

Pijn

Landelijke richtlijn, Versie: 2.0

Datum Goedkeuring: 02-07-2010

Methodiek: Consensus based

Verantwoording: Redactie Palliatieve
zorg: richtlijnen voor de praktijk

Inhoudsopgave

| | |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| Colofon | 1 |
| Inleiding | 2 |
| Vóórkomen | 4 |
| Ontstaanswijze | 5 |
| Oorzaken | 7 |
| Diagnostiek | 8 |
| Beleid en behandeling | 9 |
| <u>Integrale benadering</u> | 9 |
| <u>Behandeling oorzaak</u> | 11 |
| <u>Niet-medicamenteus</u> | 12 |
| <u>Warmte</u> | 13 |
| <u>Koude</u> | 13 |
| <u>Massage</u> | 13 |
| <u>Oefentherapie</u> | 14 |
| <u>TENS</u> | 14 |
| <u>Ontspanningstechnieken</u> | 14 |
| <u>Afleiding</u> | 14 |
| <u>Cognitieve gedragstherapie</u> | 15 |
| <u>Medicamenteuze symptomatische behandeling</u> | 15 |
| <u>Nociceptieve pijn</u> | 16 |
| <u>Paracetamol</u> | 16 |
| <u>NSAID's</u> | 16 |
| <u>Opioïden</u> | 17 |
| <u>Neuropatische pijn</u> | 28 |
| <u>Tricyclische antidepressiva</u> | 29 |
| <u>Anti-epileptica</u> | 29 |
| <u>Esketamine</u> | 30 |
| <u>Adjuvant</u> | 30 |
| <u>Antidepressiva</u> | 30 |
| <u>Benzodiazepinen</u> | 31 |
| <u>Corticosteroïden</u> | 31 |
| <u>Ingrepen zenuwstelsel</u> | 31 |
| Stappenplan | 34 |
| <u>Bewijsvoering</u> | 35 |
| Samenvatting | 39 |
| Referenties | 44 |
| Bijlagen | 59 |
| Disclaimer | 60 |

Colofon

De eerste versie van de richtlijn Pijn werd in 1996 geschreven als onderdeel van de richtlijnen palliatieve zorg van het Integraal Kankercentrum Midden Nederland. In 2005 werd de richtlijn herschreven door A. de Graeff, E.H. Verhagen, T.C. Besse, B.J.P. Crul en R.J.A. Krol en opgenomen in de eerste druk van het richtlijnenboek van de Vereniging van Integrale Kankercentra.

De huidige versie 2.0 werd in 2008 en 2010 geschreven door:

- A. 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

Bij de revisie van de richtlijn werden de aanbevelingen van de CBO/VIKC-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker' (verschenen in februari 2008) verwerkt.

Commentaar op deze versie werd geleverd door:

- A.M.S. van Aarnhem, huisarts
- J.M.P. van Bommel, huisarts
- J. Boots, wijkverpleegkundige oncologie
- R. van den Broek, huisarts
- R.S. van Coevorden, huisarts
- K. de Haan, arts verstandelijk gehandicapten
- G.M. Hesselmann, verpleegkundig specialist palliatieve zorg
- J. Jonker, specialist ouderengeneeskunde
- A.M. Karsch, anesthesioloog/pijnbestrijder
- M. Koelewijn, huisarts
- J.H. Koningswoud-ten Hove, verpleegkundige
- W.M. Veldhuis, huisarts
- H.P.M. Verdonk, fysiotherapeut
- K.C.P. Vissers, anesthesioloog/pijnbestrijder
- B.S. Wanrooij, huisarts
- W. te Water, klinisch geriater
- Werkgroep Kwaliteitsbevordering palliatieve zorg (Quapal), Integraal Kankercentrum Oost, Nijmegen

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 veel pragmatischere 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 extremiteit). **Centrale pijn** is neuropathische pijn die veroorzaakt wordt door beschadiging van het centrale zenuwstelsel, bijv. na een CVA of bij multipale 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 sensibilliteit. 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 medicamenten 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 borend, 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 pijn c.q. toename van pijn verstaan die optreedt bij bestaande chronische pijnklachten. Doorbraakpijn komt voor bij 50-65% van de patiënten met kanker, duurt gemiddeld 30 minuten (range 1-240 minuten) en treedt gemiddeld viermaal per dag op. Het kan invaliderend zijn en leiden tot stemmingsstoornissen en angst. De medicatie die wordt gebruikt voor de behandeling van doorbraakpijn wordt ook wel **doorbraak-** of **rescuemedicatie** genoemd.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen drie types doorbraakpijn:

- ◆ **Incidente pijn:** doorbraakpijn die uitsluitend of hoofdzakelijk optreedt bij bepaalde bewegingen of houdingen
- ◆ **End of dose pain:** doorbraakpijn die optreedt kort voor de volgende gift van het analgeticum
- ◆ **Spontane doorbraakpijn:** doorbraakpijn die optreedt zonder aanwijsbare aanleiding

- Opioïd geïnduceerde hyperalgesie.
Men spreekt van **opioïd geïnduceerde hyperalgesie** indien toediening van opioïden leidt tot hyperalgesie en toename van pijn. Dit kan zowel optreden 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.
- Ook primair somatisch bepaalde pijn wordt in hoge mate beïnvloed door psychosociale en/of levensbeschouwelijke factoren (zie Ontstaanswijze). Voor dit allesomvattende concept van pijn wordt ook de term '**total pain**' gebruikt.

Vóórkomen

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, oesofagus: 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.

Pijn treedt ook vaak op in de palliatieve fase van andere 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 cytokinen).

Pijnprikkels worden vervoerd via de zgn. C-vezels (dun, langzaam geleidend, ongemyeïniseerd) en A-deltavezels (dik, snel geleidend, gemyeïniseerd). Deze vezels komen via de achterhoorn het ruggenmerg binnen, waarna uitgebreide modulatie plaatsvindt. Uiteindelijk worden de pijnprikkels hoofdzakelijk via de tractus spinothalamicus naar de 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 met name als gevolg 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 andere receptoren (o.a. de NMDA-receptor) een belangrijke rol. Sommige middelen die werkzaam zijn tegen neuropathische pijn (bijv. esketamine) grijpen (ook) op deze receptor aan.

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 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.

