan een behandeling met het psychostimulans methylfenidaat 2-3dd 5-10 mg (laatste gift niet later dan 16 uur) overwogen worden.

Kernboodschappen: Sufheid & slaperigheid door opioïden.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Methylfenidaat verbetert opioïd-geïnduceerde slaperigheid.	1B	LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY RK; 2004. STONE P, MINTON O, ET AL; 2011.
Transdermaal fentanyl veroorzaakt minder slaperigheid dan SR morfine	1B	CLARK AJ, AHMEDZAI SH, ALLAN LG et al.; 2004.

Cognitieve functiestoornissen: hallucinaties, verwardheid en delier

Er is vermoedelijk een relatie tussen het ontstaan of versterken van een delier in de palliatieve fase en hogere dosissen opioïden. Andere uitlokkende factoren voor een delier (bijv. koorts, urineretentie, metabole stoornissen, hersenmetastasen, andere medicatie) moeten eerst onderkend en zo mogelijk behandeld worden vooraleer te besluiten tot een opioïd-geïnduceerd delier.

Een verminderde nierfunctie kan aanleiding geven tot accumulatie van neurotoxische metabolieten, met een intoxicatie als gevolg. Deze intoxicatie kan zich uiten in sufheid of juist in agitatie. In die situatie moet de dosering van het opioïd dan ook verlaagd worden of moet worden gekozen voor een opioïd dat niet door de nier wordt uitgescheiden, bijvoorbeeld fentanyl of methadon. Hydratatie kan de symptomen van agitatie verminderen.

De behandeling bestaat uit haloperidol startdosis 1 mg 2-3 dd p.o (SC of IV) of andere neuroleptica. Benzodiazepines (lorazepam, midazolam) kunnen overwogen worden maar moeten omzichtig gebruikt worden. Er zijn eveneens aanwijzingen dat methylfenidaat de cognitieve functie kan verbeteren.

Indien onvoldoende reactie op medicatie kan opioïdrotatie een alternatief zijn.

Droge mond

Droge mond komt voor bij 13-25% van de patiënten tgv de anticholinergische werking van opioïden.

Urineretentie

Urineretentie komt bij de oudere patiënt een enkele keer voor. Dit kan leiden tot buikpijn, nachtelijke onrust en delier. Bij het starten of ophogen van opioïden moet het mictiepatroon goed nagevraagd en geobserveerd worden.

Jeuk

Jeuk treedt op bij 2-10% van de patiënten die behandeld worden met opioïden p.o. Bij spinale toediening wordt het vaker gezien. Behandeling met een serotonineantagonist (ondansetron 2 dd 8 mg) is hierbij de eerste keuze. Bij jeuk na orale toediening kan ook opioïdrotatie worden overwogen.

Myoclonieën

Myoclonieën kunnen een teken zijn van opioïd geïnduceerde neurotoxiciteit. Alle opioïden kunnen myoclonus veroorzaken. In milde vorm komen ze regelmatig voor zeker bij hogere doseringen van opioïden. Ze kunnen een teken zijn van opioïdtoxiciteit zeker bij dosis-escalatie zonder toename van pijnstilling. Indien de dosis niet kan verlaagd worden wegens blijvende pijn kan een symptomatische aanpak of opioïdrotatie overwogen worden. Bij gebruik van morfine is een adequate hydratatie van patiënt aangewezen.

Benzodiazepines zijn de eerste keuze symptomatische behandeling. Lorazepam kan oraal, subcutaan of intraveneus toegediend worden. Midazolam SC en diazepam IV/rectaal kunnen eveneens gebruikt worden. Clonazepam kan een alternatief zijn. 0,5-1 mg 's avonds of 2-3 dd 0,5 mg kan overwogen worden.

Kernboodschappen: Myoclonus door opioïden.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Opioïdrotatie vermindert myoclonus	1B	DE STOUTZ, BRUERA E, SUAREZ-ALMAZOR M; 1995.

Ademhalingsdepressie

Ademhalingsdepressie treedt bij de behandeling van pijn met opioïden uiterst zelden op, behoudens bij snelle dosisverhogingen en mogelijk bij patiënten met COPD, die al een verhoogde PCO₂ hebben. Het wordt altijd voorafgegaan door sedatie.

Opioïden verkorten het leven niet als ze proportioneel in functie van de pijn of kortademigheid worden toegediend.

Indien een ademhalingsdepressie toch zou optreden welke niet reageert op externe stimulatie, kan naloxon toegediend worden. Hierbij wordt naloxon 0,4 mg (= 1 ml) verdund tot 10 ml en per ml langzaam i.v. toegediend. Eventueel kan 0,2 mg subcutaan gegeven worden. Er moet rekening gehouden worden met de korte halfwaardetijd van naloxon. Observatie van de patiënt gedurende enkele uren is noodzakelijk.

Kernboodschappen: Ademhalingsdepressie door opioïden.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Naloxon vermindert AH-depressie door opioïden	1A	MCNICOL E, HOROWICZ-MEHLER N, FISK RA et al.; 2003.

Opioïd-geïnduceerde hyperalgesie

Bij hoge doses of snelle dosisverhogingen van opioïden kunnen allodynie en hyperalgesie als teken van neurotoxiciteit optreden. In dat geval moet een dosisverlaging, opioïdrotatie of een behandeling met NMDA-antagonisten (bijv. ketamine) worden toegepast. Wetenschappelijke evidentie hieromtrent is schaars.

Kernboodschappen: Opioïd-geïnduceerde hyperalgesie.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Denk aan opioïd-geïnduceerde hyperalgesie bij toenemende pijn en snelle verhoging van opioïden	1C	DAVIS MP, SHAIOVA LA, ANGST MS; 2007.
Denk aan opioïd-geïnduceerde hyperalgesie bij toenemende pijn ondanks dosistitratie van opioïden	1C	DAVIS MP, SHAIOVA LA, ANGST MS; 2007.
Dosisreductie kan opioïd-geïnduceerde hyperalgesie oplossen	2C	DAVIS MP, SHAIOVA LA, ANGST MS; 2007.
Rotatie naar fentanyl of methadon kan opioïd-geïnduceerde hyperalgesie oplossen	2C	DAVIS MP, SHAIOVA LA, ANGST MS; 2007.
Opioïd-geïnduceerde hyperalgesie komt ook voor bij andere opioïden dan morfine	2C	DAVIS MP, SHAIOVA LA, ANGST MS; 2007.

Opioïd-geïnduceerde hyperalgesie is een reëel klinisch probleem.	2C	FALLON M, COLVIN L; 2008.
--	----	---------------------------

Behandeling van doorbraakpijn

Medicatie bij doorbraakpijn dient (als) standaard ingebouwd te worden bij de behandeling van chronische pijn in de palliatieve fase.

Doorbraakmedicatie mag zo vaak worden ingenomen als noodzakelijk is, mits voldoende tijd is verstreken na de laatste toediening om het effect ervan te beoordelen. Het is belangrijk dat patiënten goed geïnstrueerd worden over het gebruik van doorbraakmedicatie en er zelf de beschikking over hebben.

Bij de behandeling van doorbraakpijn kunnen verschillende preparaten worden gebruikt.

Oraal toegediende snelwerkende ('immediate release') opioïden

- morfine: drank of magistraal bereide morfinesiroop, tabletten
- oxycodon tabletten
- hydromorfon: capsules

De werking van de oraal toegediende kortwerkende preparaten begint na 20-30 minuten en is maximaal na 60-90 minuten. De werkingsduur bedraagt ongeveer 4 uur. Meestal gebruikt men hetzelfde opioïd als voor de onderhoudsbehandeling.

De dosering van doorbraakmedicatie bij orale medicatie bedraagt 10-15% (1/6 tot 1/10) van de 24-uurs dosering van het langwerkende opioïd en kan zo nodig herhaald worden. Bijvoorbeeld : een patiënt gebruikt 600 mg slow release morfine per 24 uur. Bij doorbraakpijn wordt dan 90 mg aan kortwerkende morfine toegediend en zo nodig herhaald. Er is echter geen wetenschappelijke evidentie voor deze regel; in de praktijk zal de dosis van de doorbraakpijnmedicatie bepaald worden door titratie.

