

# Geneesmiddelenbrief

## Formul R info

Uitgave van de Werkgroep RVT Formularium  
Jaargang 16 • nr 4 • september 2009

Afgiftekantoor Gent X  
P 408505  
verschijnt 5 x per jaar (februari, april, juni, september, november)

### Palliatieve zorg:

## Deel 1: De medicamenteuze pijnstilling

#### Voorwoord

Deze Geneesmiddelenbrief is deel van een grondige herziening van het hoofdstuk 'Palliatieve zorg' uit het RVT-Formularium. De laatste uitgebreide basistekst die we hierover publiceerden dateert van februari 2004.

Dit eerste deel gaat over de medicamenteuze pijnbehandeling binnen de palliatieve setting. Veel principes van pijnstilling 'in het algemeen' gelden uiteraard ook voor pijnstilling in deze specifieke situatie, maar de bijzondere omstandigheden eigen aan de palliatieve zorg doen toch andere accenten leggen.

Daarnaast hebben we zo veel als mogelijk deze problematiek benaderd met de situatie van RVT-residenten in het achterhoofd. Het is uiteindelijk voor hen dat deze Geneesmiddelenbrief is bedoeld.

De redactie wenst u veel leesgenot.

#### Inleiding

De World Health Organization (WHO) gaf in 2002 de volgende definitie van palliatieve zorg: 'Palliative care is an approach to care which improves quality of life of patients and their families facing life threatening illness, through the prevention and relief of suffering by means of identification and impeccable assessment and treatment of pain and other problems, physical, psychosocial and spiritual'.

Palliatieve zorg betekent niet hetzelfde als zorg bij het levenseinde, maar het is de zorg voor patiënten met een levensbedreigende aandoening.

Het selecteren van geneesmiddelen voor de palliatieve zorgbehandeling is, zeker in de terminale fase, zelden op strikte evidentie gebaseerd. Dit is immers dikwijls onmogelijk. De specifieke context van de palliatieve zorg laat, uit ethische overwegingen, vaak niet toe om gecontroleerd onderzoek uit te voeren voor elke specifieke behandeling. Om die reden blijken in de literatuur heel wat therapeutische opties tijdens de laatste levensfase te steunen op empirische basis en op adviezen van experts of consensus. Extrapolatie van resultaten uit onderzoek buiten de palliatieve setting is gebruikelijk.

## Pijnstilling in de palliatieve zorg: farmacotherapeutische aspecten

Het evalueren en de medicamenteuze behandeling van pijn worden uitgebreid besproken in het hoofdstuk 'Pijn en ontsteking'. Deze behandeling is gebaseerd op de drie stappen van de WHO-pijnladder. Bij onvoldoende pijnstilling kunnen adjuverende of "co-analgetica" (dit zijn middelen waarvan pijnstilling niet de eerste indicatie is, maar wel een pijnstillend effect kunnen bewerkstellingen.) gebruikt worden. We beperken ons in deze paragraaf tot aspecten eigen aan de palliatieve zorgverlening.

Pijn kan geëvalueerd worden door er rechtstreeks naar te vragen en/of door de patiënt te observeren. De pijn wordt ook best beschreven naar aard (scherp, knagend, brandend, ...), locatie, irradiatie... aangezien dit repercussies kan hebben op de manier van behandelen.

Wanneer communicatie over pijn moeilijk wordt, is het aangewezen evaluatieschalen te gebruiken, bij voorkeur een visueel analoge schaal (VAS). Bij personen met cognitieve stoornissen is dit vaak moeilijk hoewel uit onderzoek blijkt dat de meerderheid wel één of andere pijnschaal kan begrijpen. Zo zijn er verbale, horizontaal visuele, verticaal visuele en 'pijn op het gelaat' schalen. De mate waarin cognitieve stoornissen zich voordoen heeft een invloed op de manier waarop over pijn wordt gecommuniceerd. De Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate (PACSLAC) (<http://www.pijnverpleegkundigen.nl/Pacslac-D.pdf>) en de DOLOPLUS2 (<http://www.pijnverpleegkundigen.nl/Doloplus-2%20Schaal%202.pdf>) pijnschalen blijken de meest geschikte te zijn voor patiënten met matige tot ernstige cognitieve stoornissen<sup>1</sup>. Observatie van deze patiënten is van het grootste belang.

We gaan ook in op de behandeling van plots of onverwacht optredende pijn (doorbraakpijn). Dit is een (matige of ernstige) sneloptredende, voorbijgaande pijnstoestand die zich voordoet boven op een met opioïden gestabiliseerde pijn<sup>2,3</sup>. Deze pijn kan totaal onverwacht maar ook verwacht of voorspelbaar optreden. Per definitie treedt deze pijn snel op, is ze hevig en meestal voorbijgaand binnen de 30 minuten<sup>4</sup>. Verschillende types van doorbraakpijn zijn beschreven: plotse pijn uitgelokt door diverse factoren (zich bewegen, hoesten, bij de verzorging), pijn die zonder specifieke activiteit optreedt en pijn door het gebrek aan werkzaamheid van de gebruikte pijnstillers (hetzij door een te lage dosis, hetzij door een te lang interval tussen twee toedieningen)<sup>4</sup>.

