

Pijn

# Véél pijn, en 'morfine' helpt niet

In het eerste deel van dit artikel (Pallium nummer 5, 2003) bespraken we de situaties waarin sterke opioïden niet voldoende pijnverlichting geven. In dit vervolgartikel geven we een aantal handvatten die bij het zoeken naar zulke alternatieve behandelingen van dienst kunnen zijn.

Door Paul J. Lieveise (\*)

In het eerste deel gingen we voorbij aan de vraag of alle opioïden wel gelijk zijn qua werking en via een simpele omrekeningsfactor omgezet kunnen worden (bijvoorbeeld oxycodon vergeleken met fentanylpleister). Bovendien hebben we niet behandeld of de toedieningsweg bij een en hetzelfde opioïd verschil maakt voor het effect (bijvoorbeeld morfine oraal versus subcutaan).

## Reactie van de patiënt

Het is al langer bekend dat patiënten verschillend reageren op opioïden. Heeft de één baat van middel X, bij de ander zal middel Y een aanzienlijk beter effect sorteren. Hetzelfde geldt voor het optreden van bijwerkingen. Gemiddeld zien we sommige bijwerkingen vaker bij bepaalde opioïden - bijvoorbeeld gemiddeld vaker obstipatie en sedatie bij morfine retard dan bij fentanylpleister (1) - maar dat kan per individu heel anders uitpakken. Ook de toedieningsweg kan verschil uitmaken. Zo lukt het bijvoorbeeld niet altijd om een patiënt, die baat heeft van subcutane morfine, op een equianalgetische dosering orale morfine over te zetten; wellicht is de pijn minder goed onder controle of krijgt hij meer last van misselijkheid.

## Opioïd rotatie

Naast het probleem welk opioïd te kiezen bij een individuele patiënt - soms een kwestie van uitproberen - is

er ook nog de mogelijkheid van roteren. Onder *opioïd rotatie* wordt verstaan: het overgaan van opioïd X naar Y en eventueel nog naar Z, om zonedig weer naar middel X te gaan. Dit roteren wordt gedaan in geval het ophogen van het gekozen opioïd wel nodig lijkt vanwege onvoldoende pijnverlichting, maar dit niet meer kan wegens het optreden van onacceptabele bijwerkingen of wegens forse tolerantieontwikkeling. Het blijkt dan vaak mogelijk om met een veel lagere dosering van X uit te komen dan daarvoor nodig was, voordat naar middel Y overgestapt wordt (2).

## Verslaafde patiënt

Een bijzondere situatie is de behandeling van pijn bij een patiënt die verslaafd is - of is geweest - aan een opioïd, bijvoorbeeld heroïne. Men heeft wel geprobeerd om bijvoorbeeld een patiënt, die methadon slikt om van de heroïne af te blijven, geheel om te zetten naar morfine, fentanylpleister of nog een ander opioïd. Het blijkt echter het meest praktisch om de onderhoudsdosering van (in dit geval) methadon ongewijzigd te laten en om een ander opioïd op te titreren op geleide van de pijnklachten. Uiteraard zijn andere typen analgetica ook mogelijk, waarbij met name ketamine een aantrekkelijk middel is.

## Behandeling van *incident pain*

Voor pijn die volledig bepaald wordt door bepaalde bewegingen is vrijwel nooit voldoende soelaas te bie-

den met langwerkende, continu toegediende opioïden. Vaak is de prijs dan te hoog in de vorm van onacceptabele sedatie. Een soms wel werkzame opzet is het kunnen laten geven van extra snel-inwerkende rescue-doses van het opioïd, bijvoorbeeld via een intraveneuze PCA-pomp of via subcutane injecties.

Een alternatieve aanpak is het immobiliseren van het aangedane lichaamsdeel, bijvoorbeeld door te spalken. Vaak is advies inwinnen van een fysiotherapeut op dit gebied raadzaam. Soms ook zal operatief ingrijpen overwogen moeten worden, zoals bij bepaalde (dreigende) pathologische fracturen van bovenarm of heup. In tegenstelling tot wat wel gemeend wordt, is de gebruikelijke pijn van botmetastasen niet hetzelfde als incident pain. Dat laatste treedt namelijk pas op bij een bepaalde mate van verlies van stevigheid van het botweefsel of bij een fractuur. De gewone pijn bij botmetastasen wordt veroorzaakt door het vrijkomen van ontstekingsmediatoren, welke de uiteinden van pijnzenuwen kunnen prikkelen. Voor pijn van botmetastasen zijn (voldoende hoog gedoseerde) paracetamol en NSAID's een goede keus, eventueel gecombineerd met een opioïd. Ook een bisfosfonaat zoals APD is als toevoeging soms effectief als pijnbehandeling, met name indien de botmetastasen uitgebreid zijn (3).