Als een patiënt meer dan driemaal per 24 uur doorbraakmedicatie nodig heeft, wordt de 24-uurs continu-dosering (exclusief de extra giften) met 30 tot 50% verhoogd. Dit geldt niet als de doorbraakpijn zuiver situatie gebonden is (dus bij incidentele pijn, bijv. alleen bij verzorgen van de patiënt of bij bepaalde activiteiten van de patiënt). In dat geval kan de doorbraakmedicatie 30-60 minuten vooraf worden gegeven.

Als de dosis van de onderhoudsbehandeling wordt verhoogd, dient de dosering van de doorbraakmedicatie evenredig te worden verhoogd.

Indien de patiënt een voedingssonde (neussonde of percutane endoscopische gastrostomie (PEG)) heeft, is het praktisch om bij behandeling van doorbraakpijn, morfine of oxycodon ampullen open te breken of drank te gebruiken en het opioïd via de sonde of PEG-sonde toe te dienen.

Kernboodschappen: Doorbraakpijn.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Doorbraakpijnmedicatie dient als routine ingebouwd te worden	1A	HAGEN NA, FISHER K, VICTORINO C et al.; 2007.
Oraal transmucosaal fentanylcitraat (OTFC) geeft snellere verlichting bij doorbraakpijn	1A	WIFFEN PJ, MCQUAY HJ; 2007.
De dosis bij doorbraakpijn wordt bepaald door individuele titratie.	1B	ZEPPELLETTA G, RIBEIRO MDC; 2006. DAVIES AN, DICKMAN A, ET AL.; 2009. HAGEN NA, FISHER K, VICTORINO C et al.; 2007.
OTFC is veilig en effectief vergeleken met morfine en placebo bij doorbraakpijn	2A	ZEPPELLETTA G, RIBEIRO MDC; 2006.

Parenteraal toegediende snelwerkende opioïden

Morfine-HCl : als een bolustoediening bij een continu (subcutaan of intraveneus) infuus.

Oxycodon: (niet terugbetaald en duur) als een bolustoediening bij een continu (subcutaan of intraveneus) infuus.

Hydromorfon (niet terugbetaald en duur) als een bolustoediening bij een continu (subcutaan of intraveneus) infuus

De werking van de parenteraal toegediende kortwerkende preparaten begint na 10-15 minuten, is maximaal na 30 minuten en houdt ca. 4 uur aan.

Buccaal of nasaal toegediend snelwerkend fentanyl

- buccaal (via het wangslimvlies) toegediend oraal transmucosaal fentanylcitraat (OTFC)
- intranasaal toegediend fentanylcitraat
- sublinguale toediening van een deel van de inhoud van een ampul fentanyl (concentratie 0,05 mg/ml) sublinguaal worden gegeven; de bittere smaak hiervan is soms een probleem.

Onderzoek suggereert dat buccaal en intranasaal toegediend fentanylcitraat sneller werkt bij de behandeling van doorbraakpijn dan andere kortwerkende opioïden. Intranasaal toegediend fentanylcitraat heeft een sneller effect dan buccale toediening (mediane tijd tot 'betekenisvol' effect op de pijn 11 vs 16 minuten). Het maximale effect wordt na 30 resp. 60 minuten bereikt.

Bij buccaal of intranasaal toegediend fentanyl wordt in eerste instantie een lage dosering (100 µg of 200 µg (overeenkomend met 20 mg morfine/24 uur p.o.) bij oromucosale toediening en 50 µg bij intranasale toediening) gegeven, onafhankelijk van de onderhoudsdosering van de fentanyl. De dosering wordt vervolgens op geleide van het effect op de doorbraakpijn verhoogd. De buccale toediening geeft soms praktische problemen, vooral bij patiënten met een droge mond en/of stomatitis. Snelwerkend fentanyl kan een alternatief zijn bij de onderhoudsbehandeling met alle opioïden. Het snelle effect is een voordeel; de relatief korte duur van het effect kan zowel een voordeel als een nadeel zijn, afhankelijk van de duur van de doorbraakpijn. De ervaring met deze toedieningsvormen is echter beperkt gezien hoge kostprijs en de geringe beschikbaarheid.

Opioïden en nierinsufficiëntie

Ernstige nierinsufficiëntie kan het gebruik van opioïden bemoeilijken. Het is echter geen reden om het opstarten van opioïden bij patiënten met ernstige kankerpijn uit te stellen.

Opioïden zonder actieve metabolieten zijn veilig en hebben de voorkeur. Transdermaal fentanyl is efficiënt en gemakkelijk te gebruiken. Fentanyl kan eveneens Sc of IV toegediend worden via een spuit aandrijver in dezelfde dosering. Alfentanyl kan een tweede keuze zijn bij SC of IV toediening. Hydromorfon kan veilig toegediend worden mits goede monitoring van bijwerkingen en toxiciteit. Gebruik van kortwerkende preparaten in een lagere dosis en langer interval is aan te bevelen.

Voor het gebruik van buprenorfine en oxycodon zijn te weinig gegevens beschikbaar om ze als veilig te beschouwen.

Morfine wordt afgeraden bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Methadon heeft geen actieve metabolieten maar het gebruik hiervan vraagt voldoende expertise gezien het risico op accumulatie.

Kernboodschappen: Pijnbestrijding en nierinsufficiëntie.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Morfine is te mijden bij ernstig nierinsufficiëntie.	1A	MERVYN Dean; 2004. KING S, FORBES K, ET AL.; 2011
Fentanyl is veilig bij nierinsufficiëntie.	1A	MERVYN Dean; 2004. KING S, FORBES K, ET AL.; 2011
Methadon is veilig bij ernstig nierinsufficiëntie.	1A	KING S, FORBES K, ET AL.; 2011
Fentanyl is veilig bij dialyse mits monitoring van de bijwerkingen	1B	MERVYN Dean; 2004.
Oxycodon is te mijden bij ernstig nierinsufficiëntie	1B	KING S, FORBES K, ET AL.; 2011
Hydromorfon is veiliger bij ernstig nierinsufficiëntie dan morfine.	1B	KING S, FORBES K, ET AL.; 2011
Hydromorfon is bruikbaar bij nierinsufficiëntie mits monitoring	1B	MERVYN Dean; 2004.

voor bijwerkingen.		KUMAR MG, LIN S; 2007.
Tramadol is veiliger bij ernstig nierinsufficiëntie dan morfine.	1B	KING S, FORBES K, ET AL.; 2011
Buprenorfine kan bij ernstig nierinsufficiëntie niet als veilig beschouwd worden door onvoldoende data.	1C	KING S, FORBES K, ET AL.; 2011
Tramadol: pas dosis en dosisinterval aan bij nierinsufficiëntie.	1C	LAUNAY-VACHER V; KARIE S e.a.; 2005.
Paracetamol is veilig bij nierinsufficiëntie	1C	LAUNAY-VACHER V; KARIE S; e.a.;2005.
Indien NSAID bij nierinsufficiëntie: alleen bij klaring boven 30 ml/h en gebruik alleen NSAID met een korte halfwaardetijd voor een korte periode	1C	LAUNAY-VACHER V; KARIE S; E.A.;2005.

Opioïdrotatie

De individuele patiënt reageert soms beter op het ene opioïd dan op het andere. Dit geldt zowel voor de pijnstillende werking als voor de bijwerkingen ervan. Opioïdrotatie of opioïdswitch is het vervangen van het ene opioïd door een ander opioïd bij patiënten, die ofwel te veel pijn houden ondanks adequate dosering ofwel te veel bijwerkingen van een opioïd ervaren. Onderzoek heeft aangetoond dat opioïdrotatie de pijncontrole kan verbeteren en de neveneffecten milderden. Het is echter geen eerste keuze strategie bij onvoldoende analgesie of toxiciteit. Er zijn geen richtlijnen in verband met voorkeursrotatie.