### 1. Algemene principes bij palliatieve pijnbehandeling<sup>5</sup>

1. Genomen beslissingen moeten in overeenstemming zijn met de verwachtingen van de patiënt, die in eerste instantie de ernst van zijn/haar pijn beoordeelt; er wordt dus ook van uitgegaan dat er geloof moet worden gehecht aan de pijnklachten van de patiënt<sup>6</sup>.
2. Medicamenteuze pijnbeheersing is slechts een deel van het totale pijnbehandelingsplan. Hou ook rekening met psychosociale en spirituele achtergronden.
3. Pijnanamnese en het observeren van de patiënt is belangrijk voor een aangepaste analgesie, waarbij duidelijke informatie aan de patiënt en zijn/haar omgeving en omkadering door de zorgverstrekker onontbeerlijk is.
4. Kies in de mate van het mogelijke geneesmiddelen die qua samenstelling en toedieningsweg de zelfredzaamheid van de patiënt respecteren.
5. Behandel pijn met een specifieke oorzaak met het (de) aangepaste geneesmiddel(len). Denk ook aan 'mechanische' redenen voor pijn (bv. urineretentie, obstipatie).
6. Herevalueer continu (in acute fasen desnoods meerdere malen per dag) de ernst van de pijn, bij voorkeur en indien mogelijk door middel van een pijnschaal (bv. de visueel analoge schaal [VAS]). Bij (terminale) palliatieve patiënten die niet in staat zijn een VAS te hanteren blijft observatie zeer belangrijk. Maak afspraken over wie deze pijnvaluatie uitvoert.
7. Hou bij de basisbehandeling steeds rekening met de mogelijkheid van associatie met adjuvante therapie.
8. Opteer voor geneesmiddelen die de overgang naar sterker werkende medicatie vlot mogelijk maken (vermijd middelen die de werking van een sterker geneesmiddel, indien ermee gecombineerd, kunnen teniet doen bv. de vaste combinatie van tilidine met naloxone in combinatie met morfine of het combineren van buprenorfine met morfine).
9. Anticipeer op pijn door toediening op vaste tijdstippen (afhankelijk van de werkingsduur van het toegediende preparaat). Zorg ervoor dat de patiënt de klok rond pijnstilling krijgt.
10. Informeer over én anticipeer op ongewenste effecten.
11. Durf de weerstand bij de patiënt en bij uzelf (bv. de vrees voor afhankelijkheid of voor een versnelling van het levenseinde) t.o.v. het gebruik en de posologie van sterke opioïden te overwinnen.
12. Zorg dat de continuïteit van zorg is gewaarborgd door correcte rapportage in het dossier.

Voormelde principes gelden voor de palliatieve pijnbehandeling in het algemeen, dus in principe voor de pijnbehandeling van aandoeningen waarvoor geen genezing mogelijk is.

## 2. Factoren die de tolerantie voor pijn kunnen beïnvloeden<sup>2</sup>.

Factoren die de tolerantie voor pijn verlagen:	Factoren die de tolerantie voor pijn verhogen:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fysieke ongemakken</li> <li>- Slapeloosheid</li> <li>- Uitputting</li> <li>- Angst</li> <li>- Woede</li> <li>- Verveling</li> <li>- Verdriet</li> <li>- Depressie</li> <li>- In zichzelf gekeerd zijn</li> <li>- Sociaal isolement</li> <li>- Mentaal isolement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bestrijden van fysieke ongemakken</li> <li>- Goede slaap</li> <li>- Rust, of (paradoxaal) fysiotherapeutische oefeningen</li> <li>- Relaxatietherapie</li> <li>- Uitleg over de aandoening en mentale steun</li> <li>- Begrip voor de toestand/ empathie</li> <li>- Activiteiten die voor verstrooiing kunnen zorgen</li> <li>- Stemmingsverbetering</li> <li>- Begrip bijbrengen over de oorsprong en betekenis van de pijn</li> <li>- Doorbreken van sociaal isolement</li> <li>- Aanmoedigen om gevoelens te uiten</li> </ul>

Het navragen naar en observeren van deze factoren is een multidisciplinaire uitdaging.

## 3. Analgetica in de palliatieve zorg

Algemeen:

Indien de mogelijkheid bestaat om een oorzakelijke pijnbehandeling te geven komt deze uiteraard in aanmerking. Vaak is hierbij de tussenkomst van de specialist vereist (radiotherapie, chemotherapie, hormonale behandelingen e.d.m.).

Gebruik geen verschillende analgetica met hetzelfde of gelijkaardig werkingsmechanisme naast elkaar: een hogere dosis van 1 middel is te verkiezen boven de combinatie van 2 gelijkaardige producten, beide aan een lagere dosis.

Alle palliatieve patiënten met matige of ernstige pijn, van welke oorsprong dan ook, zouden een proeftherapie met opioïden moeten krijgen<sup>7</sup>.

In principe wordt de WHO- pijnladder gevolgd. Er zijn echter argumenten om stap 2 van de WHO pijnladder over te slaan bij de pijnbehandeling in de palliatieve setting. De zwakwerkende opioïden (stap 2) hebben immers dezelfde ongewenste effecten als de sterkwerkende opioïden bij gebruik van equivalente doses. Ook zou de pijnstilling in het algemeen meer uitgesproken zijn<sup>5</sup>.

