

Gebruik van opioïden voor pijn bij kanker

Paul J. Lieveerse (verscheen in Pijn-Info, augustus 2006)

Opioïden worden sinds menscheugenis toegepast bij ernstige pijnen zoals veroorzaakt door kanker. Het WHO stappenschema geeft aan sterke opioïden een prominente plaats. In dit hoofdstuk bespreken we hun effecten en met name hun toepassing voor pijn bij kanker. Vragen die aan bod komen zijn de volgende: Welke eigenschappen maken opioïden zo geschikt voor de behandeling van pijn bij kanker? Verschillen ze onderling in deze effecten? Aan de andere kant: Welke problemen doen zich bij de toepassing ervan voor? Bij problemen is te denken aan bijwerkingen, aan interacties met andere middelen en aan problemen veroorzaakt door een gewijzigde gezondheidstoestand van de patiënt. Ook staan we kort stil bij het gebruik van opioïden bij palliatieve sedatie. Tenslotte bespreken we in dit hoofdstuk het ontstaan van tolerantie voor opioïden en de verslavingsproblematiek.

Werking van opioïden

Opioïden werken via de 'morfine receptor' ofwel de 'opioïd receptor', dezelfde receptor die ook door endogene opioïden (onder andere endorfines en enkefalines) geactiveerd wordt. Van deze opioïd receptor kennen we meerdere types, waaronder als belangrijkste de mu, kappa en delta receptor, welke ook weer subtypes kennen. Deze receptoren zijn betrokken bij de diverse effecten van opioïden; zo zijn mu en kappa receptoren beide betrokken bij analgesie en is de kappa receptor betrokken bij het ontstaan van dysforie. Daarnaast is er nog de ORL₁ (opioïd receptor-like) receptor. Een compleet overzicht van al deze receptoren is nog niet bekend; en van sommige receptoren (zoals de sigma receptor) is niet eens duidelijk of ze tot de opioïd receptoren horen.(1) De voor de analgesie belangrijkste receptoren bevinden zich in het centraal zenuwstelsel. Opioïden grijpen aan in de achterhoorn van het ruggenmerg waardoor ze een remmende werking hebben op de opstijgende banen die daar hun oorsprong hebben, waaronder de tractus spinothalamicus. Daarnaast stimuleren ze de inhiberende, afdalende pijnbanen die ontspringen in hersengedeelten zoals de periaqueductale grijze stof welke een zeer hoge concentratie opioïd receptoren bevat.

Het effect van opioïden wordt beïnvloed door een groot aantal factoren.(2) Interindividuele verschillen in biologische beschikbaarheid en halfwaardetijd behoren daar toe. Daarnaast verschillen opioïden in de mate waarin ze als agonist of als antagonist werken op de diverse receptoren. Bovendien is een genetisch bepaald verschil in aanleg voor deze receptoren waarschijnlijk mede bepalend voor de gevoeligheid bij een individuele patiënt. Bij chronische pijnsyndromen is de situatie extra complex door veranderingen die chronische pijn in de fysiologie van het zenuwstelsel bewerkstelligt, hetgeen wel aangeduid wordt met de term '(neuro-)plasticiteit van het zenuwstelsel'.(3) Dit alles maakt dat deze middelen gedoseerd worden *op effect*; de dosis die nodig is, is de dosis die *werkt*.

De belangrijkste opioïden op een rijtje

Patiënten kunnen verschillend reageren op de diverse opioïden. Dit betreft zowel de gevoeligheid voor deze middelen als de variatie in gevoeligheid tussen de middelen onderling. Dit laatste gegeven relativeert de waarde van de beschikbare omrekeningstabellen die gebaseerd zijn op 'de' equipotentie (vergelijkbare mate van werkzaam zijn).(4;5) Voor de meeste toepassingen volstaat een eenvoudig omrekeningsschema, zie tabel 1.(6) Hierbij dient aangetekend te worden dat omrekenen bij hogere doseringen voorzichtiger dient te gebeuren. De uiteenlopende toedieningsvormen worden in een ander hoofdstuk besproken.