De volgende factoren kunnen van invloed zijn:

- Lichamelijke klachten, zoals een aanhoudende hoest, regelmatig overgeven en langdurige hik, kunnen pijn uitlokken of reeds bestaande pijn verergeren.
- De mate waarin de patiënt weet wat de oorzaak en de betekenis van de pijn zijn 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 en daardoor meer controle te houden 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 dan wel op de wijze waarop de patiënt met pijn omgaat.
- Levensbeschouwelijke c.q. spirituele problematiek kan de pijnbeleving beïnvloeden. Te denken valt aan 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 sommige culturen wordt, in vergelijking met de westerse cultuur, pijn 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 resp. de somatische, cognitieve, affectieve, sociale, gedragsmatige, existentiële en culturele dimensies van pijn. Onderkenning van deze factoren is van belang voor een integrale c.q. multidimensionele 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 c.q. metastasen (70%)
- diagnostische procedures
- behandeling, zoals chirurgie, radiotherapie of chemotherapie (20%)
- bijkomende factoren (bijv. obstipatie, 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, extraossale infiltratie van weke delen, 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 (zie [richtlijn Amyotrofische laterale sclerose](#)).

Bij patiënten met hartfalen treden vaak pijnklachten van het houdings- en bewegingsapparaat op (zie [richtlijn Hartfalen](#)). Bij patiënten met COPD treden vaak pijnklachten op de borst op als gevolg van pneumonie met pleuraprikkeling, longembolie of ribfracturen (zie [richtlijn COPD](#)).

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:

- Geef de beschrijving van de pijn weer in de eigen woorden van de patiënt.
- 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
 - ◆ 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
 - ◆ eerdere behandelingen (inclusief zelfmedicatie) van de pijn en het effect en de bijwerkingen daarvan
 - ◆ 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 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 c.q. 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 (zie richtlijnen [Dementie](#) en [Palliatieve zorg voor mensen met een verstandelijke beperking](#)).
- 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 en aandacht van artsen en verpleegkundigen, maar ook door weerstand bij patiënten om pijn te melden. Een systematische registratie van pijn is derhalve van groot belang, zowel voor de diagnostiek als voor de evaluatie van het effect van behandeling. Naast scores voor de intensiteit van de pijn kan gebruikt gemaakt worden van een gestandaardiseerde multidimensionele pijnanamnese (zie [bijlage 1](#) en [bijlage 2](#)), met name wanneer de pijnklachten moeilijk te behandelen blijken te zijn. Het lichamelijk onderzoek (inclusief neurologisch onderzoek) geeft belangrijke aanvullende informatie. Op indicatie wordt aanvullend onderzoek verricht (bijv. echografie, CT-scan, MRI, skeletfoto's, botsintigrafie, elektromyografie).

Beleid en behandeling

Het doel van de behandeling is om pijn op een acceptabel niveau te brengen 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 <5.

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 met name 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 bij 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. Waar mogelijk dienen de naaste familieleden en/of vrienden bij de voorlichting betrokken te 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 van patiënten en hun naasten draagt bij aan het welslagen van de behandeling.

De inzet van ondersteunende zorg door verpleegkundige en paramedische disciplines vraagt eveneens gerichte aandacht.

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 van 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 de medicatie en het gebruik ervan:
 - ◆ soort medicatie en werking van de verschillende pijnstillers
 - ◆ mogelijkheden van combinatie van medicatie
 - ◆ verschillende toedieningswegen
 - ◆ 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 medicamenten 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 stabiele dosis van opioïden >2 weken.

- 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 gegeven mondelinge adviezen/afspraken.
- Ondersteun de voorlichting door gebruik te maken van foldermateriaal, o.a. de folders:
 - ◆ 'Pijnbestrijding bij kanker' van de Nederlandse Kankerbestrijding/KWF (gratis te verkrijgen via 0800 022 66 22 of te downloaden via <http://www.kwfkankerbestrijding.nl/>)
 - ◆ 'Fabels en feiten over morfine' (te downloaden op <http://www.pallialine.nl/>)

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 aangeeft de afwezigheid van pijnklachten en 10 de voortdurende aanwezigheid van ondraaglijke pijnklachten. Het is aan te bevelen om de pijnscore 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)
 - ◆ 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 calamiteiten.

Ondersteunende zorg

- Zorg voor verpleegkundige ondersteuning als dit noodzakelijk is voor niet-medicamenteuze behandeling, voor begeleiding bij toediening van medicatie en/of voor lichamelijke verzorging.
- Ga na of het inschakelen van fysiotherapeut 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 (zie [richtlijn Complementaire zorg](#)). Denk hierbij o.a. aan het toepassen van warmte, massage, luisteren naar muziek, ontspanningsoefeningen, cognitieve gedragstherapie of geestelijke ondersteuning en schakel de gewenste discipline (fysiotherapeut, 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 VPTZ (<http://www.vptz/>) kunnen een welkome aanvulling betekenen en een belangrijke bron van informatie zijn.

Continuïteit van zorg

- 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 voor iedereen in te zien is.
- Zorg voor schriftelijke verslaglegging van gemaakte afspraken over verantwoordelijkheden van betrokken zorgverleners.
- Maak concrete samenwerkingsafspraken tussen betrokken disciplines.
- Maak afspraken over wie de hoofdbehandelaar is en wie op welk moment waar verantwoordelijk

voor is. Leg dit schriftelijk vast en geef deze informatie aan patiënt, naasten en betrokken zorgverleners.

Zie voor punten van aandacht bij palliatieve zorg voor mensen met een niet-westerse achtergrond de Handreiking '[Palliatieve zorg voor mensen met een niet-westerse achtergrond](#)'.

Behandeling oorzaak

Hormonale therapie en chemotherapie

Bij patiënten met hormonaalgevoelige 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.

Radiotherapie

Indien de patiënt gelokaliseerde pijnklachten heeft door botmetastasen of andere metastasen is het geïndiceerd om radiotherapie te geven. Dit geldt met name voor bedreigde lokalisaties, zoals wervelkolom (kans op dwarslaesie) en 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 langer of korter radiotherapieschema. Naast een eenmalige dosis van 800 cGy worden ook andere schema's gebruikt, waarbij de dagdosis varieert van 300-500 cGy 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 cGy kan na de eerste bestraling zondig herhaald worden, als er gedurende een aantal weken tot maanden een palliatief effect is opgetreden. De keuze voor het bestralingsschema zal bepaald worden door de levensverwachting 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:

- multipole metastasen die ondanks adequate pijnstilling hinderlijke pijn blijven veroorzaken en door hun verspreide lokalisatie niet meer met conventionele radiotherapie zijn te behandelen
- multipole osteoblastische metastasen op het skeletscintigram
- 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 een enkele dagen aanhoudende toename van pijnklachten optreden.