Stap 1: **Niet-opioïden** met of zonder adjuverende therapie (dit zijn middelen met pijnstillende eigenschappen, maar die niet in eerste instantie pijnstillers zijn - zie verder -)

- **Paracetamol** is de basisbehandeling (bij het doseren moet men oog hebben voor een eventueel sterk gedaalde leverfunctie of nierinsufficiëntie, dehydratie en chronische malnutritie)<sup>8</sup>.
- **Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen** worden vaak gebruikt bij kankerpijn maar misschien niet altijd terecht. Ze zijn bij kankerpijn in het algemeen misschien wel werkzaam. De studies hierover zijn echter uitgevoerd in zeer verscheiden omstandigheden en over een korte periode, zodat het moeilijk is conclusies te formuleren<sup>9</sup>. Ook zijn er geen gegevens over het effect van de combinatie van een NSAID en paracetamol<sup>5</sup>. Een specifieke werkzaamheid van NSAID's bij de behandeling van botpijn (metastasen) is niet overtuigend aangetoond<sup>9</sup>. Indien er een hoog risico van ongewenste gastro-intestinale effecten bestaat, is het raadzaam het NSAID te combineren met een PPI<sup>7</sup>. Ook de combinatie met (het duurdere) misoprostol werkt beschermend. De CKS-richtlijn<sup>10</sup> raadt aan om ibuprofen (tot maximaal 2400 mg/dag), diclofenac (maximaal 150 mg/dag) of naproxen (maximaal 1000 mg/dag) te gebruiken. Ook hier houdt een gedaalde nierfunctie een groter risico in op ongewenste effecten.

Het RVT-Formularium opteert voor **ibuprofen**, wegens het gunstigste profiel werkzaamheid/veiligheid. Bij ouderen worden lagere doses dan de maximaal aanbevolen dosering aanbevolen.

Stap 2: **Zwakke opioïden** met of zonder middelen uit stap 1 - met of zonder adjuverende therapie

- **Codeïne** is een opioïdreceptor-agonist (*d.w.z. dat dit geneesmiddel activiteit uitoefent t.h.v. opioïd-receptoren in het centrale zenuwstelsel*) versterkt het effect van paracetamol; het kan ermee in associatie gebruikt worden. Codeïne moet meermaals daags worden gebruikt. T.o.v. morfine wordt het analgetische effect geschat op 1/10 (10 mg codeïne = 1 mg morfine). Codeïne heeft een analgetisch plafond (dosis van 360 mg). Dit betekent dat hogere dosissen geen bijkomend analgetisch effect geven maar enkel een toename van de ongewenste effecten. Deze zijn dezelfde als bij sterke opioïden.
- **Buprenorfine** is een partiële opioïdreceptor-agonist. (*d.w.z. dat dit middel niet het maximale effect bereikt als 'volledige' opioïd-agonisten*) Het kan, bij gebruik van hoge doses, het effect van later toegediende opioïden verminderen waardoor soms bij overschakelen naar morfine tijdelijk een hogere dosis noodzakelijk is. Het is ook beschikbaar in transdermale vorm. Van deze vorm is het effect niet vergeleken met dit van andere opioïden. De eventuele plaats van transdermaal buprenorfine staat dus nog niet vast<sup>11,12</sup>. Het gebruik ervan bij de behandeling van ernstige, chronische pijnstoelstanden werd voorgesteld, maar andere opioïden zoals morfine dragen hier de voorkeur weg wegens de langere ervaring en de beschikbaarheid van meerdere doseringen en galenische vormen. Over het gebruik van de sublinguale vorm bij de behandeling van doorbraakpijn zijn geen gegevens terug te vinden.
- **Tramadol** is een opioïdreceptor-agonist (maar ook een agonist voor andere types receptoren, wat maakt dat dit middel niet hetzelfde profiel heeft als morfine). Het is bij benadering vijf maal minder krachtig dan morfine<sup>2</sup> (5 mg tramadol = 1 mg morfine). Tramadol is niet werkzaam dan de associatie van paracetamol met codeïne<sup>13</sup>. Tramadol heeft wel heel wat medicamenteuze interacties<sup>13</sup> en, zoals de andere opioïden, heel wat ongewenste effecten<sup>14</sup>. De plaats van tramadol bij deze indicatie lijkt beperkt<sup>5</sup>. Voor tramadol geldt tevens een plafonddosering (400 mg/dag). Tramadol is geen alternatief voor morfine bij ernstige pijn<sup>15</sup>. Er zijn onvoldoende argumenten om tramadol aan te bevelen<sup>2,7</sup>.

Af te raden zijn:

- **Dextropropoxyfeen** is een zwakwerkende opioïd-agonist<sup>16</sup>. De lange halfwaardetijd kan leiden tot overdosering die snel fataal kan zijn. Het gebruik van dit middel komt niet in aanmerking<sup>17</sup>.
- **Pentazocine** is een opioïd-agonist/antagonist<sup>16</sup> (*d.w.z. dat dit product een voornamelijk agonistisch effect koppelt aan een beperkt antagonistisch effect*). Voorafgaand gebruik van dit middel kan dus de werkzaamheid van andere opioïden beïnvloeden en wordt dus best niet gebruikt.
- **Tilidine** is, zoals pentazocine, een opioïd-agonist/antagonist. Hiervoor gelden dezelfde bedenkingen.