Bij elke opioïdrotatie bestaat kans op overdosering. Wanneer opioïdrotatie wordt toegepast in verband met bijwerkingen is het aan te raden om in principe terug te gaan tot 75% van de equi-analgetische dosis (zie tabel 1). Wanneer opioïdrotatie wordt toegepast vanwege onvoldoende analgetisch effect, kan 100% van de equi-analgetische dosis worden gegeven. Titratie is terug noodzakelijk aangezien er een onvolledige kruistolerantie bestaat tussen de verschillende opioïden.

Omdat opioïden op verschillende opioïdreceptoren kunnen aangrijpen, kan het voorkomen dat bij een opioïdrotatie ook kortdurend dervingsverschijnselen optreden. Indien dit het geval is, moet het opioïd dat gestaakt wordt alsnog in enkele dagen worden opgebouwd.

Tabel 1

Morfine			Fentanyl	Oxycodon		Hydromorfon	Tramadol	Buprenorfine
oraal	s.c.	iv	pleister	oraal	s.c.	oraal	oraal	pleister
mg/24 u	mg/24 u	mg/24u	µg/u	mg/24 u	mg/24 u	mg/24 u	mg/24 u	µg/uur
30	15	10	12	15	7.5	4	150	17,5
60	30	20	25	30	15	8	300	35
120	60	40	50	60	30	16	-	52,5
180	90	60	75	90	45	24	-	70
240	120	80	100	120	60	32	-	105
360	180	120	150	180	90	48	-	140
480	240	160	200	240	120	64	-	-

Kernboodschappen: Opioïdrotatie.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Opioïdrotatie kan neveneffecten verminderen en pijncontrole verbeteren	1A	QUIGLEY C; 2009.
Er zijn geen richtlijnen in verband met voorkeursrotatie	1A	QUIGLEY C; 2009.
Opioïdrotatie is niet de eerste therapeutische interventie bij onvoldoende analgesie of toxiciteit	1B	KLOKE M, RAPP M, BOSSE B et al.; 2000.
Bij opioïdrotatie is titratie terug noodzakelijk omdat er een onvolledige kruistolerantie bestaat tussen de verschillende	1B	KLOKE M, RAPP M, BOSSE B et al.; 2000.

opioïden		
Opioïdrotatie is een valabele therapeutische optie bij onvoldoende analgesie	1B	KLOKE M, RAPP M, BOSSE B et al.; 2000.
De rol van opioïdrotatie bij cognitief falen is onduidelijk	1B	DE STOUTZ, BRUERA E, SUAREZ-ALMAZOR M; 1995.

Stoppen of dosisverlaging van opioïden

Stoppen of een dosisverlaging van opioïden is soms aangewezen omwille van de bijwerkingen, tekenen van neurotoxiciteit of omdat pijn op een andere wijze behandeld is (zenuwblokkade, radiotherapie). Men kan veilig afbouwen met 1/3 tot 1/2 van de dagdosis tot stop of tot een aanvaardbaar niveau van bijwerkingen.

Misverstanden en weerstanden over opioïden

Misverstanden en weerstanden ten aanzien van opioïden blijken in de praktijk helaas nog veel voor te komen. Deze misverstanden bestaan zowel bij patiënten, naasten als ook bij zorgverleners. Bij het starten van opioïden is het dan ook essentieel een goede voorlichting te geven. Dit bevordert de therapietrouw en kan het effect van de pijnbehandeling positief beïnvloeden. De begrippen gewenning, verslaving en afhankelijkheid zouden altijd aan de orde moeten komen.

Gewenning (tolerantie) betekent dat een steeds hogere dosis nodig is om hetzelfde effect te bereiken. Patiënten zijn soms bevreesd dat morfine uiteindelijk niet meer zal helpen. Het optreden van gewenning aan opioïden bij patiënten met kanker en pijn is nooit aangetoond. Hoewel opioïden soms in zeer hoge doseringen moeten worden toegediend, is het verhogen van de dosering bijna altijd noodzakelijk wegens tumorprogressie en niet vanwege gewenning.

Onder verslaving wordt psychische afhankelijkheid verstaan (het gebruik vanwege de 'kick'). Deze treedt bij opioïdgebruik bij kanker en pijn nooit op.

Lichamelijke afhankelijkheid van opioïden treedt altijd op. De patiënt mag opioïden daarom nooit in één keer stoppen, maar moet ze in enkele dagen afbouwen.

Andere factoren die kunnen leiden tot weerstanden tegen het gebruik van opioïden zijn:

- Het gevoel 'niets meer achter de hand te hebben' als gestart wordt met opioïden
- Angst voor bijwerkingen (sufheid en andere cognitieve functiestoornissen)
- Angst voor een levensverkortend effect van opioïden
- De gedachte dat het starten met opioïden impliceert dat het overlijden op korte termijn is te verwachten.
- Misbruik van opioïden voor sedatie en/of bespoediging van het levenseinde.

Het geleidelijk verhogen van de dosis opioïden wordt eens toegepast met het doel om sedatie en/of bespoediging van het levenseinde te bewerkstelligen.

Opioïden zijn geen sedativa. Zeker bij patiënten die al langer opioïden gebruiken, kan het sedatieve (neven)effect daarenboven geheel ontbreken. Indien sedatie wordt nagestreefd, moet palliatieve sedatie met midazolam worden ingezet (zie richtlijn Palliatieve sedatie). Opioïden moeten alleen worden gebruikt ter behandeling van pijn en dyspnoe. Daarbij moet de dosering worden getitreerd aan de hand van het effect van de behandeling op de pijn of dyspnoe. Te hoge doseringen opioïden kunnen bovendien leiden tot (verergering van) een terminaal delier.

Er zijn geen aanwijzingen dat behandeling met opioïden (met correct getitreerde doseringen in functie van de pijn) tot levensverkorting leidt. Indien levensverkorting het doel is van de behandeling, moet een euthanasieprocedure in gang gezet worden en gebruik gemaakt worden van euthanatica.

Neuropathische pijn

De behandeling van neuropathische pijn is minder gestandaardiseerd dan die van nociceptieve pijn. Neuropathische pijn is minder gevoelig voor paracetamol, NSAID's en opioïden. Bij neuropathische pijn zijn dan ook vaak co-analgetica geïndiceerd, zoals antidepressiva, anti-epileptica en ketamine. De efficiëntie van co-analgetica bij neuropathische kankerpijn is lager dan bij niet maligne

neuropathische pijn en ze veroorzaken meer bijwerkingen. In een aantal gevallen is overleg met een specialist (anesthesist/pijnspecialist, palliatief arts of neuroloog) aan te bevelen.

Kernboodschappen: Neuropathische pijn.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
De efficiëntie van co-analgetica bij neuropathische kankerpijn is lager dan bij niet maligne neuropathische pijn.	1B	BENNETT MI; 2011.
Co-analgetica veroorzaken meer bijwerkingen bij neuropathische kankerpijn dan bij niet maligne neuropathische pijn.	1B	BENNETT MI; 2011.

Opioïden bij neuropathische pijn

Vaak wordt eerst een behandeling met opioïden geprobeerd, zeker als er sprake is van gemengde nociceptieve en neuropathische pijn. Hierbij kunnen dezelfde opioïden gebruikt worden als bij de behandeling van nociceptieve pijn.

Er is voldoende evidentie dat opioïden effectief zijn bij neuropathische pijn. Alle opioïden zijn even effectief bij de behandeling van neuropathische pijn. Vermits bij opioïden voor neuropathische pijn de dosis-respons curve naar rechts is opgeschoven, zijn opioïden minder efficiënt en zal men bij het opdrijven van hun dosis sneller de bijwerkingen ondervinden met meer risico op toxiciteit. Het opdrijven verloopt dus bij voorkeur traag met een goede follow up van effect en bijwerkingen. Niettegenstaande het effect op de NMDA-receptor is methadon is niet effectiever dan morfine of andere opioïden bij neuropathische pijn.