De vijf in Nederland beschikbare pure mu-agonisten noemen we hieronder. Heroïne bespreken we niet, daar het in Nederland niet medisch wordt toegepast. Ook dextromoramide (Palfium) bespreken we niet, daar we het wegens zijn bijwerkingen, de snel optredende tolerantie en zijn verslavingsrisico als obsoleet beschouwen.

Morfine

Morfine (parenteraal beschikbaar en oraal: MS Contin, Noceptin, Kapanol, Oramorph en generiek) geldt voor velen als eerste keus opioïd wegens de bekendheid met dit middel en het goedkoop zijn ervan. Een nadeel is de matige biologische beschikbaarheid bij oraal gebruik (30 – 50%), want dit moet je verdisconteren bij het omzetten van oraal naar parenteraal en omgekeerd. Een ander nadeel is de actieve metabooliet – een glucuronide – dat in geval van nierinsufficiëntie kan stapelen en dan versterking van niet alleen de gewenste maar ook van de ongewenste effecten kan zorgen.

Nu de *immediate release* tabletvorm van morfine uit de handel genomen is, dient hiervoor één van de andere orale toedieningsvormen gekozen te worden: morfinedrank dat als FNA-voorschrift verkrijgbaar is in een sterkte van 1 mg/ml; of Oramorph dat leverbaar is als 10 mg en als 30 mg morfine sulfaat per flacon van 5 ml.

Fentanyl

De farmacochemische eigenschappen van dit synthetische opioïd maken het uitermate geschikt voor de transdermale toedieningsweg. Deze toediening als fentanylpleister (Durogesic) zorgt voor een dagenlange, zeer stabiele plasmaspiegel. Vooral het nieuwe pleistertype zorgt voor een degelijke hechting aan de huid die zelfs douchen mogelijk maakt. Extra medicatie voor doorbraakpijn dient echter via een andere toedieningsweg gegeven te worden, bijvoorbeeld met behulp van oraal, snelwerkend morfine. Wel wordt er gewerkt aan een nieuw type 'pleister', Ionsys®, dat middels iontoferese doses van 40 µg per keer afgeeft zo vaak de knop ingedrukt wordt.

Oxycodon

Oxycodon (langwerkend OxyContin, kortwerkend OxyNorm) is zowel een mu- als kappa-agonist en is per milligram 1,5 tot 2 maal zo sterk als morfine. Dit geldt echter alleen voor de orale vorm, die een betere biologische beschikbaarheid heeft dan morfine, en niet voor parenterale toediening welke in Nederland nog weinig gebruikelijk is. Qua analgetisch effect en bijwerkingen verschilt oxycodon niet duidelijk van morfine.(7) Een verschil met morfine

vormen wel de metabolieten welke in het geval van oxycodon farmacologisch nauwelijks actief zijn, zodat verminderde nierfunctie geen reden hoeft te zijn de dosering aan te passen.

Methadon

Methadon (methadon drank of Symoron tabletten) is net als oxycodon een agonist op de mu- en de kappa-receptor maar bovendien een zwakke NMDA-antagonist, hetgeen van aanvullend analgetisch belang zou kunnen zijn, met name bij neuropathische pijnsyndromen (dat wil zeggen pijn veroorzaakt door disfunctie of beschadiging van zenuwen). Het heeft geen actieve metabolieten. Toch is het moeilijk te doseren wegens de interindividueel zeer wisselende halfwaardetijd, wat risico voor late overdosering inhoudt. Methadon heeft helaas een slecht imago door het gebruik bij heroïneverslaafden.