Stap 3: **Sterkwerkende opioïden** (met of zonder middelen uit stap 1 maar niet uit stap 2) - met of zonder adjuverende therapie

- **Morfine via perorale weg** is de gouden standaard bij de behandeling van matige tot ernstige kankerpijn<sup>2,15</sup>. Het introduceren van orale morfinepreparaten (de halfwaardetijd van morfine bedraagt ongeveer 2,2 uur) met vertraagde afgifte heeft de toepassing van morfine aanzienlijk vergemakkelijkt. Deze vormen hebben een lange werkingsduur (van ongeveer 12 uur) die echter geleidelijk intreedt. Langwerkende morfinepreparaten komen dus slechts in aanmerking na het bereiken van pijnstilling door morfine met normale, niet vertraagde vrijstelling ('titreren' van de morfine). Morfine met normale, niet vertraagde vrijstelling heeft een snelle werking en wordt toegediend in de vorm van oplossing, in de vorm van siroop om de bittere smaak van morfine te verzachten, of als deelbare comprimés.  
De initiële aanbevolen dosis bij ouderen is 2 mg tot 5 mg per os om de 4 uur. Bij zeer zwakke ouderen is een nog lagere startdosis aanbevolen. Teneinde de nachtrust te respecteren, kan de avonddosis verdubbeld worden. Zo kan men pogen een periode van 8 uur te overbruggen. Bij onvoldoende pijncontrole (te evalueren na 24 uur)<sup>10</sup> kan de aanvangsdosis geleidelijk opgedreven worden met 25 tot 50% van de dagelijkse dosis (= titratie). Het is belangrijk om broze oudere patiënten van nabij te observeren bij het opstarten van een behandeling met morfine. Zo is er een gevaar voor het optreden van hypopnoe. Nausea of braken vanaf het toedienen van de eerste dosis kan wijzen op overdosering.

Wanneer een goede pijncontrole bereikt is, wordt aangeraden over te schakelen op morfine met vertraagde vrijstelling.

Bij doorbraakpijn kan supplementair morfine met onmiddellijke vrijstelling toegediend worden, waarbij men toch in gedachten moet houden dat ook deze vorm slechts na een 20 à 30 minuten werkzaam is en de doorbraakpijn doorgaans niet veel langer duurt dan 30 minuten<sup>18</sup>. Bij doorbraakpijn kan men op empirische basis een dosis die gelijk is aan één zesde van de totale dagdosis toedienen<sup>19</sup>. Indien verschillende doses nodig zijn voor episodes van spontaan optredende doorbraakpijn, wordt de dosis langwerkende morfine verhoogd in functie van de totale dagdosis die noodzakelijk is voor een goede pijncontrole (dit is dan de "basisdosis" verhoogd met toegevoegde doses).

Vele experts zijn van oordeel dat in geval van incidentele doorbraakpijnen de toe te voegen dosis morfine nog hoger moet zijn (en dat soms 50% van de totale dagelijkse dosis nodig is). Hierover is geen enkele methodologisch betrouwbare studie gepubliceerd<sup>4</sup>.

Er is in principe geen maximale 24 uurdosis voor morfine, omdat er een tolerantie optreedt ten aanzien van de ongewenste effecten (behalve van obstipatie). Vanaf de start van een behandeling met morfine is bijkomende therapie noodzakelijk, om nausea (wat bij correcte dosering eerder zelden voorkomt) en zeker om obstipatie te voorkomen. Het is noodzakelijk de patiënt van deze ongewenste effecten op de hoogte te brengen.

*Subcutane toediening* kan ofwel intermitterend, ofwel continu (spuit, pijnpomp) gebeuren. De equivalente dosis bedraagt bij benadering één derde<sup>5</sup> tot de helft van de orale dosis<sup>10</sup>.

In de Europese palliatieve eenheden blijft morfine, meestal in orale vorm, het meest gebruikte middel onder de opioïden voor de behandeling van matige tot ernstige pijntoestanden<sup>20,21</sup>.

- *Oxycodon* is in België alleen beschikbaar als middel met vertraagde vrijstelling. Het product is geregistreerd voor de behandeling van ernstige tot zeer ernstige pijn (niet van neuropathieën). Het wordt alleen terugbetaald na goedkeuring door de medische adviseur, indien andere sterke opioïden ineffectief blijken of niet verdragen worden. Gezien deze terugbetalingsvoorwaarden lijkt het raadzaam om dit product slechts te gebruiken na specialistisch advies.
- **Fentanyl** is beschikbaar in transdermale vorm (met vertraagde vrijstelling). Het kan een alternatief zijn voor de subcutane of orale toediening van morfine bij stabiele pijn én indien bepaalde ongewenste effecten (obstipatie, slaperigheid overdag) niet onder controle kunnen gebracht worden<sup>22</sup>.

Het gebruik van een transdermaal systeem bij slikstoornissen kan verantwoord zijn indien subcutaan toedienen van morfine minder geschikt is bv. wanneer er nog een behoorlijke levensverwachting (meerdere weken) is. Bij het overschakelen van morfine naar fentanyl moet naar een equivalente dosis gestreefd worden (zie wetenschappelijke bijsluiters: de potentieverhouding tussen morfine en fentanyl bedraagt 2,4 tot 3,8. Hierbij is morfine uitgedrukt in mg per os en fentanyl in µg vrijgesteld per uur, of 2,4 tot 3,8 mg morfine per os stemt overeen met 1 µg fentanyl vrijgesteld per uur.). Indien de patiënt pijnvrij is, wordt best overgeschakeld naar 50 à 75% van de equivalente dosis. Bij overschakelen *wegens onvoldoende controle van de pijn*, kan naar 100% van de equivalente dosis worden overgeschakeld. Vaak wordt hiermee te weinig rekening gehouden en krijgen patiënten bij het overschakelen van morfine (of een ander analgeticum) naar fentanylpleisters van bij het begin te hoge doses fentanyl toegediend, wat tot uitgesproken ongewenste effecten aanleiding kan geven en het soms noodzakelijk maakt deze dosering weer af te bouwen, met vele moeilijkheden tot gevolg.