Naast de behandeling met sterke opioïden kan ook behandeling met tramadol worden overwogen. Mogelijk heeft tramadol een meerwaarde boven andere opioïden door de invloed op de adrenerge en serotonerge neurotransmissie. Ook dit is niet door onderzoek bewezen.

De evidentie toont aan dat de combinatie van opioïden met antidepressiva en/of anti-epileptica effectiever is dan opioïden alleen bij de behandeling van neuropathische pijn.

Kernboodschappen: Opioïden en neuropathische pijn.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Methadon is niet effectiever dan morfine tegen neuropathische pijn	1A	NICHOLSON AB; 2007.
Er zijn onvoldoende gegevens over de efficiëntie en veiligheid van methadon bij neuropathische pijn.	1A	HAROUTIUNIAN S, MCNICOL ED, LIPMAN AG; 2012.
Tramadol is effectief tegen neuropathische pijn	1A	DUEHMKE RM, HOLLINGSHEAD J, CORNBLATH DR; 2009.
Opioïden zijn effectief tegen neuropathische kanker pijn	1B	DWORKIN RH, BACKONJA M, ROWBOTHAM MC et al.; 2003. EISENBERG E, MCNICOL ED, CARR DB; 2006. LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY RK; 2004.
De effectiviteit van tramadol bij neuropathische pijn is vergelijkbaar met gabapentine/amitriptyline	1B	DUEHMKE RM, HOLLINGSHEAD J, CORNBLATH DR; 2009.

Antidepressiva

Antidepressiva zijn meest aangewezen bij kankerpatiënten met neuropathische pijn met weinig analgetisch effect van opioïden. Klassiek worden vooral tricyclische antidepressiva (TCA) gebruikt. Het effect van antidepressiva is vrijwel uitsluitend aangetoond bij 'benigne' neuropathische pijn, met name diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie. Er is groeiende evidentie dat SNRI-antidepressiva (duloxetine, venlafaxine) ook effectief zijn tegen neuropathische pijn. SSRI's zijn niet effectief.

Het mechanisme waarmee pijnstilling wordt bewerkstelligd is anders dan het antidepressieve mechanisme. Anders gezegd: het analgetisch effect is niet secundair aan het antidepressieve effect.

Dit is aannemelijk omdat pijnstilling bereikt wordt bij een lagere dosering, en de pijnstilling al binnen een week optreedt. De pijn vermindert ook al blijft een eventuele depressie onveranderd voortbestaan. Tenslotte treedt de pijnstilling ook op als de patiënt niet depressief is. Het werkingsmechanisme van tricyclische antidepressiva berust vermoedelijk op de remming van de re-uptake van noradrenaline en/of serotonine.

Amitriptyline en nortriptyline worden het meeste gebruikt. Het meeste onderzoek is gedaan met amitriptyline. De meest voorkomende bijwerkingen zijn sufheid en een droge mond. Om deze reden wordt het eenmalig 's avonds gegeven. De sufheid kan zowel een voordeel zijn (bij slaapstoornissen) als een nadeel (bij persisterende sufheid overdag). Bij persisterende sufheid of ernstige anticholinerge bijwerkingen (urineretentie, visusstoornissen, verwardheid) kan een switch naar nortriptyline worden overwogen.

Contra-indicaties zijn cardiale aandoeningen, oogkamerhoekglaucoom, urineretentie en cognitieve functiestoornissen.

Dosering van amitriptyline of nortriptyline startdosis 10-25 mg p.o. voor de nacht zo nodig op te hogen met stappen van 25 mg per 3-7 dagen tot maximaal 75 mg voor de nacht.

Kernboodschappen: Antidepressiva bij neuropathische pijn.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
TCA zijn effectief tegen neuropathische pijn	1B	DWORKIN RH, BACKONJA M, ROWBOTHAM MC et al.; 2003. FINNERUP NB, OTTO M, MCQUAYC HJ, JENSEN TS, SINDRUP SH; 2005.
TCA zijn redelijk effectief bij neuropathische kankerpijn (NTT 3.6)	1B	SAARTO T, WIFFEN PJ; 2009. MCDONALD AA, PORTENOY RK; 2006.
Antidepressiva zijn meest aangewezen bij kankerpatiënten met neuropathische pijn met weinig effect van opioïden.	1B	LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY RK; 2004.
TCA en anticonvulsiva zijn even effectief bij neuropathische pijn	1B	DAVIS M; WALSH D; LAGMAN R; LE GRAND S; 2005
TCA zijn niet aangewezen bij cognitieve stoornissen, glaucoom, orthostatische hypotensie, hartfalen.	1B	LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY RK; 2004.
De niet-tricyclische antidepressiva genieten de voorkeur bij (hoog risico op) bijwerkingen of contra-indicaties	1B	MCDONALD AA, PORTENOY RK; 2006.
Venlafaxine (NTT: 3,1) en duloxetine zijn effectief bij neuropathische kankerpijn	1B	LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY RK; 2004. MCDONALD AA, PORTENOY RK; 2006.
SSRI tonen geen duidelijk effect bij neuropathische kankerpijn	1B	SAARTO T, WIFFEN PJ; 2009.

Anti-epileptica

De nieuwere anti-epileptica hebben bij neuropathische kankerpijn een duidelijk voordeel t.o.v. de oudere.

Gabapentine en pregabaline kunnen zowel in monotherapie als in combinatie met opioïden worden gegeven. Recent onderzoek met gabapentine toont echter aan dat de combinatie effectiever is dan morfine of gabapentine alleen. Bij onvoldoende reactie op opioïden is het aan te bevelen om daarnaast gabapentine of eventueel pregabaline op te starten.

Bekende bijwerkingen zijn duizeligheid, sufheid, vermoeidheid, ataxie, nystagmus en dubbelzien.

Dosering:

- gabapentine: startdosis 1 dd 300 mg (1 dd 100 mg bij oudere patiënten), afhankelijk van bijwerkingen dagelijks verhogen met 100-300 mg per dag tot 3 dd 300 mg. Daarna om de dag met 300 mg verhogen tot voldoende effect optreedt of tot maximaal 3600 mg per 24 uur. Bij nierfunctiestoornissen moet de dosering worden aangepast.
- pregabaline: startdosis 1 dd 75 mg, afhankelijk van de bijwerkingen op te hogen per twee dagen met 150 mg per dag tot maximaal 2 dd 300 mg. Bij nierfunctiestoornissen moet de dosering worden aangepast.

Voor andere anti-epileptica bestaat geen wetenschappelijke evidentie bij maligne neuropathische pijn.

Er kan (op basis van onderzoek en ervaring) geen duidelijke voorkeur worden uitgesproken voor tricyclische antidepressiva of anti-epileptica als eerste keuze voor de behandeling van neuropathische pijn. Op basis van effectiviteit hebben tricyclische antidepressiva een lichte voorkeur, maar deze middelen hebben (zeker bij patiënten >70 jaar) meer kans op (soms ernstige) bijwerkingen. De nieuwere anti-epileptica (gabapentine, pregabaline) zijn een volwaardig alternatief.