Bij progressie van klachten na initiële response kan een tweede behandeling met een botzoekend radiofarmacon worden overwogen.

Vertebroplastiek

Bij een vertebroplastiek wordt polymethylmetacrylaat geïnjecteerd in een wervel bij een fractuur ten gevolge van een botmetastase of van een bothaard ten gevolge van de ziekte van Kahler. Onderzoek laat zien dat dit binnen enkele dagen leidt tot afname van pijnklachten en tot een betere mobiliteit. Een vertebroplastiek kan toegepast worden bij een wervelfractuur en heftige pijnklachten, waarbij radiotherapie onvoldoende effectief is gebleken of niet meer mogelijk is.

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 ten gevolge van een mammacarcinoom 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. Hierbij wordt gebruik gemaakt van pamidroninezuur (APD) 90 mg in 2-4 uur i.v., per 3-4 weken, zoledroninezuur 4 mg in 15 minuten i.v., 1x per 3-4 weken, ibandroninezuur 6 mg i.v. 1x per 3-4 weken of 1 dd 50 mg p.o. of clodroninezuur 1600 mg p.o. voor de nacht. Recent onderzoek geeft aan dat onderhoudsbehandeling met zoledroninezuur mogelijk effectiever is dan pamidroninezuur; de kosten van zoledroninezuur zijn echter veel hoger dan die van pamidroninezuur.

Orale behandeling met clodroninezuur wordt om praktische redenen vaak verkozen boven intraveneuze behandeling. De resorptie van clodroninezuur na orale toediening is beperkt (1-2%) en sterk wisselend. Het kan leiden tot anorexie, misselijkheid en diarree. Clodroninezuur moet ten minste 1 uur voor of 2 uur na de maaltijd worden ingenomen en niet worden gecombineerd met melk en melkproducten of met andere medicatie. Tussen de inname van clodronaat en calcium, ijzer- of magnesiumbevattende co-medicatie moet 2 uur worden aangehouden. Er is nog weinig ervaring opgedaan met behandeling met ibandroninezuur voor deze indicatie. Andere bisfosfonaten (zoals alendroninezuur of risedroninezuur) zijn niet geregistreerd voor deze indicatie.

Onderhoudsbehandeling met clodroninezuur of pamidroninezuur is niet effectief bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatacarcinoom. Behandeling met zoledroninezuur kan hierbij wel overwogen worden.

Behandeling van uitlokkende of verergerende factoren

Indien sprake is van lichamelijke klachten die pijn uitlokken of verergeren (bijv. [hoesten](#) of [de hik](#)) 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-medicamenteus

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. Instructie door professionele zorgverleners is hierbij zinvol. Sommige behandelingen kunnen uitsluitend door professionele zorgverleners worden toegepast (zie [richtlijn](#) Complementaire Zorg).

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 temperatuurszin.

Contra-indicaties: Acute ontstekingen, lymfoedeem, recente bestraling, nabijheid van fentanylpleisters.

Uitvoeringswijze: Warmte kan worden toegepast door een hotpack, een kruik of een warmwaterzak, een kersenpittenzak verwarmd in de magnetron, 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 vindt plaats door een fysiotherapeut op verzoek van de behandelend arts.

Koude

Indicatie: Koude heeft een lokaalanesthetisch 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 temperatuurszin.

Contra-indicaties: Nabijheid van fentanylpleister, lymfoedeem, verminderde doorbloeding en ziekte van Raynaud.

Uitvoeringswijze: 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 behandelend arts is aangewezen.

Uitvoeringswijze: 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 strijkingen 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 fysiotherapeut 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. Houding- en bewegingsverbetering is 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 fysiotherapeut op verzoek van de behandelend 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.

Contraindicaties: Gebieden met een ontsteking of sensibiliteitsverlies. Aanwezigheid van pacemaker.

Uitvoeringswijze: Bij TENS wordt gebruik gemaakt van een apparaat, dat door de patiënt te dragen is. Met 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 fysiotherapeut.

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 ontspanningsoefeningen kan door verpleegkundigen, fysiotherapeuten 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 ademen, 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.

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, de opvatting over de eigen rol veranderen van passief en hulpeloos naar actief en zelfredzaam, verband leggen tussen gedachten, gevoelens en gedrag en ongewenste patronen veranderen, een anticiperende houding aannemen en zelfvertrouwen vergroten door resultaten aan eigen inspanningen toe te schrijven.

Uitvoeringswijze: Deze therapieën zijn een vorm van psychotherapie waarin met name 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 c.q. 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 symptomatische behandeling

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 de medicamenten. Zo werkt paracetamol 4-8 uur, morfine slow release 12 uur, terwijl kortwerkend 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 aangehouden:
 - stap 1: Paracetamol ± NSAID
 - stap 2: Stap 1 + zwak werkend opioïd (in de oorspronkelijke WHO-pijnladder codeïne; later ook tramadol)
 - stap 3: Stap 1 + sterk werkend opioïd (bijv. morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, methadon)Stap 2 van de WHO-ladder wordt in de palliatieve fase in principe 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 opgenomen, ongeacht de pijn van het moment.
- Er dienen naast de onderhoudsbehandeling altijd snelwerkende opioïden tegen doorbraakpijn te worden voorgeschreven; deze medicatie kan zo nodig worden gebruikt.
- Bij onvoldoende effect van opioïden wordt de dosering opgehoogd (en niet het dosisinterval verminderd).

- Een combinatie van verschillende sterk werkende opioïden voor de onderhoudsbehandeling wordt niet aanbevolen.
- In het algemeen wordt afgeraden om gebruik te maken van combinatiepreparaten 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 kreatinineklaring <50 ml/min worden morfine en oxycodon niet gebruikt. Fentanyl, hydromorfon en methadon kunnen wel worden voorgeschreven.