Praktisch gesproken komt een dosis van 25 µg fentanyl vrijgesteld per uur overeen met een dagdosis van 60 tot 90 mg oraal morfine.

Nadat de eerste pleister is aangebracht, duurt het 12 tot 17 uur vooraleer een constante fentanylspiegel is bereikt. Daarom moet men de oorspronkelijke dosis morfine nog tenminste 12 uur voortzetten. De werkzaamheid van de pleister bedraagt ongeveer 72 uur, maar kan reeds na 48 uur geleidelijk verminderen. Tussentijds kan morfine (per os of s.c.) toegediend worden.

De voorzorgsmaatregelen bij het gebruik van de transdermale pleister dienen nauwkeurig opgevolgd te worden, wat blijkt uit waarschuwingen voor overdosering door het FDA<sup>23</sup>. Lokale intolerantie voor de transdermale pleisters is mogelijk<sup>24</sup>.

Het starten met pleisters zonder voorafgaandelijk gebruik van andere opioïden is moeilijk te verantwoorden.

Fentanylpleisters zijn relatief duur t.o.v. morfine.

Transmucosaal fentanyl, dat via de mond mucosa wordt opgenomen en een snelle werking verzekert, heeft een plaats bij de behandeling van doorbraakpijn<sup>2,4</sup>, maar is (momenteel augustus 2009) in België niet beschikbaar.

*Het moet duidelijk zijn dat de perorale toedieningsvorm van een sterk opioïd te verkiezen is boven alle andere vormen: de dosistitrering kan optimaal verlopen en men kan beter inspelen op wisselende dosisbehoeften. Tot slot is ook het risico op een intoxicatie beperkter dan bij een transdermale toedieningsweg<sup>25</sup>.*

- *Methadon* kan een alternatief zijn voor morfine bij kankerpijn bij patiënten die onvoldoende reageren op morfine of die er te veel ongewenste effecten mee vertonen<sup>2</sup>. Methadon heeft, vooral bij ouderen, een lange maar individueel onvoorspelbare halfwaardetijd (10 tot 75 uur). Dit bemoeilijkt het gebruik. In de palliatieve zorg is er geen gecontroleerd onderzoek beschikbaar over het effect van het overschakelen van morfine naar een ander opioïd ('switching')<sup>26</sup>. Het gebruik van methadon wordt best voorgeschreven door of in overleg met artsen die ervaring hebben met dit middel<sup>5</sup>.
- *Hydromorfon* heeft als indicatie pijnstilling van ernstige en aanhoudende pijn. Slechts een zeer beperkt aantal studies is hierover gepubliceerd. Deze studies tonen, in vergelijking met morfine, eenzelfde werkzaamheid, dezelfde ongewenste effecten en dezelfde tevredenheid bij de patiënten<sup>27</sup>. Tolerantie t.o.v. dit middel is te voorzien<sup>28</sup>. Het probleem van de equivalentie tussen pijnstillende doseringen is niet opgelost<sup>29</sup>. Net zoals oxycodon, kan toediening van hydromorfon overwogen worden bij ondraaglijke ongewenste effecten met morfine<sup>30</sup>. Het FDA maakte melding van (soms fatale) interacties met alcohol met een in België niet beschikbare vorm voor eenmalige toediening per dag.

#### *Opioïdrotatie*

Hoewel er geen goede evidentie doch enkel 'expert's opinion' voor bestaat, kan men, bij de behandeling van zeer moeilijk controleerbare pijn of te veel ongewenste effecten, van het ene sterke opioïd naar het andere overschakelen (opioïdrotatie of 'switching' of 'rotation')<sup>26</sup>. Men kan hopen op die manier een opioïd te vinden waarbij er een gunstiger verhouding is tussen de ongewenste effecten en het beoogde pijnstillende effect. Ongewenste effecten zoals nausea of sufheid bij patiënten die voor *het eerst* een sterk opioïd toegediend krijgen of waarvan de dosis recent werd opgedreven, is echter geen goede reden om van opioïd te veranderen. Deze ongewenste effecten, vaak te wijten aan te hoge doses opioïden, verdwijnen immers vaak spontaan of zijn behandelbaar. Bij elke opioïdrotatie bestaat een kans op overdosering. Dit vergt dus voorzichtigheid en ervaring<sup>5</sup>. In sommige gevallen is opioïdrotatie de enige praktische oplossing van een pijnprobleem<sup>31</sup>. Het principe van opioïdrotatie is een nieuwe strategie voor de eerste lijn en slechts na specialistisch advies toe te passen<sup>32</sup>.

## **4. Adjuverende pijnstilling**

Adjuverende analgetica (of co-analgetica) zijn middelen waarvan pijnstilling niet de eerste indicatie is. Ze kunnen in de palliatieve zorg als pijnstillers worden toegevoegd aan de behandeling van 'echte' analgetica, en ook soms als enig middel bij zeer specifieke en zeldzamere pijnklachten.

Ze vinden een toepassing bij nociceptieve (somatische en viscerale) pijnen en bij neuropathische pijn.

Juiste keuze en dosering van een adjuverend analgeticum vragen om een frequent contact met de patiënt om de behandeling te optimaliseren, naast een goede kennis van het profiel van deze geneesmiddelen.