Kernboodschappen: anti-epileptica bij neuropathische pijn.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Gabapentine heeft een significant additief analgetisch effect op neuropathische kankerpijn t.o.v. opioïden in monotherapie	1A	CARACENI A, ZECCA E, BONEZZI C, ARCURI E; 2004. BENNETT MI; 2011.
De combinatie morfine/gabapentine geeft betere analgesie aan lagere dosering van elk geneesmiddel bij neuropathische pijn dan elk product afzonderlijk	1B	GILRON I, BAILEY JM, TU D et al.; 2005. KESKINBORA K, PEKEL AF, AYDINLI I; 2007.
Toedienen van gabapentine is effectief en veilig bij neuropathische pijn die reeds behandeld wordt met opioïden	1B	CARACENI A, ZECCA E, MARTINI C, DE CONNO F; 1999.
Gabapentine is eerste keuze co-analgeticum bij neuropathische kankerpijn die niet reageert op opioïden alleen	1B	MCDONALD AA, PORTENOY RK; 2006.
Gabapentine is effectief tegen neuropathische pijn	1B	DWORKIN RH, BACKONJA M, ROWBOTHAM MC et al.; 2003. LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY RK; 2004. DAVIS M; WALSH D; LAGMAN R; LE GRAND S; 2005
Over het gebruik van gabapentine bij leverfalen zijn geen gegevens bekend	1B	RHEE C, BROADBAND AM; 2007.
De dosis van gabapentine is optimaal bij 1800 mg/d en is maximaal bij 3600 mg/d	1B	DWORKIN RH, BACKONJA M, ROWBOTHAM MC et al.; 2003.
Gabapentine heeft weinig farmacologische interacties	1C	LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY RK; 2004.
Pregabaline is effectief bij neuropathische pijn	1C	LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY RK; 2004.
Pregabaline heeft weinig farmacologische interactie	1C	LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY RK; 2004.
Pregabaline is een goed alternatief van gabapentine als co-analgetica bij neuropathische kankerpijn die niet reageert op opioïden alleen	2C	MCDONALD AA, PORTENOY RK; 2006.

Ketamine

Bij neuropathische pijn die moeilijk behandelbaar is, kan ketamine overwogen worden. Dit middel moet alleen voorgeschreven worden door of in overleg met artsen die ervaring hebben met dit middel. Harde wetenschappelijke evidentie is echter niet voorhanden.

Ketamine is een krachtige NMDA-receptorantagonist die ook de door opioïden geïnduceerde analgesie kan verbeteren. De NMDA-receptor speelt een belangrijke rol in de centrale sensitatie en in de ontwikkeling van tolerantie voor opioïden. Beide processen kunnen verantwoordelijk zijn voor het voortduren van pijn bij patiënten met kanker, ondanks hoge doses opioïden. Dit wordt vooral gezien als een neuropathische component in de pijn aanwezig is. Ketamine wordt meestal subcutaan (irritatie op de injectieplaats mogelijk) of intraveneus toegediend. De effectiviteit van oraal toegediend ketamine is niet aangetoond. Ketamine kan gecombineerd worden met morfine en toegediend worden via een spuitdrijver.

Bijwerkingen treden vooral bij hogere doseringen op, zoals psychomimetische effecten (hallucinaties en delier), misselijkheid, duizeligheid, sufheid en droge mond. Ter preventie of behandeling van

hallucinaties kan een combinatie met lage doseringen midazolam worden overwogen. Indien de patiënt opioïden gebruikt, kan de opioïddosis in principe verminderd worden, nadat de ketamine is opgebouwd en blijkt te werken. Contra-indicaties voor ketamine zijn: acute psychose, verhoogde hersendruk en recent myocardinfarct.

Dosering van ketamine:

- subcutaan/intraveneus: start 25 mg/24h , eventueel op te bouwen tot 150 mg/24h

Kernboodschappen: ketamine.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
De plaats van ketamine aanvullend aan opioïden in de behandeling van pijn is onduidelijk.	1A	BELL RF, ECCLESTON C, KALSO EA; 2012. HARDY J, QUINN S ET AL; 2012.

Corticoïden

Corticosteroïden zijn een belangrijk hulpmiddel bij de pijnbehandeling in de palliatieve fase. De gunstige effecten zijn na enkele weken uitgewerkt. Hun toepassing is dikwijls gelimiteerd door de nevenwerkingen. Het gebruik van corticosteroïden is niet onderbouwd door sterke wetenschappelijke evidentie.

De klassieke indicatie voor corticoïden bij kankerpijn is oedeem ten gevolge van een hersentumor of compressie van ruggenmerg of zenuwen door de tumor. Het effect berust op een vermindering van het oedeem. Door behandeling met corticosteroïden kan niet alleen neurologisch herstel optreden, maar ook een zeer snelle afname van hoofdpijn of rugklachten.

Naast hun gebruik bij neuropatische pijn, hebben corticoïden een aantal specifieke indicaties in de pijnbehandeling.

Bij pijn door kapselspanning (levermetastasen, snel in grootte toenemende milt) werken corticosteroïden krachtig anti-inflammatoir en kunnen ze zo pijn verlichten. Ook remmen corticosteroïden de prostaglandinesynthese en werken dus analgetisch, vooral bij botmetastasen. Toevoeging van corticosteroïden aan de behandeling met opioïden kan ook leiden tot afname van bijwerkingen (m.n. misselijkheid en braken) en een verbetering van het algemeen welbevinden. Bij hematologische maligniteiten (maligne lymfomen, ziekte van Kahler) kan het analgetische effect ook het gevolg zijn van een anti-tumoreffect.

Meestal wordt dexamethason gebruikt. Startdosering: 1 dd 5-10 mg p.o./s.c. 's morgens, daarna op geleide van de klachten trachten af te bouwen. Bij ontbreken van effect staken na één week.

Parenteraal kan dexamethason moeilijk met andere middelen worden gecombineerd.

Bijwerkingen:

- orale candidiasis
- ulcus duodeni, Zeker bij gelijktijdig gebruik van NSAID's (dan zeker maagbescherming voorzien)
- diabetes
- vollemaansgezicht, vooral bij langdurige toediening zoals bij primaire hersentumoren of hersenmetastasen
- proximale spierzwakte in de ledematen
- slapeloosheid
- verwardheid en zelfs hallucinaties en wanen

Kernboodschappen: Corticoïden.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Corticoïden zijn analgetisch bij metastatische ruggenmergcompressie	1B	LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY RK; 2004.
Corticoïden verminderen opioïdconsumptie niet bij kankerpijn	1C	MERCADANTE S, BERCHOVICH M, CASUCCIO A, FULFARO F, MANGIONE S; 2007.
Corticoïden zijn analgetisch bij hoofdpijn door intracraniale overdruk	1C	LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY RK; 2004.
Corticoïden zijn analgetisch bij pijn door obstructie van hol	1C	LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY

orgaan		RK; 2004.
De rol van corticoïden bij neuropathische pijn door zenuwcompressie of infiltratie is onduidelijk	1C	LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY RK; 2004. LEPPERT W, BUSS T; 2012.
De rol van corticoïden bij botpijn is onduidelijk	1C	LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY RK; 2004. LEPPERT W, BUSS T; 2012.
Corticoïden zijn analgetisch bij kapselpijn door leverdistentie	1C	LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY RK; 2004.

Andere geneesmiddelen

In sommige gevallen kunnen andere middelen geprobeerd worden bij neuropathische pijn.

Lidocaïne in pleistervorm is veelbelovend bij lokale neuropathische pijn, maar evidentie ontbreekt voorsnog.

Kernboodschappen: andere farmaca bij neuropathische pijn.		
Kernboodschap	Grade	Referenties
Lidocaine 5% patch is effectief tegen neuropathische pijn	2C	LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY RK; 2004.
Capsaïcine crème is effectief tegen neuropathische pijn	2C	LUSSIER D, HUSKEY AG, PORTENOY RK; 2004.

Interventionele pijnbestrijdingstechnieken

Pijn ten gevolge van een maligne ziekte wordt in eerste instantie medicamenteus behandeld. Het gebruik van opioïden kan echter, ondanks correcte doseringen, onvoldoende effect hebben of gecompliceerd worden door te veel bijwerkingen. In dat geval kunnen interventionele pijnbestrijdingstechnieken een oplossing bieden.

Tot op heden worden deze technieken vaak pas als laatste stap toegepast. Verschillende publicaties en richtlijnen pleiten voor het sneller toepassen van deze technieken, in specifieke gevallen zelfs voor het opstarten van opioïden.

Bij het toepassen van deze technieken moeten de voor- en de nadelen zorgvuldig afgewogen worden. Tijdig overleg met een gespecialiseerd pijncentrum is dan ook aan te raden.

Hieronder wordt een overzicht gegeven van de mogelijkheden waarover een interventionele pijnspecialist beschikt om pijn op niet-medicamenteuze manier te behandelen.