De kreatinineklaring kan berekend worden aan de hand van het serumkreatinine, het gewicht, het geslacht en de leeftijd volgens de formule:

$$\text{factor}^* \times \frac{(140\text{-leeftijd}) \times \text{gewicht}}{\text{serumkreatinine}(\mu\text{mol/l})}$$

* factor = 1,23 voor mannen/1,04 voor vrouwen

In veel huisartsenlaboratoria kan de kreatinine-klaring direct worden aangevraagd.

Nociceptieve pijn

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

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 niet meer dan 6 g/24 uur en niet langer dan enkele dagen. Bij doseringen tot 4 g/dag treden uiterst zelden bijwerkingen (m.n. geen leverschade) op. Bij overdosering is paracetamol hepato- en nefrotoxisch. Er zijn interacties beschreven van paracetamol met bepaalde leverenzyminducerende middelen, zoals isoniazide, rifampicine, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne.

Paracetamol kan gecombineerd worden met NSAID's. De meerwaarde van de combinatie boven paracetamol of een NSAID alleen is echter niet door onderzoek bewezen.

Wanneer overgegaan wordt op opioïden kan paracetamol gecontinueerd of gestaakt worden. Het voordeel van de combinatie van paracetamol en een opioïd is de mogelijke synergie van de combinatie en het opioïdsparing effect van paracetamol. Het nadeel van de combinatie is de grotere hoeveelheid medicatie die moet worden ingenomen. Onderzoek laat tegenstrijdige resultaten zien.

Bij hoge doseringen (>200 mg morfine/dag) lijkt toevoeging van paracetamol aan opioïden geen meerwaarde te hebben. Een mogelijke strategie is om bij het starten van een opioïd in eerste instantie de paracetamol te continueren. Als de patiënt goed is ingesteld op het opioïd kan de paracetamol op proef gestaakt worden; indien de pijn dan toeneemt wordt de paracetamol hervat.

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 isovormen: COX-1 en COX-2. De klassieke (niet-selectieve) NSAID's (bijv. diclofenac, naproxen en ibuprofen) remmen zowel het COX-1 als het COX-2. Sinds enige jaren zijn er 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 additioneel pijnstillend effect meer optreedt (het zgn. 'plafond' of 'ceiling'-effect). Het heeft dan ook geen zin hoger dan aanbevolen te doseren, omdat het effect niet toeneemt, maar de bijwerkingen wel.

Er zijn geen verschillen in effectiviteit tussen de klassieke NSAID's 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 langer durende pijn.

NSAID's worden veel voorgeschreven bij pijn ten gevolge van botmetastasen, hoewel er geen bewijs bestaat dat NSAID's specifiek effectief zijn bij de behandeling van pijn door botmetastasen.

NSAID's kunnen goed met paracetamol en/of opioïden gecombineerd worden. 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

De bijwerkingen van NSAID's zijn:

- gastropathie met kans op ulcera en maagbloedingen (minder bij selectieve COX-2 remmers)
- remming van de trombocytenaggregatie (niet bij selectieve COX-2 remmers)
- nierfunctiestoornissen, met name bij een verminderd circulerend volume (zowel bij de klassieke NSAID's als bij selectieve COX-2 remmers)
- bronchospasme, met name bij preëxistente 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 zowel bij orale als bij rectale toediening op. Ook de toedieningsvorm (bijv. enteric coated) is hierop niet van invloed. Hoe hoger gedoseerd wordt, hoe groter het risico is.

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, corticosteroïden of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Indien er risicofactoren in het spel zijn kan de arts kiezen uit drie strategieën:

- toevoegen van een protonpompremmer (omeprazol of pantoprazol)
- kiezen voor een COX-2-selectief NSAID (al dan niet in combinatie met een protonpompremmer)
- toevoegen van misoprostol; misoprostol is echter minder effectief dan protonpompremmers en bij effectieve doses (800 µg/dag) treden relatief vaak bijwerkingen op

Een kreatinineklaring 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.

Opioïden

Opioïden blijven de soevereine middelen bij de behandeling van pijn van patiënten in de palliatieve fase. Zodra blijkt dat paracetamol en/of NSAID's onvoldoende werken, is het van groot belang te starten met sterkwerkende opioïden. In dat geval kunnen paracetamol en/of NSAID's gecontinueerd of gestaakt worden (zie bij Farmacologische basisprincipes).

De volgende sterkwerkende opioïden zijn beschikbaar.

Snelwerkend:

- oraal
 - ◆ morfinedrank in eenheden van 10 mg/5 ml en 30 mg/5 ml
 - ◆ morfinedrank 2 mg/ml
 - ◆ morfine 1 mg/ml FNA-drank
 - ◆ morfinetabletten 10 mg (alleen magistrale bereiding)
 - ◆ oxycodoncapsules à 5, 10 en 20 mg (niet in België verkrijgbaar)
 - ◆ oxycodondrank 10 mg/ml (niet in België verkrijgbaar)
 - ◆ hydromorfoncapsules à 1,3 en 2,6 mg
 - ◆ methadontabletten à 5 mg
 - ◆ methadon 2 mg/ml FNA-drank
- buccaal (via het wangslimvlies)
 - ◆ oraal transmucosaal fentanylcitraat (OTFC) 200, 400, 600 en 800 µg
- sublinguaal (onder de tong)
 - ◆ buprenorfine oromucosaal tablet 0,2 mg
- nasaal
 - ◆ fentanylcitraat neusspray 50, 100 of 200 µg
- rectaal
 - ◆ morfinezetpillen à 10, 20 en 50 mg
- subcutaan/intraveneus
 - ◆ morfineampullen à 1 ml (10, 15 en 20 mg/ml)
 - ◆ morfineampullen à 5 ml (20 mg/ml)
 - ◆ morfineampullen à 10 ml (10 mg/ml)
 - ◆ fentanylampullen à 2, 5 en 10 ml (0,05 mg/ml)
 - ◆ sufentanilampullen à 2 en 10 ml (5 µg/ml)
 - ◆ sufentanilampullen à 1, 5 en 20 ml (50 µg/ml)
- oxycodonampullen à 1 ml en 2 ml (10 mg/ml) (niet in België verkrijgbaar)

Langwerkend:

- oraal
 - ◆ morfine slow release tabletten of capsules à 10, 15, 30, 60, 100 en 200 mg
 - ◆ oxycodon slow release tabletten à 5, 10, 20, 40 en 80 mg
 - ◆ hydromorfon slow release capsules à 4, 8, 16 en 24 mg
- rectaal
 - ◆ morfine slow release tabletten of capsules à 10, 15, 30, 60, 100 en 200 mg
- transdermaal
 - ◆ fentanylpleister à 12, 25, 50, 75 en 100 µg/uur
 - ◆ buprenorfinepleister 35, 52,5 en 70 µg/uur

| Morfine | | Fentanyl | Oxycodon | | Hydromorfon | Tramadol | Buprenorfine |
|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|----------------|----------------|-------------------|
| oraal | s.c./i.v. | pleister | oraal | s.c./i.v. | oraal | oraal | pleister |
| mg/24 uur | mg/24 uur | µg/uur | mg/24 uur | mg/24 uur | mg/24 uur | mg/24 uur | µg/uur |
| 30 | 10 | 12 | 15 | 7.5 | 4 ² | 150 | 17,5 ³ |
| 60 | 20 | 25 | 30 | 15 | 8 | 300 | 35 |
| 120 | 40 | 50 | 60 | 30 | 16 | - ⁴ | 70 |
| 180 | 60 | 75 | 90 | 45 | 24 | - | 105 |
| 240 | 80 | 100 | 120 | 60 | 32 | - | 140 |
| 360 | 120 | 150 | 180 | 90 | 48 | - | - ⁵ |
| 480 | 160 | 200 | 240 | 120 | 64 | - | - |

Tabel 1 Omreken tabel opioïden¹

¹ Bij het overgaan van het ene opioïd naar het andere (opioïdrotatie) vanwege bijwerkingen wordt geadviseerd om 75% van de equianalgetische dosis te geven

² Deze dosering kan in de praktijk niet gegeven worden omdat de laagste dagdosering van het slow releasepreparaat 4 mg is en het middel 2x per dag moet worden gegeven

³ Hiervoor wordt de pleister van 35 µg/uur doormidden geknipt

⁴ Hogere doseringen dan 400 mg/dag worden niet geadviseerd

⁵ Hogere doseringen dan 140 µg per uur worden niet geadviseerd

Morfine

Morfine wordt meestal voorgeschreven als slow release preparaat. Het slow release principe maakt dat de morfine zeer geleidelijk vrijkomt (dit geldt zowel voor orale als voor rectale toediening). Bij een eenmaal ingestelde patiënt is dat een groot voordeel omdat het slow release preparaat 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 doorbraakmedicatie (zie verder), die vooral in de beginfase noodzakelijk kan zijn. Onderzoek heeft aangetoond dat titratie met orale toediening van een kortwerkend morfinepreparaat niet leidt tot betere pijnstilling. Indien een snel effect gewenst is, moet worden gestart met parenterale toediening van morfine (zie verder). Als geen snel effect noodzakelijk is, wordt bij een patiënt die nog geen morfine gebruikt gestart met morfine slow release 2 dd 20 mg p.o. (boven de 70 jaar 2 dd 10 mg). De standaarddosering van morfine slow release is tweemaal daags. Het effect wordt beoordeeld na 24 uur en zo nodig wordt de 24-uurs dosering verhoogd met 50-100%.

In tegenstelling tot paracetamol en NSAID's is er bij opioïden geen 'ceiling'-effect, dat wil zeggen dat er geen maximale dosis is waarboven geen additioneel analgetisch effect meer kan worden bereikt. Indien de patiënt morfine goed verdraagt, kan de dosering desnoods tot grammen per dag worden opgehoogd om het gewenste analgetische effect te bereiken.

Eventueel kan morfine slow release in tabletvorm tijdelijk als noodoplossing rectaal worden toegediend. De opname bij de rectale toedieningsweg is zeer onvolledig en wisselend, zeker indien er sprake is van obstipatie of diarree. Bij problemen met inname van slow release preparaten heeft de transdermale of parenterale toediening van opioïden sterk de voorkeur.

Morfine kan beter niet worden gegeven bij een leverinsufficiëntie of bij een kreatinineklaring <50 ml/min (voor berekening zie bij Farmacologische basisprincipes) in verband met cumulatie van morfine of actieve morfíne-metabolieten. In dat geval zijn fentanyl, hydromorphon of methadon goede alternatieven.

In de terminale fase moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van een verslechterende nierfunctie als gevolg van dehydratie. Indien er tekenen zijn van een morfíne-intoxicatie (bijv. sterk vernauwde pupillen, toenemende sufheid of onrust bij een onveranderde dosering) of van dehydratie en/of nierfunctiestoornissen, moet overwogen worden om de dosering te verminderen of te switchen naar een opioïd dat niet door de nier wordt uitgescheiden. Anderzijds kan in de terminale fase de morfínebehoefte als gevolg van progressie van de ziekte juist toenemen.

Fentanyl transdermaal

De fentanylpleister wordt in toenemende mate gebruikt. Fentanyl en morfíne zijn even effectief. In een aantal dubbelblinde, placebogecontroleerde studies gaven meer patiënten echter de voorkeur aan fentanylpleister dan aan slow release morfíne.

De keuze tussen fentanyl en morfíne is arbitrair. Bij problemen met de orale toediening van morfíne, om welke reden dan ook, bieden fentanylpleisters een goed alternatief.

Argumenten voor het gebruik van de fentanylpleister zijn:

- de toedieningsvorm
- minder vaak optreden van obstipatie (en mogelijk ook minder vaak optreden van sufheid) dan bij gebruik van morfíne
- ontbreken van de noodzaak tot dosisaanpassing bij gestoorde nierfunctie

Argumenten tegen het gebruik van de fentanylpleister zijn:

- de lange halfwaardetijd van fentanyl bij de transdermale toedieningsvorm (17 uur), waardoor snel corrigeren van een te lage of een te hoge dosering minder goed mogelijk is
- loslaten van de pleister in sommige gevallen, met name bij heftig transpireren
- hogere kosten (ongeveer twee- tot viermaal duurder)

De transdermale techniek garandeert een continue fentanylafgifte gedurende 72 uur per pleister. Het effect kan na 24 uur worden beoordeeld. De pleister moet in principe iedere drie dagen vervangen worden. Bij cachectische patiënten (waarbij de hoeveelheid subcutaan vet sterk is afgenomen) wordt het gebruik van fentanylpleisters afgeraden. Bij heftig transpireren kunnen de pleisters loslaten van de huid. Dan is extra bevestiging nodig met een semipermeabele folie. 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 koorts of (lokale) toediening van warmte wordt fentanyl mogelijk versneld opgenomen.