Adjuvantia worden best niet toegediend binnen het kader van de palliatieve pijnbehandeling vooraleer de behandeling met opioïden, die de basis van de analgesie vormen, is geoptimaliseerd.

### **4.1. Neuropathische pijn**

#### **4.1.1. De rol van opioïden**

In de pijnbehandeling wordt geen onderscheid gemaakt tussen het behandelen van chronische of zeurende en van schietende of lancinerende neuropathische pijn. Opioïden blijven bij de palliatieve pijnbehandeling de eerste keuze.

In een meta-analyse werden werkzaamheid en veiligheid van het geheel van de opioïden bij de behandeling van neuropathische pijn (van niet-cancerogene oorsprong) onderzocht. Men komt tot tegenstrijdige evidentie voor korte-termijnbehandeling, maar tot significante werkzaamheid op middellange termijn (8 dagen tot 8 weken)<sup>33</sup>. Van tramadol is ook t.o.v. placebo werkzaamheid bij neuropathische pijn aangetoond. De mate van werkzaamheid van tramadol t.o.v. morfine of een tricyclisch antidepressivum is onduidelijk<sup>34</sup>.

Neuropathische pijn is vaak, althans gedeeltelijk, 'resistent' aan een behandeling met opioïden.

Dan wordt gebruik gemaakt van adjuverende analgetica.

## 4.1.2. De rol van adjuverende analgetica

### Tricyclische antidepressiva

Van **tricyclische antidepressiva** is het meeste bewijs van werkzaamheid bij de behandeling van neuropathische pijn geleverd<sup>2</sup>. Dit geldt voor 'centrale' pijn na een CVA, postherpetische neuralgie, diabetische neuropathie en het post-mastectomie syndroom. Er is zeer weinig onderzoek over de werkzaamheid van antidepressiva bij neuropathische pijn van maligne oorsprong<sup>2</sup>, maar men kan ervan uitgaan dat hetzelfde pathofysiologische mechanisme de pijn veroorzaakt als bij niet-maligne neuropathieën.

De pijnstillende werking van tricyclische antidepressiva staat los van hun antidepressief effect en kan reeds na enkele dagen duidelijk worden. Het kan wel verschillende weken duren vooraleer een optimaal resultaat wordt bereikt.

**Amitriptyline** is het product waarvan de werkzaamheid het beste is aangetoond<sup>35</sup> en wordt dan ook geselecteerd als eerste keuze. Er wordt gestart met 25 mg/dag ('s avonds toe te dienen). Bij onvoldoende pijnstillend effect kan de dosis om de week met 25 mg worden opgedreven tot maximaal 75 mg/dag (steeds eenmalig 's avonds toe te dienen).

**Nortriptyline** is een alternatief, dat volgens sommigen eerste keuze is bij ouderen, omdat het bij deze leeftijdsgroep minder ongewenste effecten zou veroorzaken, bv. minder anticholinerge ongewenste effecten, maar hiervoor is geen goed wetenschappelijk bewijs geleverd<sup>36</sup>. De startdosis is 25 mg/dag ('s avonds), bij onvoldoende effect op te drijven met 25 mg per week, tot maximaal 75 mg/dag (eenmalig 's avonds).

De evidentie aangaande het pijnstillend effect van **SSRI's** of van andere, nieuwere, antidepressiva is tot op heden beperkt<sup>35</sup>. Het meeste onderzoek, zij het nog zeer gelimiteerd, is uitgevoerd met *venlafaxine*. Er is nauwelijks vergelijkend onderzoek over de werkzaamheid van nieuwere antidepressiva t.o.v. tricyclische antidepressiva. Ze komen dan ook niet in aanmerking voor de behandeling van neuropathische pijn.

Ook *duloxetine* kan niet aanzien worden als een eerstelijnsmiddel voor de behandeling van neuropathische pijn in het kader van de palliatieve zorg<sup>2</sup>.

### Anti-epileptica

**Anti-epileptica** zijn volgens sommige richtlijnen een evenwaardige keuze, zonder aangetoond verschil in werkzaamheid of tolerantie, t.o.v. de tricyclische antidepressiva<sup>2,10</sup>.

Er zijn geen directe vergelijkende gegevens tussen anti-epileptica onderling<sup>2</sup>.

**Carbamazepine** heeft een bewezen effect bij chronische neuropathische pijn<sup>37</sup> en kan de voorkeur wegdragen. De dosis moet geleidelijk worden opgedreven, dus kan het enige tijd duren vooraleer de pijnstillende dosis is bereikt. Deze is doorgaans 2 à 3 maal 200 mg/dag<sup>10</sup>. Carbamazepine heeft veel medicamenteuze interacties (het is onder meer een inductor van verscheidene CYP-iso-enzymen), hetgeen het gebruik kan bemoeilijken. Over het verwante *oxcarbazepine* zijn geen gegevens bekend i.v.m. behandelen van neuropathische pijn.

Van *gabapentine*, een ander anti-epilepticum, is in deze indicatie eveneens de werkzaamheid aangetoond<sup>38</sup>, maar het is niet werkzamer dan carbamazepine<sup>39</sup>. Ongewenste effecten t.g.v. het gebruik van carbamazepine kunnen een argument zijn om voor gabapentine te kiezen. Gabapentine kan ook voor de behandeling van neuropathische pijn in aanmerking komen indien er een contra-indicatie is voor of te veel ongewenste effecten optreden bij het gebruik van amitriptyline<sup>40</sup>. Toevoegen van gabapentine aan morfine blijkt geen duidelijk klinisch voordeel te hebben<sup>41</sup>.