De epidurale en intrathecale toediening van analgetica

Epidurale en intrathecale toediening van analgetica onderbreken de pijntransmissie in het ruggenmerg. Deze technieken worden vooral voorgesteld wanneer systemisch toegediende pijnstillers onvoldoende effect of teveel bijwerkingen geven.

Door pijnstillers dicht bij het receptororgaan toe te dienen zou het analgetisch effect verhoogd worden met minder kans op bijwerkingen. Opioïden kunnen gecombineerd worden met andere analgetica zoals lokale anesthetica, clonidine, ... om de efficiëntie van de pijnstilling te verhogen.

Indicaties

Een epidurale of spinale katheter kan overwogen worden bij refractaire pijn die niet in aanmerking komt voor behandeling met een andere interventionele techniek of wanneer de pijn zich situeert in een gelokaliseerde en afgebakende regio.

Contra-indicaties

Verhoogde intracranieële druk, infecties, tumormassa ter hoogte van de insteekplaats, stollingsstoornissen, allergie aan de gebruikte epidurale of intrathecale middelen.

Onrust of cognitiestoornissen zijn een relatieve contra-indicatie, patiënt kan de katheter onverwacht uittrekken. Ook het ontbreken van logistieke ondersteuning voor katheter en medicatieopvolging thuis is een contra-indicatie

Techniek

Er wordt een katheter geplaatst thv de epidurale of intrathecale ruimte. De epidurale toediening heeft de voorkeur wanneer meer gelokaliseerde analgesie nodig is met een korte behandelperiode. De kathetertip wordt dan ingebracht ter hoogte van de wervel welke correspondeert met het dermatoom van de gewenste analgesie.

Wanneer het pijngebied groter is of de patiënt een overleving heeft van meer dan enkele weken wordt bij voorkeur een intrathecale katheter geplaatst.

De keuze tussen geïmplanteerde medicatiepompen en uitwendige pompen is voornamelijk gebaseerd op de te verwachten overlevingsduur. Een kosteneffectiviteitsanalyse toont aan dat een geïmplantiseerd systeem te verkiezen is boven een externe pomp wanneer de levensverwachting minimaal 3 maanden bedraagt.

Indien deze techniek overwogen wordt moet er voldoende omkadering thuis mogelijk zijn.

Complicaties

Epidurale en intrathecale toediening van pijnstilling is een efficiënte en veilige techniek bij een geselecteerde groep patiënten mits een goede opvolging.

Bijwerkingen zoals misselijkheid, urineretentie, jeuk en hoofdpijn komen in de opstartfase vaak voor vnl bij patiënten met een intrathecale katheter. Katheter-gerelateerde problemen die aanleiding geven tot een verwijderen of vervangen van de katheter worden met een wisselende incidentie gerapporteerd.
Zeldzame complicaties zijn: infecties, paresthesieën of paresthesieën.

Percutane chordotomie

Een chordotomie onderbreekt de pijntransmissie via de tractus spinothalamicus op niveau C1-C2 van het ruggenmerg.

Indicatie

Unilaterale pijn onder dermatoom C5 gelegen, bijvoorbeeld bij pancoast-syndroom, pleurale mesothelioom of ingroei in de plexus brachialis of lumbalis, kunnen in aanmerking komen voor een chordotomie mits deze pijn niet te controleren is door het toedienen van orale of parenterale medicatie of deze te veel bijwerkingen veroorzaakt. Enkel patiënten met een maximale overleving van één jaar komen in aanmerking.

Contra-indicaties

Bilaterale pijn, stollingsstoornissen, verhoogde intracranieële druk, levensverwachting van meer dan 1 jaar.

Techniek

Tijdens een chordotomie wordt op cervicaal niveau, tussen C1-C2, een radiofrequente laesie veroorzaakt van de laterale tractus spinothalamicus. De behandeling wordt aan de contralaterale zijde van de pijn uitgevoerd.

Complicaties

Unilaterale chordotomie veroorzaakt bij goed geselecteerde patiënten een belangrijke pijnreductie met sterke daling van de opioïdconsumptie. Indien de pijn heroptreedt, is deze meestal goed te behandelen met opioïden. Case reports beschrijven patiënten met een langere overlevingsduur dan 2 jaar. Zij ontwikkelden geen neuropathische pijn ten gevolge van de procedure. Het aantal is echter te klein om hieruit te concluderen dat chordotomie veilig is bij patiënten met een langere overleving.

Bilateraal uitgevoerde chordotomie verhoogt de kans op complicaties.

Door de lokalisatie van de tractus spinothalamicus bestaat er een risico op beschadiging van aangrenzende banen. De vermelde complicaties zijn ook paresthesieën (10%), blaasdysfunctie (15%), hoofd- en/of nekpijn en dysesthesieën, pijn aan de contralaterale lichaamszijde.

Plexus coeliacusblokkade

Bij een plexus coeliacusblock wordt de viscerale component van de pijn bestreden die via de plexus coeliacus wordt gemedieerd. De plexus coeliacus omvat het netwerk van orthosympathische zenuwvezels dat zich aan de voorzijde van de aorta ter hoogte van de truncus coeliacus bevindt.

Indicatie

Pijn in de bovenbuik en/of de rug ten gevolge van een pancreastumor. Ook uitzaaiingen van een maagcarcinoom kunnen pijn in de bovenbuik veroorzaken.

Een plexus coeliacusblokkade moet relatief vroeg in het behandeltraject worden overwogen. RCT's tonen aan dat een plexus coeliacusblock leidt tot vermindering van de pijnscores en/of een

vermindering van het opioïdgebruik. De effecten op de levenskwaliteit zijn wisselend. Bij toename van pijnklachten na initiële respons kan de ingreep herhaald worden.

Contra-indicaties

Stollingsstoornissen, lokale infectie.

Techniek

Er zijn diverse technieken beschreven om de plexus coeliacus te benaderen. De literatuur heeft geen superieure benadering aangetoond. Onder plaatselijke verdoving of onder regionale of algemene anesthesie worden twee naalden ter hoogte van L1 ingebracht. Na controle met contraststof wordt een neurolytische vloeistof (alcohol of fenol) ingespoten. Het inbrengen van de naalden kan eventueel ook onder CT-geleide plaatsvinden.

Na de procedure kan orthostatische hypotensie en diarree optreden. Patiënten worden meestal één nacht opgenomen voor observatie.

Complicaties

De percutane plexus coeliacusblock lijkt een relatief veilige techniek. Een klassieke bijwerking is het optreden van diarree. Slechts in een klein aantal gevallen worden ernstige bijwerkingen beschreven zoals blaasfunctiestoornissen, pareses, paresthesieën. Dwarslaesie ten gevolge van een plexus coeliacus blokkade zijn beschreven maar treden zeer zelden op.

Plexus hypogastricusblokkade

De afferente zenuwbanen die de organen van het kleine bekken bezenuwen, lopen samen met de sympathische zenuwen, bundels en ganglia waardoor deze goed toegankelijk zijn voor neurolytische zenuwblokkades. De plexus hypogastricus superior is in het retroperitoneum gelegen, bilateraal naast de derde tot de vijfde lumbale wervel en vaak uitbreidend tot aan het bovenste derde van de eerste sacrale wervel.

Indicatie

Plexus hypogastricusblokkade wordt overwogen bij patiënten met vergevorderde stadia van kanker in het kleine bekken (cervix, blaas colon). Voornamelijk patiënten met uitgebreide tumoren in het kleine bekken die weinig reageren op orale of parenterale pijnstillers of te veel bijwerkingen ervaren, komen in aanmerking.

Er werden slechts observationele studies uitgevoerd over de plexus hypogastricusblock. De effectiviteit van de plexus hypogastricusblokkade is hiermee niet aangetoond. De studies beschrijven een effect op zowel de pijn als de opioïdconsumptie.

Contra-indicaties

Stollingsstoornissen, lokale infecties, uitgebreide tumorinvasie in het gebied waar de naald geplaatst wordt.