De bijwerkingen van fentanyl transdermaal zijn gelijk aan die van morfine. Alleen obstipatie en (mogelijk) sedatie komen wat minder vaak voor. Fentanyl kan zonder problemen bij een gestoorde nier- of leverfunctie worden toegediend.

In het volgende voorbeeld wordt aangegeven hoe te switchen van morfine slow release naar fentanylpleister (zie tabel 1):

*Voorbeeld 1: Een patiënt gebruikt 2 dd 180 mg morfine slow release p.o. en gaat over op fentanylpleister van 150 µg/uur (=equivalente dosis).
dag 1: 2 dd 180 mg morfine slow release
dag 2: start 150 µg/uur fentanylpleister én 2 dd 90 mg (1/2 van dag 1) morfine slow release
dag 3: alleen nog de fentanylpleister*

Oxycodon

Oxycodon is verkrijgbaar als kortwerkende capsule of drank en als tablet met gereguleerde afgifte. Er zijn geen verschillen in effectiviteit of bijwerkingen tussen oxycodon en morfine. Oxycodon slow release wordt net als morfine slow release tweemaal daags gedoseerd, waarbij 10 mg oxycodon equivalent is aan 20 mg morfine slow release. Bij doorbraakpijn kan gebruik worden gemaakt van kortwerkend oxycodon (niet in België verkrijgbaar).

Er zijn geen gegevens bekend over de toediening van oxycodon bij nierinsufficiëntie. Bij ernstig gestoorde leverfunctie kan het beter niet worden gegeven.

Eventueel kan oxycodon slow release tijdelijk als noodoplossing rectaal worden toegediend. De dosering moet dan met eenderde worden verminderd. De opname bij de rectale toedieningsweg is zeer onvolledig en wisselend, zeker indien er sprake is van obstipatie of diarree. Bij problemen bij de orale toediening van slow release preparaten heeft de transdermale of parenterale toediening van opioïden sterk de voorkeur.

Hydromorfon

Hydromorfon is verkrijgbaar als slow release en immediate release tablet. Het is even effectief als morfine. Hydromorfon slow release wordt net als morfine slow release tweemaal daags gedoseerd, waarbij 4 mg hydromorfon equivalent is aan 30 mg morfine.

Bij doorbraakpijn kan de patiënt kortwerkend hydromorfon gebruiken. De dosering hoeft waarschijnlijk niet te worden aangepast bij nierfunctiestoornissen, maar wel bij leverfunctiestoornissen.

Behandeling van doorbraakpijn

Bij de behandeling van doorbraakpijn kan gebruikgemaakt worden van:

- oraal toegediende snelwerkende ('immediate release') opioïden:
 - ◆ morfine: drank (Oramorph® of morfinedrank FNA), tabletten (magistrale bereiding) of als een bolustoediening bij een continu (subcutaan of intraveneus) infuus
 - ◆ oxycodon: capsules of drank (Oxynorm®)
 - ◆ hydromorfon: capsules (Palladon-IR®)

De werking van de kortwerkende preparaten begint na 20-30 minuten, is maximaal na 60-90 minuten en houdt ca. 4 uur aan. Meestal wordt gebruikgemaakt van hetzelfde opioïd als voor de onderhoudsbehandeling wordt gebruikt.

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

De dosering van doorbraakmedicatie bij orale medicatie bedraagt 10-15% van de 24-uurs dosering van het langwerkende opioïd van de patiënt en kan zo nodig herhaald worden.

Voorbeeld 2: Een patiënt gebruikt 600 mg slow release morfine per 24 uur. Bij doorbraakpijn wordt dan 90 mg aan kortwerkende morfinedrank toegediend en zo nodig herhaald.

Als een patiënt meer dan driemaal per 24 uur doorbraakmedicatie nodig heeft, wordt de 24-uurs dosering (exclusief de extra giften) met 50% verhoogd. Dit geldt niet als de doorbraakpijn zuiver situatief gebonden is (dus bij incidentie pijn, bijv. alleen bij verzorgen van de patiënt of bij bepaalde

activiteiten van de patiënt). In dat geval kan de doorbraakmedicatie 30-60 minuten tevoren worden gegeven.

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

- Snelwerkend fentanyl:
 - ◆ buccaal (via het wangslimvlies) toediend oraal transmucosaal fentanylcitraat (OTFC, Actiq®)
 - ◆ intranasaal toegediend fentanylcitraat (Instanyl®)
 - ◆ 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

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 vaste dosering (400 µg (200 µg bij een zeer lage dosering van het opioïd (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 opgehoogd.

De buccale toediening geeft soms praktische problemen, vooral bij patiënten met een droge mond en/of stomatitis. Onderzoek suggereert dat buccaal en intranasaal toegediend fentanylcitraat sneller effectief is bij de behandeling van doorbraakpijn dan andere kortwerkende opioïden. Er kan overwogen worden om deze preparaten tegen doorbraakpijn te geven bij onderhoudsbehandeling met alle opioïden. De ervaring met deze toedieningsvormen is echter nog beperkt en de kosten zijn aanzienlijk hoger. 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.

Een duidelijke keuze kan op basis van de literatuur (nog) niet worden gemaakt.

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.

Methadon

Methadon is een alternatief indien morfine en fentanyl niet goed werkzaam zijn of onacceptabele bijwerkingen vertonen.

Methadon moet vanwege het risico op cumulatie als gevolg van de lange en individueel wisselende halfwaardetijd alleen worden voorgeschreven door of in overleg met artsen die ervaring hebben met dit middel.

Methadon wordt zowel oraal als rectaal uitstekend opgenomen en het heeft geen actieve metabolieten, die zouden kunnen stapelen bij een nierfunctiestoornis.

Methadon is behalve 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.

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 totdat de spiegels in het vetweefsel even hoog zijn als in plasma. Na ca. een week kan volstaan worden met een toedieningsfrequentie van een- tot tweemaal daags. Indien hiermee geen rekening wordt gehouden, kan stapeling optreden met o.a. als gevolg sufheid en verwardheid.