Indien voor gabapentine wordt geopteerd moet ook hier, zeker in de palliatieve setting bij oudere patiënten, de dosering zeer traag opgetitreerd worden (a rato van 100 mg per dag tot wanneer er pijnstilling is bereikt). Dit kan verscheidene weken duren<sup>10</sup>.

Ook van *phenytoïne* is een pijnstillend effect aangetoond<sup>39</sup>, maar er zijn slechts beperkte gegevens. Van natriumvalproaat is geen werkzaamheid t.o.v. placebo aangetoond<sup>39</sup>.

*Pregabalin* wordt wel eens als eerste keus gebruikt bij neuropathische pijnbehandeling. Deze voorkeurspositie stoelt niet op wetenschappelijk bewijs<sup>42</sup>.

### Andere

*Capsaicine* in topische vorm heeft een bewezen werkzaamheid bij sommige vormen van neuropathie<sup>43</sup> maar veroorzaakt verschillende ongemakken (o.a. huidirritatie) en is weinig praktisch in gebruik, omdat het meermaals daags moet worden aangebracht.

Een recent in België gecommercialiseerde *lidocaïnepleister* heeft een werkzaamheid bij postherpetische neuralgie. Over werkzaamheid bij aan kanker gerelateerde pijn zijn geen gegevens<sup>2</sup>.

Er werd gesuggereerd dat *cannabinoïden* een effect zouden hebben op neuropathische pijnklachten<sup>2</sup>. Er zijn echter onvoldoende argumenten om deze middelen een plaats te geven in de pijnbehandeling bij kankerpatiënten<sup>2</sup>. Neuropathische pijn veroorzaakt door tumorale compressie en oedeem, reageert op **corticosteroiden**. Aanbevolen wordt om te starten met een relatief hoge dosis, de respons na 1 week te beoordelen en de dosis af te bouwen tot de klachten weer toenemen. Hiervoor kan **dexamethason** gebruikt worden. Het doseren gebeurt in functie van de klinische respons, 4 tot 8 mg per dag (liefst in één gift 's morgens toe te dienen). Indien er binnen de week geen effect is wordt de behandeling best stopgezet<sup>5</sup>.

#### 4.2. Somatische en viscerale nociceptieve pijn<sup>44</sup>

Bij chronische nociceptieve pijn is de werkzaamheid van **myorelaxantia** zoals *benzodiazepines*, of van **neuroleptica** niet aangetoond. Beide klassen worden hiervoor dus niet aanbevolen.

Er zijn aanwijzingen dat **antidepressiva**, en dan meer specifiek de tricyclische, een analgetisch effect kunnen vertonen bij verscheidene types van chronische pijn – dus buiten de neuropathische pijn - maar de argumenten zijn weinig overtuigend. De richtlijnen geven dan ook geen plaats aan antidepressiva voor chronische, maligne pijn.

Er is enige evidentie dat **bisfosfonaten** - alleen deze die via intraveneuze weg kunnen worden toegediend - (matig) werkzaam zijn bij de behandeling van *botpijn* veroorzaakt door metastasen. Ze zouden bij sommige patiënten voor een kortstondige pijnverlichting kunnen zorgen<sup>45</sup>. De complexiteit die het meten van de pijn met zich kan meebrengen maakt het moeilijk om het klinisch belang van dit effect in te schatten<sup>46</sup>. Hun plaats als eerstelijnsbehandeling is onvoldoende aangetoond. De SIGN-richtlijn<sup>2</sup> stelt dat deze behandeling kan overwogen worden, maar slechts indien andere behandelingen ondoeltreffend bleken. Overigens is deze behandeling niet zonder gevaar voor ernstige ongewenste effecten, zoals osteonecrose van de kaak<sup>2</sup>. De relevantie hiervan binnen de palliatieve setting kan worden in vraag gesteld.

Het nut van **corticosteroiden** bij botpijn, net zoals dit van NSAID's, is niet bewezen door methodologisch correct uitgevoerd onderzoek. Corticosteroiden hebben wel een plaats in de behandeling van pijn door druk op het leverkapsel bij levermetastase en bij hoofdpijn t.g.v. een primaire hersentumor of hersenmetastasen<sup>5</sup>.

De referentielijst kan geraadpleegd worden op de website: [www.formularium.be](http://www.formularium.be)

**Eindredactie:** Jean Pierre Sturtewagen

**Redactie:** J. Baguet, D. Boudry, T. Christiaens, A. Courtens, K. D'Hollander, T. Gilliet, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, I. Tigra, J. Vandenhoven, S. Vanderdonck, J. Van Elsen, A. Van Venrooij, K. Verhofstadt

**Correspondentie-adres voor de inhoud van de Geneesmiddelenbrief:** [redact@formularium.be](mailto:redact@formularium.be); fax 09/231 76 17

**Correspondentie-adres voor abonnementen, adreswijzigingen:** Jubileumlaan 227, 9000 Gent; tel 09/266 35 44; fax 09/231 76 17; e-mail: [secret@formularium.be](mailto:secret@formularium.be)

**Verantwoordelijke uitgever:** K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

**Website:** [www.formularium.be](http://www.formularium.be)

De Geneesmiddelenbrief komt tot stand met financiële steun van het RIZIV, dat de onafhankelijkheid van de redactie respecteert.