### Behandeling van neuropathische pijn

De behandeling van neuropathische pijn blijkt over het algemeen veel lastiger dan die van 'gewone' pijn. Opioïden zijn geen eerste keus-middel. Belangrijker middelen voor dit type pijn zijn bepaalde tricyclische antidepressiva (bijvoorbeeld amitriptyline en nortriptyline) en bepaalde anti-epileptica, met name gabapentine (Neurontin®) en carbamazepine, waarbij het laatste middel vooral voor specifieke pijnen geïndiceerd is. De effectiviteit van al deze middelen is vergelijkbaar - circa 30% van de patiënten ervaart 50% pijnvermindering - zodat het bijwerkingspectrum veelal de doorslag geeft bij de keuze. Deze medicamenten dienen langzaam te worden 'ingeslopen', waarna het vaak nog één of twee weken duurt voordat het effect merkbaar is. Dit zijn allemaal aspecten die ook aan de patiënt verduidelijkt moeten worden.

### Ketamine

Bijzondere vermelding in het kader van behandeling van pijn bij kanker verdient ketamine, dat voorheen als Ketalar® en tegenwoordig als Ketanest-S® verkrijgbaar is. Ketamine is een zogenaamde NMDA-antagonist. NMDA-receptoren bevinden zich in de achterhoorn van het ruggenmerg en zijn zowel betrokken bij een

groot aantal chronische pijnsyndromen - ook die van neuropathische aard - als ook bij het ontstaan van tolerantie voor opioïden. Voor beide indicaties is toediening hiervan dan ook te overwegen (4).

### Interdisciplinaire pijnbehandeling

Er wordt wel gedacht dat je makkelijk teveel aandacht aan pijn kunt schenken en dat zoiets de pijndrempel verlaagt. Het omgekeerde is het geval. Passende aandacht en warme belangstelling hebben juist een pijnverlichtende invloed! Wel is het van belang die aandacht gericht te geven, waarbij bepaalde denkpatronen aan bod kunnen komen. Zo kan de patiënt bijvoorbeeld denken: "Als ik maar geen pijn had, dan zou ik compleet gelukkig zijn", "Je moet met kanker pijnvrij kunnen zijn" of "Pijn betekent dat je moet rusten". Deze denkpatronen kunnen de pijnbehandeling negatief beïnvloeden.

Een ander aspect is het belang van de patiënt zo veel mogelijk het gevoel te geven controle over de situatie te hebben. Daarnaast hebben allerlei psychische factoren invloed op de pijn: stresssituaties, depressie en angst. Ook deze verdienen aandacht en eventueel medicamenteuze behandeling. Dus ook psychofarmaca en verwijzing naar een psycholoog of psychiater kunnen in de behandeling van pijn bij kanker een plaats hebben. Bij deze laatste interventies is het belangrijk te benadrukken dat deze verwijzing de echtheid van de pijn niet ter discussie stelt, maar dat de psychologische hulpverlener iemand is die helpt zoeken naar andersoortige praktische oplossingen om de pijn te verlichten. Het is een gemis dat aan deze psychische component vaker gedacht wordt bij niet-maligne pijn en veel minder vaak bij pijn bij kanker.

Een nog altijd ondergewaardeerd onderdeel van de medische opleiding is het leren van een goede gesprekstechniek. Een onderdeel hiervan is het kunnen voeren van een slecht nieuws-gesprek (5). Communicatie is een essentieel onderdeel van palliatieve zorg; zowel voor de omgang met de patiënt en diens naasten als voor een goede samenwerking binnen het team van hulpverleners. (6, 7).

### Behandeling van bijwerkingen

Tabel 1 vat de gebruikelijke bijwerkingen samen inclusief de te overwegen maatregelen.

Daarnaast zijn er echter bijwerkingen die minder vaak voorkomen maar veel moeilijker te behandelen zijn. Bijwerkingen die wel geschaard worden onder het begrip *neurotoxicity induced by opioids*. Hieronder verstaan we de volgende symptomen: ernstige cognitieve

Tabel 1. Maatregelen ter verlichting van bijwerkingen van opioïden.