Indien een patiënt in het verleden slechte ervaringen heeft opgedaan met morfine of fentanyl, kan dat een reden zijn om bij het opnieuw starten van opioïden te kiezen voor methadon. De bijwerkingen van methadon verschillen niet principieel van de bijwerkingen van morfine. Het kan bij nierfunctiestoornissen in een ongewijzigde dosering worden toegediend.

Startschema methadon bij een patiënt die niet eerder opioïden heeft gebruikt:

Voorbeeld 3: Er wordt 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 opgehoogd.

Methadon wordt 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/rectaal delen door 4
- 90 - 300 mg morfine dd oraal/rectaal delen door 6
- >300 mg morfine dd oraal/rectaal delen door 8

Tramadol

Tramadol is zowel een zwak werkend opioïd als een analgeticum en werkt via remming van de neuronale opname van norepinefrine en serotonine. Het komt in de analgetische ladder, die in deze richtlijn gebruikt wordt bij de behandeling van nociceptieve pijn bij patiënten met kanker, niet voor. De meerwaarde van deze tussenstap tussen paracetamol en sterk werkende opioïden is niet bewezen. Tramadol lijkt effectief bij neuropathische pijn. Mogelijk speelt daarbij de invloed van tramadol op de neurotransmitters noradrenaline en serotonine een rol.

Tramadol 50 mg p.o. is equivalent aan 10 mg morfine p.o.

Toedieningsvormen:

- snelwerkend: capsules (50 mg), tabletten (50 en 100 mg), bruistabletten (50 mg), smelttabletten (50 mg), druppels (100 mg/ml) en zetpillen (100 mg)
- langwerkend
 - ◆ toediening tweemaal daags: tabletten met gereguleerde afgifte (150 en 200 mg) en capsules met gereguleerde (50, 100, 150 en 200 mg)
 - ◆ toediening eenmaal daags ('Once-Daily'): tabletten (200 mg en 300 mg)

Buprenorfine

Buprenorfine is beschikbaar voor transdermale en sublinguale toediening. Er is nog weinig ervaring met buprenorfine bij de behandeling van pijn in de palliatieve fase en er zijn (nog) geen vergelijkende studies met andere opioïden. Buprenorfine is een alternatief voor patiënten die geen orale opioïden kunnen of willen gebruiken en waarbij fentanyl onvoldoende effect heeft en/of gepaard gaat met hinderlijke bijwerkingen (zie ook Opioïdrotatie).

Ten aanzien van de pijn bestaat er bij buprenorfine, net als bij andere opioïden, geen maximale dosering c.q. 'ceiling'-effect. Ten aanzien van het optreden van ademdepressie is er bij buprenorfine wel een 'ceiling effect', dat wil zeggen dat boven een bepaalde dosering het risico op een ademdepressie niet toeneemt. Overigens is dit bij de behandeling van patiënten met kanker weinig relevant.

Buprenorfine 35 µg/uur is equivalent aan 60 mg morfine/24 uur p.o.

Toedieningsvorm: Pleisters 35, 52,5 en 70 µg/uur. De pleister van 35 µg/uur kan doormidden worden geknipt en geeft dan 17,5 µg/uur buprenorfine af.

Bij doorbraakpijn kan buprenorfine als tablet van 0,2 mg sublinguaal worden gegeven.

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 bij patiënten die ofwel te veel pijn houden ondanks adequate dosering dan wel te veel bijwerkingen van een opioïd ervaren.

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 de equi-analgetische dosis worden gegeven.

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

Opioïdgeïnduceerde hyperalgesie

Indien sprake is van snelle progressie van pijnklachten en zeker als (meestal bij hoge doseringen of snelle dosisverhogingen) ook allodynie en/of myoclonieën optreden, moet de mogelijkheid van opioïdgeïnduceerde hyperalgesie worden overwogen. In dat geval moet 25% dosisverlaging, opioïdrotatie of behandeling met NMDA-antagonisten (bijv. ketamine) worden toegepast.

Stoppen of dosisverlaging van opioïden

Stoppen of dosisverlaging van opioïden is soms geïndiceerd in verband met bijwerkingen of omdat pijn op een andere wijze behandeld is (zenuwblokkade, radiotherapie).

Ook kan het voorkomen dat een patiënt in de terminale fase minder opioïden nodig heeft. Verslechtering van de nierfunctie kan hierbij een rol spelen. Als dit niet opgemerkt wordt, kan het zijn dat er langzaam

maar zeker een opioïdintoxicatie optreedt. Dit geeft met name verwardheid en onrust, uitmondend in een delier (zie [richtlijn Delier](#)). De omgeving kan deze onrust foutief als pijn interpreteren, met als gevolg een verzoek tot hoger doseren van opioïden, terwijl de dosering juist verminderd zou moeten worden. Anderzijds kan de opioïdbehoefte in de terminale fase echter ook toenemen door progressie van het ziektebeeld.

Een veilig afbouwschema is: om de dag halveren van de dosering.

Misverstanden en weerstanden ten aanzien van 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. Met name 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 nogal eens bevreesd dat morfine uiteindelijk niet meer zal helpen. Het optreden van gewenning bij opioïdgebruik bij patiënten met kanker en pijn is nooit aangetoond. Hoewel opioïden soms in zeer hoge doseringen moeten worden toegediend, is het ophogen van de dosering bijna altijd noodzakelijk wegens tumorprogressie en niet vanwege gewenning.

Onder **verslaving** wordt verstaan psychische afhankelijkheid (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 uitsluipen.

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 (m.n. 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

Gebruik van opioïden voor sedatie en/of bespoediging van het levenseinde

Opioïden in opklimmende doseringen worden nogal eens ingezet met het impliciete of expliciete doel om sedatie en/of bespoediging van het levenseinde te bewerkstelligen. Dit beleid moet om meerdere redenen als een kunstfout worden benoemd:

- Opioïden zijn geen sedativa; zeker bij patiënten die al langer opioïden gebruiken kan het sedatieve effect geheel ontbreken.
- Er zijn geen aanwijzingen dat behandeling met opioïden in op geleide van de pijn getitreerde doseringen leidt tot levensverkorting.
- Indien levensverkorting het doel is van de behandeling, moet een euthanasieprocedure in gang gezet worden en gebruikt gemaakt worden van euthanatica.
- (Te) hoge doseringen opioïden kunnen leiden tot (verergering van) een terminaal delier.