Hydromorfon

Hydromorfon is chemisch verwant aan morfine maar is per milligram 5 tot 7 maal zo sterk. Het orale preparaat (Palladon; let op de verwarrende naamgeving met Panadol, dat is paracetamol, en op het bestaan van de SR vorm die 12 uur werkt en de IR vorm die 4 uur werkt) heeft echter een per individu onvoorspelbare biologische beschikbaarheid, hetgeen omrekenen van de benodigde dosering bemoeilijkt. Net als morfine heeft hydromorfon actieve metabolieten welke bovendien kunnen stapelen bij nierinsufficiëntie.(8)

Bijwerkingen van opioïden

Opioïden kennen helaas veel bijwerkingen, die vooral hinderlijk kunnen zijn indien de dosering snel opgehoogd wordt. Dit is een reden om bij ernstige pijn tijdig met deze middelen te starten zodat de noodzaak om snel op te hogen beperkt blijft. Overigens zijn sommige 'bijwerkingen' in andere situaties juist een indicatie voor het gebruik, zie tabel 2.(6)

De behandeling van deze bijwerkingen bestaat soms uit het proberen uit te komen met een lagere dosering van het gekozen opioïd, maar vaker zullen we de bijwerking symptomatisch bestrijden. Voorbeelden bespreken we hieronder per bijwerking. In sommige situaties wijken we uit naar een 'opioïd switch' of 'opioïd rotation', zoals besproken wordt in een ander hoofdstuk. Nog onvoldoende uitgekristalliseerd zijn de mogelijkheden van de behandeling van bijwerkingen met opioïd antagonist (zoals naloxon).(9)

Obstipatie

Waarschijnlijk heeft de helft van de patiënten die met een opioïd behandeld wordt in hinderlijke mate te maken met de bijwerking van obstipatie. Voor bedlegerige patiënten in de terminale fase ligt dit percentage nog hoger. Vaak is dit ook een blijvende bijwerking; anders gezegd: er treedt geen gewenning voor deze bijwerking op. Wel zijn er aanwijzingen dat deze bijwerking per opioïd in intensiteit verschilt. Zo geeft de fentanylpleister (Durogesic) gemiddeld minder vaak aanleiding tot obstipatie dan oraal ingenomen morfine sulfaat.(10)

De ernst van de obstipatie zullen we gewoonlijk proberen te beperken door gelijktijdig voorschrijven van een laxans. Uiteenlopende regimes zijn voorhanden. Eén mogelijkheid is een volumevergroterend middel (zoals sachets van Klean-Prep of Movicolon). Een ook wel gebruikelijke methode is het geven van een osmotisch werkend laxans (zoals het zoet smakende maar suikerloze lactulose of het smaakloze lactitol, Importal) gecombineerd met sennosiden

(zoals X-Praep of Prunacolon), eventueel gemengd in één fles; lactulose kan echter tot hinderlijke flatulentie leiden en wekt qua smaak op de lange duur weerstand op.

Misselijkheid en braken

Hoewel voor deze bijwerking gelukkig meestal binnen enkele dagen gewenning ontstaat, is dit een schrikbeeld voor veel patiënten. Voor deze bijwerking bestaan heel verschillende verklaringen. Stimulatie van het 'braakcentrum', stimulatie van de 'chemoreceptor trigger zone' dat veel dopamine receptoren bevat (dopamine-antagonisten zijn effectieve anti-emetica), verhoogde gevoeligheid van het vestibulaire apparaat, maar ook tragere maagontleding en obstipatie behoren tot de gangbare verklaringen want het maagdarmkanaal is het belangrijkste orgaanstelsel buiten het centraal zenuwstelsel met hoge concentraties van opioïd receptoren.

Het is te overwegen bij het starten van een opioïd tevens een anti-emeticum voor te schrijven voor de eerste periode (bijvoorbeeld metoclopramide). Alternatieven bij blijvende problemen zijn domperidon, een lage dosis haloperidol, of een fenothiazinederivaat (zoals levomepromazine of cyclizine) maar deze laatste middelen veroorzaken vaak (ongewenste?) sedatie. Serotonine-antagonisten zoals ondansetron en granisetron zijn hier niet geïndiceerd en vergroten het risico op obstipatie aanzienlijk.