Techniek

Onder plaatselijke verdoving of onder regionale of algemene anesthesie worden twee naalden ter hoogte van de intervertebrale ruimte L5-S1 ingebracht. Na controle met contraststof wordt fenol ingespoten. Het inbrengen van de naalden kan eventueel ook onder CT-geleide plaatsvinden.

Complicaties

Het hypogastricusblock is een relatief veilige techniek. Neurolyse van somatische zenuw of intravasculaire inspuiting van neurolytische stof is mogelijk. Een bilaterale superieure hypogastricusblock kan een seksuele disfunctie bij mannen veroorzaken.

Ganglion Imparblokkade

Het ganglion van Impar bestaat uit afferente zenuwvezels van het perineum, rectum, anus, distale urethra, vulva, en het onderste derde van de vagina.

Indicatie

Ganglion van Imparblokkade wordt overwogen bij perineale pijn, tenesmen tgv van tumoren of metastasen thv het kleine bekken. Gezien de minimale invasiviteit van de procedure is ze te overwegen bij patiënten met perinale pijn die weinig reageren op opioïden of te veel bijwerkingen ervaren.

Contra-indicaties

Stollingsstoornissen, lokale infectie.

Techniek

Onder plaatselijke verdoving wordt een naald ter hoogte van de sacro-coccygeale overgang ingebracht. Na controle met contraststof wordt een neurolytische vloeistof ingespoten. Denervatie via neuroablatie is eveneens mogelijk.

Complicatie

Uiterst zelden kan een rectumperforatie voorkomen.

Lower-endblock of zadelblok

Intrathecale fenolisatie van de onderste sacrale wortels van de cauda equina (lower-endblock) kan overwogen worden bij perineale pijn ten gevolge van tumoren in het bekken.

Indicatie

Tumoren die perineale pijnen veroorzaken. Gezien het risico op urinaire en faecale incontinentie wordt deze techniek pas overwogen wanneer alle andere vormen van orale of parenterale pijnbestrijding ineffectief bleken of te veel bijwerkingen gaven en er reeds sprake is van incontinentie voor urine en feces met aanwezigheid van blaaskatheter en colostoma.

Er zijn enkel case reports verschenen met een beperkt aantal patiënten. De resultaten waren wisselend met een mediane effectduur van 3 maanden op de opioïdconsumptie.

Contra-indicaties

Levensverwachting langer dan 6 maanden, uitgebreide tumorinvasie, stollingsstoornissen, lokale infectie.

Techniek

Intrathecaal (=spinaal=subarachnoïdaal) wordt op geleide van het klinisch effect fenol ingespoten bij de patiënt in zittende houding.

Complicaties

verlies van sensibiliteit, soms met dyesthesieën, verlies van blaas- of anussfincterfunctie, spierzwakte.

Neurolyse perifere zenuw

Indicatie

Pijn gelokaliseerd tot het gebied van één enkele perifere zenuw, bijvoorbeeld intercostaal.

Contra-indicaties

Stollingsstoornissen.

Techniek

De te blokkeren zenuw wordt opgezocht en gestimuleerd. Na het bereiken van adequate stimulatiewaarden wordt, eventueel na controle met contraststof een neurolytische vloeistof ingespoten of een radiofrequente laesie uitgevoerd.

Complicatie

Bij blokkade van gemengde zenuwen kan motorische uitval optreden.

Literatuur

Ahmedzai SH, Brooks D	1997	Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy and quality of life.	Journal of Pain and Symptom Management	13: 254-261
Axelsson B, Stellborn P, Ström G	2008	Analgesic effect of paracetamol on cancer related pain in concurrent strong opioid therapie. A prospective clinical study.	Acta Oncologica	47; 891-895
Bell RF, Eccleston C, Kalso EA	2012	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Toxicity of Subcutaneous Ketamine in the Management of Cancer Pain	Cochrane Database Syst Rev.	11:CD003351
Bennett MI	2011	Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review.	Palliat Med	25: 553–59.
Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al.	2004	Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomised double-blind study.	Journal of Clinical Oncology	22: 185-192
Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M	2012	Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC	Lancet Oncol	13: 58–68
Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E	2004	Gabapentin for Neuropathic Cancer Pain: A Randomized Controlled Trial From the Gabapentin Cancer Pain Study Group	Journal of Clinical Oncology	22: 2909-2917
Caraceni A, Zecca E, Martini C, De Conno F	1999	Gabapentin as an Adjuvant to Opioid Analgesia for Neuropathic Cancer Pain	Journal of Pain and Symptom Management	17: 441-445
Carr D, Goudas L, Balk E, Bloch R	2004	Evidence report on the treatment of pain in cancer patients	J. National Cancer Institute Monographs	32; 23-31
Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al.	2001	Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report.	Journal of Clinical Oncology	19: 2542-2554
Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, et al.	2004	Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain.	Current Medical Research	20: 1419-1428
Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G	2009	The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland.	Eur J Pain	13: 331–38
Davis M, Walsh D	2001	Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions, and protocols of administration	Support Care Cancer	9 :73–83

Davis M, Walsh D, Lagman R, Le Grand S	2005	Controversies in pharmacotherapy of pain management.	Lancet Oncology	6; 696-704
Davis MP, Shaiova LA, Angst MS	2007	When opioids cause pain.	Journal of Clinical Oncology	25 : 4497-4498
De Stoutz, Bruera E, Suarez-Almazor M	1995	Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients.	Journal of Pain and Symptom Management	10: 378-384
Duehmke RM, Hollingshead J, Cornblath DR	2009	Tramadol for neuropathic pain (Review)	Cochrane Database of Systematic Reviews	CD003726
Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al.	2003	Advances in neuropathic pain. Diagnosis, mechanisms and treatment recommendations.	Archives of Neurology	60: 1524-1
Eisenberg E, McNicol E, Carr DB	2006	Opioids for neuropathic pain.	Cochrane Database of Systematic Reviews	3: CD006146
Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB	2006	Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: Systematic review of randomized controlled trials.	European Journal of Pain	10 : 667-676
Elsner F, Radbruch L, Loick G, Gartner J, Sabatowski R	2005	Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain.	J Palliat Med	8: 743-50.
Fallon M, Colvin L	2008	Opioid induced hyperalgesia: fact or fiction.	Palliative Medicine	22: 5-6.
Finnerup NB, Otto M, McQuayc HJ, Jensen TS, Sindrup SH	2005	Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal.	Pain	118 : 289-305
Fitzgibbon EJ, Hall P, Schroder C, et al.	2002	Low Dose Ketamine as an Analgesic Adjuvant in Difficult Pain Syndromes: A Strategy for Conversion from Parenteral to Oral Ketamine	Journal of Pain and Symptom Management	23: 165-170
Gilron I, Bailey JM, Tu D et al.	2005	Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain.	New England Journal of Medicine	352: 1324-1334
Glare P, Walsh D, Sheehan D.	2006	The adverse effects of morphine: a prospective survey of common symptoms during repeated dosing for chronic cancer pain.	American Journal of Hospice & Palliative Care	23: 229-235
Hagen NA, Babul N	1997	Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer patients.	Cancer	79: 1428-1437
Hagen NA, Fisher K, Victorino C, et al.	2007	A titration strategy is needed to manage breakthrough cancer pain effectively: observations from data pooled from three clinical trials.	Journal of Palliative Medicine	10: 47-55
Hardy J, Quinn S, Fazekas B, Plummer J	2012	Coanalgesics in cancer pain.	Journal of Clinical Oncology	30:3611-3617.
Haroutiunian S, McNicol ED, Lipman AG	2012	Methadone for chronic non-cancer pain in adults (Review)	The Cochrane Library	Issue 11
Harris JT, Suresh Kumar K, et al.	2003	Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain.	Palliative Medicine	17: 248-256

Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR	2003	Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain.	Palliative Medicine	17: 248-256
Heiskanen T, Mätzke S, Haakana S, Gergov M, Vuori E, Kalso E	2009	Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients.	Pain	144(1-2):218-22.
Indelicato RA, Portenoy RK	2002	Opioid rotation in the management of refractory cancer pain.	Journal of Clinical Oncology	20: 348-352
Kalso E, Edwards JE, Moore A, et al.	2004	Opioids in chronic non-cancer pain: Systematic review of efficacy and safety.	Pain	112: 372-380
Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A	2002	Oral Ketamine as an Adjuvant to Oral Morphine for Neuropathic Pain in Cancer Patients	Journal of Pain and Symptom Management	23: 60-65
Kaplan R, Winston WCV, Citron ML, et al.	1998	Comparison of controlled-release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain	Journal of Clinical Oncology	10: 3230-3237
Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I	2007	Gabapentin and an Opioid Combination Versus Opioid Alone for the Management of Neuropathic Cancer Pain: A Randomized Open Trial.	Journal of Pain and Symptom Management	34: 183-189
King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ	2011	A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project.	Palliative Medicine	25: 525–52.
Kloke M, Rapp M, Bosse B, et al.	2000	Toxicity and/or insufficient analgesia by opioid therapy: risk factors and the impact of changing the opioid. A retrospective analysis of 273 patients at a single center.	Supportive Care in Cancer	8: 479-486
Kornick CA, Santiago-Palma J, Khojainova N, Primavera LH, Payne R, Manfredi PL	2001	A safe and effective method for converting cancer patients from intravenous to transdermal fentanyl.	Cancer	92: 3056–61.
Kumar MG, Lin S	2007	Hydromorphone in the Management of Cancer-Related Pain: An Update on Routes of Administration and Dosage Forms.	J Pharm Pharmaceut Sci	10 (4): 504-518
Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P	2011	Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: systematic review and evidence-based recommendations.	Palliative Medicine	25: 442–53
Launay-Vacher V, Karie S, et al.	2005	Treatment of pain in patients with renal insufficiency: the WHO Three-step ladder adapted.	The Journal of Pain	6 (3); 137-148
Leppert W, Buss T	2012	The Role of Corticosteroids in the Treatment of Pain in Cancer Patients	Curr Pain Headache Rep	16:307–313
Leppert W, Luczak J	2005	The role of tramadol in cancer pain treatment – a review.	Supportive Care in Cancer	13: 5-17
Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK	2004	Adjuvant Analgesics in Cancer Pain Management	The Oncologist	9: 571-591
Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, et al.	1996	Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of	Journal of Pain and Symptom Management	12: 182-189

		oxycodone.		
Mannino R, Coyne P, Swainey C, et al.	2006	Methadone for cancer-related neuropathic pain: a review of the literature.	Journal of Opioid Management	2: 269-276
McDonald AA, Portenoy RK	2006	How to use antidepressants and anticonvulsants as adjuvant analgesics in the treatment of neuropathic cancer pain.	Journal of Supportive Oncology	4: 43-52
McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al.	2003	Management of opioid side effects in cancer-related and chronic non-cancer pain: a systematic review.	The Journal of Pain	4: 231-256
McNicol E, Strassels S, Goudas L, Lau J, Carr D	2004	Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Alone or combined with opioids, for Cancer Pain: A Systematic Review	Journal of Clinical Oncology	22: 1975-1992
Mercadante S	1999	Opioid rotation for cancer pain. Rational and clinical aspects.	Cancer	86: 1856-1866
Mercadante S	2012	Switching methadone: a 10-year experience of 345 patients in an acute palliative care unit.	Pain Med.	13:399-404.
Mercadante S, Berchovich M, Casuccio A, Fulfaro F, Mangione S	2007	A Prospective Randomized Study of Corticosteroids as Adjuvant Drugs to Opioids in Advanced Cancer Patients	Am J Hosp Palliat Care	24: 13-19
Mervyn D	2004	Opioids in renal failure and dialysis patients	Journal of Pain and Symptom Management	28 nr 5; 497-504
Moens BHI, Van Croonenborg JJ, et al.	2004	NSAID-gebruik en preventie van maagschade	Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde	148: 604-609
Moore RA, McQuay H	2005	Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: a systematic review of randomised trials of oral opioids.	Arthritis Research & Therapy	7: 1046-1051
Müller-Busch HC, Lindena G, Tietze K, Woskanjan S	2005	Opioid switch in palliative care, opioid choice by clinical need and opioid availability.	European Journal of Pain	9: 571-579
Nabal M, Librada S, Redondo MJ, Pigni A, Brunelli C, Caraceni A	2012	The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature.	Palliative Medicine	26(4):305-12
Nicholson AB	2007	Methadone for cancer pain.	Cochrane Database of Systematic Reviews	4: CD003971.
Portenoy RK, et al.	2006	Opioid use and survival at the end of life: a survey of a hospice population.	Journal of Pain and Symptom Management	32(6):532-40
Poulain P, Denier W, Douma J, et al.	2008	Efficacy and safety of transdermal buprenorphine: a randomised, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain.	Journal of Pain and Symptom Management	36: 117-125
Quigley C	2002	Hydromorphone for acute and chronic pain.	Cochrane Database of Systematic Reviews	1: CD003447
Quigley C	2009	Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability	Cochrane Database of	2009 issue 4

		(Review).	Systematic Reviews	
Reid CM, Martin RM, Sterne JA, et al.	2006	Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials.	Archives of Internal Medicine	166: 837-843
Rhee C, Broadband AM	2007	Palliation and liver failure: palliative medication dosage guidelines.	Palliative Medicine	10: 677-685
Riley J, Ross JR, Rutter D, et al.	2006	No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients.	Supportive Care in Cancer	14: 56-64
Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, et al.	1998	Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio?	Journal of Clinical Oncology	16: 3216-3221
Saarto T, Wiffen PJ	2009	Antidepressants for neuropathic pain (Review)	Cochrane Database of Systematic Reviews	
Schoorl J, Zylicz Z	1997	Laxantivabeleid bij terminale patiënten ondoelmatig	Ned Tijdschrift Geneeskunde	141 : 823-826
Sittl R, Griessinger N, Likar R	2003	Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders	Clinical Therapeutics	23: 150-168
Sittl R, Likar R, Nautrup BP	2005	Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain: results of a retrospective cohort study.	Clinical Therapeutics	27:225-37
Sykes NP	1991	A clinical comparison of laxatives in an hospice	Palliative Medicine	5: 307-314
Sorge J, Sittl R	2004	Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.	Clinical Therapeutics	26: 1808-1820
Stockler M, Vardy J, Pillai A, et al.	2004	Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial.	Journal of Clinical Oncology	22: 3389-3394
Stone P, Minton O, European Palliative Care Research collaborative pain guidelines	2011	Central side-effects management: what is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus?	Palliative Medicine	25: 431-441
Takahashi M, Ohara T, Yamanaka H, Shimada A, Nakaho T, Makoto Y	2003	The oral-to-intravenous equianalgesic ratio of morphine, based on plasma concentrations of morphine and metabolites in advanced cancer patients receiving chronic morphine treatment.	Palliative Medicine	17: 673-78.
Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al.	2008	Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe	Journal of Palliative	11: 492-501

		cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature.	Medicine	
Thomas J	2007	Optimizing opioid management in palliative care.	Journal of Palliative Medicine	10 (Supplement 1): S1-S18
Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, et al.	2001	Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review.	BMJ	323:16-21
Van Royen P, et al.	2008	G R A D E: Een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven	Huisarts Nu	37(9)
Watanabe S, Pereira J, Tarumi Y, et al.	2008	A randomized double-blind crossover comparison of continuous and intermittent subcutaneous administration of opioid for cancer pain.	Journal of Palliative Medicine	11: 570-574
Weschules DJ, Bain KT	2008	A systematic review of opioid conversion ratios used with methadone for the treatment of pain.	Pain Med.	9(5):595-612.
Wiffen PJ, McQuay HJ	2007	Oral morphine for cancer pain.	Cochrane Database Systematic Review	(4): CD003868
Zeppetella G, Ribeiro MDC	2006	Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients.	Cochrane Database of Systematic Reviews	(1): CD004311