## Referenties

1. Zwakhalen S, Hamers J, Abu-Saad H et al. Pain in elderly people with severe dementia.: a systematic review of behavioural pain assessment tools. *BMC Geriatr* 2006;6:3.
2. SIGN. Control of pain in patients with cancer. A national Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network November 2008. [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
3. Portenoy R, Hagen N. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81.
4. Zeppetella G, Ribeiro M. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Review* 2006, Issue 1. Art. No.:CD004311.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004311.pub2.
5. [www.pallialine.nl](http://www.pallialine.nl)
6. Moryl N, Coyle N, Foley K. Managing an acute pain crisis in a patient with advanced cancer. *JAMA* 2008;299:1457-67.
7. Brouwers R, Delhaas E. Medicamenteuze behandeling van chronische pijn bij volwassenen. *Geneesmiddelenbulletin* 1998;10:111-8.
8. Farmacotherapeutisch Kompas 2009. [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)
9. McNicol E, Strassels L, Goudas L et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.:CD005180.DOI:10.1002/146518.CD005180.
10. CKS. Palliative cancer care - pain - Clinical Knowledge Summaries March 2009. <http://cks.library.nhs.uk>
11. NHS. Transdermal buprenorphine. Drug update December 2004. Regional Drug and Therapeutics Centre. [www.nyrdtc.nhs.uk](http://www.nyrdtc.nhs.uk)
12. NPS RADAR. Buprenorphine transdermal patches for chronic severe pain. October 2005. [www.nps.org.au](http://www.nps.org.au)
13. Anonymous. Tramadol. *Rev Prescrire* 1997;17:639-42.
14. Kabel JS, van Puijenbroek EP. Bijwerkingen van tramadol: 12 jaar ervaring in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:754-7.
15. Quigley C. Opioids in people with cancer-related pain. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2008 [cited August 3]. [www.clinicalevidence.bmj.com](http://www.clinicalevidence.bmj.com)
16. Martindale. The Complete Drug Reference (Book with CD-ROM), 35th Edition by Sean C. Sweetman.
17. Goldstein D, Turk D. Dextropropoxyphene. Safety and efficacy in older patients. *Drugs Aging* 2005;22:419-32.
18. Davies A, Dickman A, Reid C et al. Breakthrough cancer pain. *BMJ* 2008;337:a2689.
19. Mercadante S, Arcuri E. Breakthrough pain in cancer patients. *Pain: Clinical Updates* 2006;14,1-4. [www.iasp-pain.org](http://www.iasp-pain.org)
20. Klepstad P, Kaasa S, Cherny N et al. Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network. *Palliat Med* 2005;19:477-84.
21. Quigley C. The role of opioids in cancer pain. *BMJ* 2005;331:825-9.
22. Anonymous. Fentanyl en patches: pour certaines douleurs. *Rev Prescrire* 2009;29:104.
23. [www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01762.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01762.html)
24. Anonymous. Fentanyl en dispositif transdermique. *Rev Prescrire* 1998;18:331-4.
25. Botterman J. Orale of transdermale toediening van sterke opiaten bij pijn van kankerpatiënten? *Tijdschr. Voor Geneeskunde* 2008;64:734-38.
26. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD004847. DOI: 10.1002/14651858.CD004847.
27. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD003447. DOI: 10.1002/14651858.CD003447.
28. Anonymous. Hydromorphone. *Aust Prescr* 2000;23:85.
29. Anonymous. Opioid analgesics for cancer pain in primary care. *Drug Ther Bull* 2005;43:9-12.
30. Rowbotham M, Twilling L, Davies P et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;348:1223-32.
31. Anonymous. Opioid analgesia in cancer. Drug update February 2009. Regional Drug and Therapeutics Centre. [www.nyrdtc.nhs.uk](http://www.nyrdtc.nhs.uk)
32. Schweitzer B. De richtlijn 'Pijn bij kanker' is er. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:535-6.
33. Eisenberg E, McNicol E, Carr D. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:3043-52.

34. Duehmke R, Hollingshead J, Cornblath D. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003726. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub3.
35. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.:CD005454.DOI:10.1002/14651858.CD005454.
36. Attal N, Cruccu G, Haanpää M et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006;13: 1153-69.
37. Wiffen P, McQuay H, Moore R. Carbamazepine for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.:CD005451.DOI:10.1002/14651858.CD005451.
38. Wiffen P, McQuay H, Edwards J et al. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.:CD005452.DOI:10.1002/14651858.CD005452.
39. Wiffen P, Collins S, McQuay H et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD001133. DOI: 10.1002/14651858.CD001133.
40. Mellegers M, Furlan A, Mailis A. Gabapentin for neuropathic pain: systematic review of controlled and uncontrolled literature. *Clin J Pain* 2001;17:284-95.
41. Gilron I, Bailey J, Tu D et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34.
42. Biegstraaten M, van Schaik I. Pregabalin bij de behandeling van neuropathische pijn. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2007;151:1561-5.
43. Mason L, Moore R, Derry S et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004;328:991-5.
44. Anonymous. Koanalgetica bei chronischen Schmerzen. *Arzneimittelbrief* 2001;35:89-93.
45. Wong R, Shukla V, Mensinkai S et al. Bisphosphonate agents for the management of pain secondary to bone metastases: a systematic review of effectiveness and safety. Ottawa: Canadian Coordination Office for Health Technology Assessment; 2004. Technology report no45. [www.ccohta.ca](http://www.ccohta.ca)
46. Wong R, Wiffen P. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD002068. DOI: 10.1002/14651858.CD002068.