Ademdepressie

Ademdepressie door opioïden is dosis gerelateerd. Het leidt tot een verlaagde ademfrequentie en eventueel pas later tot een verlaagd ademminuutvolume. Het wordt echter als gevaar ernstig overschat, met name door verpleegkundigen; veelal is dit effect juist weldadig wanneer er sprake is van kortademigheid zonder dat er risico is op hypoxie of gevaarlijke hypercapnie. Dit effect maakt opioïden – eventueel in aangepaste dosering – dus juist geïndiceerd bij niet anders te palliëren klachten van kortademigheid, ook bij patiënten met chronische ademhalingsproblemen. Overigens zal werkelijke verstikkingsnood meestal niet voldoende reageren op alleen maar een opioïd maar tevens een anxiolyticum of sedativum zoals een benzodiazepine vereisen.

Sufheid

Sufheid is een veel voorkomende bijwerking in de eerste fase van de behandeling met opioïden, maar gelukkig is dit meestal een tijdelijk probleem. Indien dit niet verdwijnt ondanks het enige tijd handhaven van een stabiele dosering van het opioïd, is symptomatische bestrijding met een amfetaminederivaat zoals methylfenidaat (Ritalin) in lage dosering te overwegen.(11)

Een hiermee samenhangend probleem is de vraag of patiënten die een opioïd gebruiken veilig kunnen deelnemen aan het verkeer. Testen van de rijvaardigheid bij deze doelgroep laten over het algemeen geen probleem zien(12), met name niet bij het gebruik van fentanylpleister.(13) Deze veilige marge geldt pas na twee weken constant gebruik.(14) Helaas heeft de officiële regelgeving in Nederland zich aan deze gegevens nog niet aangepast, waar nog steeds een verbod rust op autorijden door personen die een opioïd gebruiken, en verschilt de betreffende regelgeving in Europa van land tot land.(15)

Neurotoxiciteit van opioïden

Cognitieve disfunctie zoals vergeetachtigheid of desoriëntatie kan in allerlei gradaties voorkomen en kent ook een variëteit van oorzaken, waar het gebruik van opioïden zeker aan kan bijdragen, hetgeen nog versterkt kan worden door nierinsufficiëntie, dehydratie en psychologische stress.(16) Het vóórkomen van hallucinaties ten gevolge van het gebruik van opioïden en zelfs van delier wordt waarschijnlijk fors onderschat, met name bij ouderen.(17)

Cognitieve stoornissen, hallucinaties en delier rekenen we tot de neurotoxische bijwerkingen van opioïden. Hiertoe rekenen we ook extreme sufheid, myoclonieën en – veel zeldzamer voorkomend – paradoxale, spontane pijn die ook wel ‘hyperalgesie veroorzaakt door opioïden’ genoemd wordt.(18) Vaststellen van de werkelijke oorzaak van deze symptomen is in de terminale fase gewoonlijk lastig omdat er vaak gelijktijdig meerdere factoren aanwezig kunnen zijn: hypoxie, elektrolytverstoringen, nierfunctie- en leverfunctiestoornissen, en polyfarmacie.

Jeuk

Jeuk veroorzaakt door opioïden komt niet zo vaak voor, maar is in voorkomend geval een uiterst hinderlijk symptoom. Het wordt als bijwerking ook wel gezien bij kortdurend gebruik van opioïden zoals na operaties. Het lijkt vaker op te treden bij epidurale en intrathecale toepassing.