Bijwerking	Toelichting	Te nemen maatregelen
Sedatie	Meestal alleen tijdens ophogen van de dosering	Uitleg, eventueel wekamine (Ritalin® in lage dosering <sup>1</sup> ).
Obstipatie	Altijd preventief behandelen	Meerdere schema's in omloop; bijvoorbeeld combinatie van lactulose en X-Praep® (1 op 1 gemengd).
Remming van ademcentrum	Eigenlijk nooit een probleem	In extreme situaties titreren met antagonist: naloxon (Narcan®).
Misselijkheid, braken	Eventueel reeds preventief behandelen	Antiemetica (metoclopramide, haloperidol <sup>2</sup> , enz.; maar geen serotonine-3-receptor-antagonisten wegens de daarvoor veroorzaakte obstipatie).
Urineretentie	Zelden langdurig een probleem	Eventueel verblijfskatheter of suprapubische katheter.
Transpireren	Kan zeer hinderlijk zijn	Algemene adviezen: lichte kleding e.d.
Jeuk	Zoek ook naar andere oorzaken	Algemene adviezen (koele kamer, mentholpoeder); eventueel paroxetine of lage dosis naloxon (Narcan®) <sup>3</sup>
Droge mond	Ook hierbij is uitleg al een belangrijke hulp	Algemene adviezen: ananassap, ijsklontjes, komkommer, kauwgom.

Tabel 2. Behandeling van symptomen van neurotoxiciteit.

Neurotoxiciteit symptoom	Te nemen maatregelen
Hallucinaties, delier	Medicamenten, bijvoorbeeld haloperidol (Haldol®) of risperidon (Risperdal®), en uitsluiten andere metabole oorzaken; in extreme situaties van onrust is sederen noodzakelijk.
Extreme slaperigheid	Eventueel een wekamine (bijvoorbeeld Ritalin®).
Myocloniën Paradoxe pijn	Eventueel clonazepam (Rivotril®). Opioïd switch; overstappen naar andere techniek (zie verder).

veranderingen, hallucinaties, verwardheid, onrust en delier, extreme slaperigheid, myocloniën, paradoxale pijn. Wanneer deze optreden is het te overwegen de dosering van het gekozen opioïd te verlagen, indien dat acceptabel is wat betreft de pijn, of om deze symptomatisch te bestrijden. Voorbeelden van deze symptoombestrijding zijn vermeld in tabel 2.

Meestal is het in dit soort moeilijke situaties echter effectiever om het opioïd helemaal te vervangen door een ander. Andere mogelijkheden die in deze situaties extra in beeld komen, zijn het overstappen naar een spinale techniek of het verrichten van een zenuwblokkade.

### Spinale pijnbestrijding

Deze techniek is gebaseerd op het gegeven dat een opioïd veel lager gedoseerd kan worden indien het dicht bij de achterhoorn van het ruggenmerg toegediend wordt. Met behulp van betrouwbare, programmeerbare pompjes is deze methode ook in de thuis-situatie goed toepasbaar, zij het na klinisch instellen van de behandeling. Deze vorm van behandelen heeft als extra voordeel dat het opioïd gecombineerd kan worden met middelen die via een ander aangrijpingspunt werken, zoals bupivacaïne (een lokaal anestheticum) en clonidine (grijpt adrenerg aan).

### Zenuwblokkades

Is bij chronische niet-maligne pijn het 'blokkeren' (uitschakelen c.q. beschadigen) van zenuwen een minder voor de hand liggende aanpak, bij pijn bij kanker kunnen een aantal zenuwblokkades een goede (aanvullende) dienst bewijzen bij de pijnbehandeling. In tabel 3 worden een aantal belangrijke voorbeelden genoemd. Bij sommige zenuwblokkades is een zogenaamd proefblok te overwegen, hoewel dat bij oncologische pijnbehandeling meestal minder opportuun geacht wordt.

### Opioïd niet geïndiceerd

Er bestaat een grote variatie aan soorten pijn. Sommige ervan zijn niet of minder gevoelig voor opioïden. In die gevallen is een andere aanpak dan ook veel logischer of effectiever (8). In tabel 4 worden hiervan een aantal voorbeelden genoemd die niet reeds hierboven besproken werden, inclusief een mogelijke therapie.