Het mechanisme waardoor opioïden jeuk kunnen veroorzaken is niet duidelijk. Hoewel opioïden histamine release kunnen veroorzaken, wordt dit niet verantwoordelijk geacht voor de gegeneraliseerde jeuk die opioïden kunnen veroorzaken. Antagonisten van opioïden zijn vaak in staat deze jeuk te verminderen zodat de associatie met een effect via mu-receptoren voor de hand ligt.(19) Deze laatste methode heeft het risico van het eveneens tegengaan van de beoogde analgesie, zodat eventueel alleen een zeer lage dosis van zo’n antagonist gebruikt wordt (bijvoorbeeld 40 of hooguit 80 µg naloxon per keer). Andere opties ter behandeling van deze jeuk zijn in de vorm van casus besprekingen wel gemeld – zoals met behulp van een lage dosis van het anestheticum propofol – maar deze zijn nog niet bevestigd door vergelijkende studies.

Overige bijwerkingen

Overige hinderlijke klachten die met opioïden kunnen optreden zijn mictieproblemen (retentie), een droge mond en zweetaanvallen. De behandeling bestaat uit algemene adviezen en geruststelling.

Interacties van opioïden met andere middelen

Hoewel het niet rechtstreeks een interactie is, is het toch belangrijk om de interactie te vermelden die we ‘multimodale pijnbehandeling’ noemen. Deze bestaat eruit dat pijnstillers met een verschillend aangrijpingspunt een gunstige combinatie vormen, daar ze leiden tot een verminderd optreden van de bijwerkingen en teven een additief pijnstillend effect. Zo spreekt men wel van een ‘opioïd sparend effect’ van paracetamol en NSAID’s.

Niet goed voorspelbaar is het versterkte effect van opioïden indien gecombineerd met alcohol, benzodiazepines en andere sedativa. Het gezondheidsrisico is echter gering indien deze middelen volgens een vast stramien worden ingenomen en niet met grote fluctuaties. Het gebruik van psychoactieve stoffen in pillen, zoals ecstasy, of van cocaïne en bij experimenteel polydrugsgebruik is wel riskant en kan leiden tot fatale ongelukken.

Invloed van gewijzigde gezondheids- toestand van de patiënt

Een belangrijke verandering in de farmacokinetiek van opioïden wordt veroorzaakt door nierinsufficiëntie.(20) Dit betreft met name het verminderd uitscheiden van de metabolieten van de onderscheiden opioïden, zoals morfine-6-glucuronide (metaboliet van morfine) en oxymorphon (metaboliet van oxycodon); overigens is alleen het eerste van klinisch belang (zie bespreking hierboven). Methadon en fentanyl worden in hun farmacokinetiek nauwelijks beïnvloed door verstoring van de nierfunctie.

Een gestoorde leverfunctie zoals bij cirrhose, cholestase of uitgebreide levermetastasen kan optreden, vormt geen bezwaar voor de toepassing van opioïden. De afbraak door de lever is gewoonlijk niet gestoord en bovendien zal de dosering toch bepaald en bijgesteld worden op geleide van het gewenste effect. Ditzelfde geldt voor het gebruik bij patiënten op hogere leeftijd.

De terminale fase kent zijn eigen problemen, waaronder dehydratie en nierinsufficiëntie. Toch blijken deze omstandigheden van weinig invloed te zijn op de benodigde dosering van opioïden. De laatste dagen worden soms juist gekenmerkt door een sterk toegenomen behoefte aan deze middelen; meer medicatie is nodig om een bepaalde mate van pijnstilling te blijven bewerkten. Hierdoor kan de gedachte ontstaan dat het overlijden door deze doseringsophoging dichterbij werd gebracht. Onderzoek hiernaar heeft deze gedachte echter ontkracht.(21)

Opioïden en palliatieve sedatie

De recent verschenen ‘Richtlijn palliatieve sedatie’ geeft terecht aan dat opioïden geen geschikt middel zijn om een patiënt in de laatste levensfase te sederen.(22) Het risico op verergering van symptomen zoals agitatie en verwardheid is met opioïden te groot, terwijl er voor sedatie veel geschiktere middelen bestaan. Bij onvoldoende effect van een oraal of rectaal toegediend sedativum is de subcutane of intraveneuze toedieningsweg aangewezen, hetgeen tegenwoordig ook in de thuissituatie vlot gerealiseerd kan worden via de beschikbare mobiele palliatieve teams.(23)

Een misverstand ligt hier echter om de hoek. Opioïden zijn óók in de terminale fase belangrijke middelen voor pijnbestrijding of de bestrijding van dyspnoe, niet anders dan in de fasen daarvoor. En in weerwil tot wat onder het publiek wel wordt gedacht, verkort het gebruik van opioïden de levensverwachting niet, ook niet in de laatste levensfase – zolang dosisverhogingen plaatsvinden op geleide van de pijn of de dyspnoe.(21)

Tolerantie voor opioïden

Hierboven gaven we al aan dat de gevoeligheid voor opioïden per individuele patiënt zeer kan variëren. Met tolerantie bedoelen we dat die gevoeligheid voor het pijnstillend effect in de loop van de tijd afneemt. Voordat we bij een patiënt concluderen dat er sprake is van tolerantie dienen we andere oorzaken van (niet meer) aanslaan van de pijnmedicatie te onderzoeken.

Zo kan het pijnsyndroom van aard veranderd zijn. Een botmetastase in de humerus kan een pathologische fractuur veroorzaakt hebben, welke wellicht beter behandeld kan worden door immobilisatie of chirurgische fixatie. Of een wervelmetastase kan compressie van een zenuwwortel of van het myelum veroorzaken, welke met spoed radiotherapie of zelfs chirurgische decompressie vereist, eventueel gecombineerd met dexamethason. Bij disfunctie of beschadiging van zenuwen kunnen andere middelen dan analgetica aangewezen zijn, medicamenten die meer specifiek aangrijpen op de neuropathische component van pijn.(24) Tot deze medicamenten behoren onder andere het vertrouwde amitriptyline, het nieuwere gabapentine en pregabalin(25), en ketamine (dit laatste middel vereist een specialistische begeleiding).(26)

Nog een andere oorzaak van niet goed aanslaan van analgetica kan gelegen zijn in het feit dat ‘pijn van andere dimensies’ de lichamelijke pijn compliceert. Verwerkingsproblematiek, angst voor de toekomst, levensvragen enzovoort kunnen door de patiënt geuit worden als ‘ondraaglijke pijn’ en vragen om een aangepaste benadering. Tenslotte kan er ook werkelijk sprake zijn van tolerantie. Hoewel er over het fenomeen zelf overeenstemming is, bestaan er voor het ontstaan ervan meerdere theorieën. Deze variëren van mechanismen op gedragsniveau tot een veranderde receptor fysiologie.(27)

Afhankelijkheid en verslavingsproblematiek

Gewenning ofwel lichamelijke afhankelijkheid – te onderscheiden van psychische afhankelijkheid – is een fysiologisch te verklaren fenomeen waarbij ontwenningverschijnselen optreden bij snel verlagen van de dosering van een opioïd. Het vormt geen belangrijk medisch probleem, maar vereist wel dat hiermee rekening gehouden wordt bij ‘afbouwen’ van de medicatie of bij veranderen van het dosisinterval.

Onder verslaving daarentegen verstaan we een combinatie van psychische afhankelijkheid en een daarmee afwijkend gedrag met een hunkering naar steeds méér van het middel, veroorzaakt door het gebruik ervan. Dit is een probleem dat bij het gebruik van opioïden als pijnstillers gelukkig niet tot nauwelijks voorkomt.

Conclusie

Opioïden vormen een belangrijk hulpmiddel bij de behandeling van pijn bij kanker. Reeds 100 jaar geleden noemde de toentertijd invloedrijke arts Sir William Osler (1849–1919) morfine ‘God’s own medicine’. Het zijn effectieve analgetica als ze tijdig worden ingezet en als er aandacht is voor alle factoren die pijn kunnen veroorzaken en voor de eventueel optredende

bijwerkingen. Het is dan ook te betreuren dat het voorschrijven ervan vaak meer bepaald wordt door de prognose van de patiënt dan door de therapeutische noodzaak.