### Conclusie

Opioïden behoren tot de belangrijkste analgetica. Voor bepaalde pijnproblemen echter zijn deze middelen niet de eerste keus of zelfs ongeschikt. Daarnaast hebben ze



Tabel 3. Voorbeelden van zenuwblokkades en hun indicaties.

Zenuwblokkade	Indicatie
Coeliacus blokkade	Geschikt voor viscerale pijn in de bovenbuik. Deze behandeling kent nauwelijks nadelen, behalve de zeer sporadisch gemelde parese van het onderlichaam.
Intrathecaal fenol	Bij dit blok wordt een neurolyse veroorzaakt met als resultaat een min of meer doof gebied van anus en genitaliën ('zadelblokje') hetgeen te overwegen is bij pijn bij anuscarcinoom, rectovaginale fistel, et cetera. Er bestaat een aanzienlijk risico op ontstaan van incontinentie, indien dat niet reeds aanwezig is.
Cervicale chordotomie	Veelal beschouwd als laatste redmiddel bij ernstige, eenzijdige pijn. Hierbij wordt de tractus spinothalamicus geledeerd. Voor het veilig toepassen is coöperatie van de wakkere patiënt vereist.

Tabel 4. Pijnen waarbij een opioïd niet het middel van eerste keus is.

Voorbeeld pijnprobleem	Aanpak	Toelichting
Hoofdpijn bij hersenmetastasen	Dexamethason, bestraling	Start met 2 dd 8 mg; geleidelijk afbouwen tot laagst effectieve dosis.
Pijn in leverstreek door kapselrekking t.g.v. levermetastasen	Idem	Dexamethason is ook te overwegen bij symptomen van andere ruimte innemende processen, zoals aandranggevoel bij een rectumtumor.
Koliekpijn t.g.v. darmobstructie	Naast opioïden eventueel ook: (1) spasmolytica, (2) octreotide en (3) antiemetica	Essentieel is het vaststellen of de ileus wel of niet blijvend is. Voorbeelden van (1) zijn Buscopan® of scopolamine en van (3) haloperidol. Octreotide (3 dd 100 tot 200 µg subcutaan) remt de secretie van darmsappen. Wegens de hoge kosten eerst proefbehandeling. Verder is een afhankende PEG te overwegen.

hun eigen nadelen waardoor gezocht moet worden naar alternatieve behandelingen.

(\* Paul Lieverse is als anesthesioloog en pijnarts verbonden aan het Erasmus MC - Daniel den Hoed Oncologisch Centrum, Rotterdam.

### Literatuur

Zie ook de literatuurlijst in het eerste deel van dit artikel (Pallium nummer 5, 2003).

Daarnaast is in dit deel naar de volgende referenties verwezen:

- (1) Ahmedzai S, Brooks D. *Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life.* J Pain Symptom Manage 1997; 13(5):254-261.
- (2) Bruera E et al. *Opioid rotation in patients with cancer pain.* Cancer 1996; 78:852-857.
- (3) Fulfaro F et al. *The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials.* Pain 1998; 78:157-169.
- (4) Lieverse PJ. *Ketamine bij de behandeling van pijn bij kanker.* Ned Tijdschr Palliat Zorg 2003; 4(3):(in voorbereiding).
- (5) Wagener DJT. *Slecht nieuws. Een handreiking bij de gespreksvoering.* Utrecht: Bunge, 1996.
- (6) Saunders C (red.). *Hospice and palliative care. An interdisciplinary approach.* London/Melbourne/Auckland: Edward Arnold, 1990.
- (7) Twycross RG. *Introducing palliative care, 3 ed.* Abingdon: Radcliffe Medical Press, 1999.
- (8) Van Kleef M et al. (red.). *Handboek pijnbestrijding.* Leusden: De Tijdstroom, 2000.

- 1 5 mg 's morgens, deze dosis herhalen rond het middaguur; en niet meer 's avonds om de slaap niet te hinderen. Deze dosering wijkt af van de (hogere) doseringen die gebruikelijk zijn bij de behandeling van ADHD.
- 2 Tweemaal daags 0,5 tot 1 mg. (Dit is lager dan wel gegeven wordt.)
- 3 Een hele ampul van 0,4 mg ineens toegediend kan het pijnstillende effect van het mogelijk tegelijk toegediende opiaat teniet doen, waardoor veel pijn optreedt. Bovendien kunnen ontweningsverschijnselen ontstaan.