Literatuur

- (1) Pasternak GW. Molecular biology of opioid analgesia. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29(5, Suppl.):2-9.
- (2) Hanks GW, Reid C. Contribution to variability in response tot opioids. *Support Care Cancer* 2005; 13:145-152.
- (3) Jensen TS, Gottrup H, Kasch H, Nikolajsen L, Terkelsen AJ, Witting N. Has basic research contributed to chronic pain treatment? *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:1128-1135.
- (4) Enting RH, Van der Rijt CCD, Wilms EB, Lieveise PJ, De Wit R, Sillevius Smitt PAE. Behandeling van pijn bij kanker met systemisch toegediende opioïden. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001; 145(20):950-954.
- (5) Van Loenen AC, Zuurmond WWA, Boddaert MSA, Gootjes JRG, Van Tol C, Perez RSGM. Toedienings- en omrekeningschema's opiaten. *NTPP* 2004; 23(20):23-25.
- (6) Lieveise PJ. Véél pijn, en 'morphine' helpt niet (1). *Pallium* 2003; 5(5):14-18.
- (7) Kalso E. Oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29(5 (Suppl.)):47-56.
- (8) Murray A, Hagen NA. Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29(5 (Suppl.)):57-66.
- (9) Choi YS, Billings JA. Opioid antagonists: a review of their role in palliative care, focusing on use in opioid-related constipation. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24(1):71-90.
- (10) Ahmedzai SH, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16(3):141-144.
- (11) Dalal S, Melzack R. Potentiation of opioid analgesia by psychostimulant drugs: a review. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16(4):245-253.
- (12) Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Are opioid-dependent/tolerant patients impaired in driving-related skills? A structured evidence-based review. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25(6):559-561.
- (13) Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K, Herberg KW, Kasper SM, Radbruch L. Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25(1):38-47.
- (14) Veldhuijzen J. Effects of pain and its pharmacological treatment on driving ability and cognition. Utrecht, 2005.
- (15) Van Sighem P, Vielvoye-Kerkmeier APE. Het besturen van motorrijtuigen en het gebruik van geneesmiddelen, met name opioïde analgetica. *NTPP* 2005; 24(23):19-20.
- (16) Lawlor PG. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer. A critical literature appraisal. *Cancer* 2002; 94(6):1836-1853.
- (17) Van Blanken G, Robben PBM. Delirium vaak niet herkend. *Med Contact* 2005; 60(43):1724-1727.
- (18) Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Arcuri E. Hyperalgesia: an emerging iatrogenic syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26(2):769-775.
- (19) Kjellberg F, Tramèr MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18:346-357.
- (20) Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28(5):497-504.

- (21) Sykes NP, Thorns A. The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncol* 2003; 4(May):312-318.
- (22) Richtlijn palliatieve sedatie. Utrecht: KNMG, 2005.
- (23) Vos-van de Wijngaart WF, Boogaard NJR, Goedhart C, Beckeringh FJ. De palliatieve kit: meerwaarde of ballast? *Ned Tijdschr Palliat Zorg* 2005; 6(2):30-33.
- (24) Mendell JR, Sahenk Z. Painful sensory neuropathy. *N Engl J Med* 2003; 348(13):1243-1255.
- (25) Lieveerse PJ. Gabapentine bij de behandeling van pijn bij kanker. *Ned Tijdschr Palliat Zorg* 2003; 4(2):25-28.
- (26) Lieveerse PJ. Ketamine bij de behandeling van pijn bij kanker. *Ned Tijdschr Palliat Zorg* 2003; 4(3):55-58.
- (27) Kieffer BL, Evans CJ. Opioid tolerance - in search of the holy grail. *Cell* 2002; 108:587-590.