Indien sedatie wordt nagestreefd, moet palliatieve sedatie met midazolam worden ingezet (zie [richtlijn Palliatieve sedatie](#)). Indien het doel is om het leven te verkorten, moet euthanasie worden overwogen (zie [richtlijn Euthanasie](#)). 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.

Bijwerkingen van opioïden

Helaas hebben opioïden een aantal belangrijke bijwerkingen. Daarom is voorlichting over intensiteit en duur van deze bijwerkingen van groot belang. Indien de bijwerkingen niet op eenvoudige wijze te behandelen zijn, moet dosisverlaging, opioïdrotatie of verandering van toedieningsweg worden overwogen. De volgende bijwerkingen kunnen optreden:

- Obstipatie treedt op bij 40-70% van de patiënten. Laxeer daarom op het moment dat de patiënt met opioïden begint. Zowel in de darmwand als in het ruggenmerg zijn morfinereceptoren aanwezig, waardoor bij toediening van opioïden de peristaltiek vermindert en de intestinale secretie afneemt met als gevolg obstipatie. Dit effect is sterker bij oraal toegediende morfine dan bij parenterale toediening. Tolerantie hiervoor ontstaat langzaam, zodat laxeren nodig blijft. Simpel gesteld: opioïden stoppen pijn én darmen.

Zodra een patiënt opioïden gebruikt, is laxeren dus obligaats. Fentanyl leidt minder vaak tot obstipatie. Toch moet, net als bij morfine, ook bij toediening van fentanyl standaard een laxans worden voorgeschreven. Daarbij is het beter wat te hoog te doseren dan achter de feiten aan te lopen. Diarree laat zich makkelijk herstellen door de laxantia 24 uur te stoppen en daarna lager te doseren, tenzij de diarree juist een teken is van obstipatie (overlooptdiarree). Een eenmaal vastgelopen obstipatie moet echter behandeld worden met een 'hoog' klysma, hetgeen extra belastend is voor de patiënt.

De volgende laxantia kunnen worden toegepast (zie [richtlijn](#) Obstipatie):

- ◆ macrogol/elektrolyten 1-2 sachets per dag, in water opgelost (voordelen: vloeibare toedieningsvorm; effectiever dan lactulose bij 'benigne' obstipatie; nadeel: hoge kosten)
- ◆ MgO 3-4 dd 500 tot 1000 mg of MgOH 3-4 dd 722-1448 mg (voordeel: lage kosten; nadeel: grote tabletten). NB Voor de laxerende werking hoeven de tabletten niet gekauwd te worden
- ◆ lactulose 1-2 dd 15-30 ml stroop of 12-24 g granulaat (voordelen: vloeibare toedieningsvorm, goedkoop; nadelen: vieze smaak, flatulentie)
- ◆ lactitol 1-2 dd 20-30 ml of 10-20 g granulaat (minder vieze smaak dan lactulose)

Bij onvoldoende effect wordt één van bovengenoemde middelen gecombineerd met een peristaltiekbevorderend middel, bijv. bisacodyl 10-20 mg p.o. a.n. of sennosiden A+B 1 dd 10-20 ml.

Belangrijk is daarnaast om te zorgen voor voldoende inname van vocht.

Zwelmiddelen, zoals psylliumzaad, zijn bij onvoldoende vochtinname gecontraïndiceerd, omdat juist een viskeuze massa ontstaat die een dreigende ileus manifest kan maken.

Als de ampulla recti gevuld is met harde feces wordt een klysma voorgeschreven (fosfaatklysma, evt. dioctylklysma gevolgd door een fosfaatklysma). Er kan in deze situatie ook gekozen worden voor een hoge dosis (6-8 sachets) macrogol/elektrolyten.

Bij persisterende obstipatie ondanks adequate behandeling met laxantia moet opioïdrotatie worden overwogen.

In 2008 is methylnaltrexon (een perifere opioïdantagonist, die subcutaan wordt toegediend) geregistreerd voor de behandeling van door opioïden geïnduceerde obstipatie. 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 de dag kan worden toegepast als de hierboven genoemde preventie met orale laxantia onvoldoende effect sorteert. 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.

- Misselijkheid treedt op bij 21-32% van de patiënten en braken bij 10-15%, met name 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. Misselijkheid en braken zijn meestal het gevolg van een gastroparese of van een centrale werking op het braakcentrum in het verlengde merg. Deze klachten zijn goed te bestrijden met metoclopramide.

Doseringen: metoclopramide 3-4 dd 10-20 mg p.o. of 3-4 dd 20-40 mg als supp.

Alternatieven: domperidon 3-4 dd 10-20 mg p.o. of 3-4 dd 60-120 mg supp. (m.n. bij centrale bijwerkingen van metoclopramide) of haloperidol 2 dd 1-2 mg p.o. (m.n. als er tevens sprake is van verwardheid).

De combinatie van morfine en serotonineantagonisten (ondansetron, granisetron of tropisetron) geeft een sterke toename van obstipatie en is daarom alleen voor kortdurend gebruik aan te raden. Mochten misselijkheid of braken aanhouden, dan valt opioïdrotatie of een andere toedieningsweg dan oraal te overwegen. Zo geeft subcutane toediening (zie later) minder misselijkheid en obstipatie.

- Suffheid treedt bij 14-29% van de patiënten op, vooral in het begin van de behandeling en na dosisverhoging en verdwijnt als regel weer na een aantal dagen. Fentanyl geeft mogelijk minder sufheid dan morfine. Het sederend effect van opioïden wordt versterkt door gelijktijdig gebruik van alcohol, benzodiazepinen en andere centraal dempende medicamenten. Indien er sprake is van persisterende sufheid die als onaangenaam ervaren wordt, moet in ieder geval sederende medicatie (m.n. benzodiazepinen) gestaakt worden en kan dosisverlaging (indien mogelijk), opioïdrotatie of behandeling met methylfenidaat 2-3dd 5-10 mg (laatste gift niet later dan 16 uur) overwogen worden.
- Klachten over een droge mond komen voor bij 13-25% van de patiënten (voor behandeling zie [richtlijn](#) Klachten van de mond).

- 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 c.q. geobserveerd worden.
- 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 (zie [richtlijn](#) Jeuk). Bij jeuk na orale toediening kan ook opioïdrotatie worden overwogen.
- Cognitieve functiestoornissen, hallucinaties en verwardheid kunnen vooral bij oudere patiënten optreden en zijn vaak een uiting van een (beginnend) delier. In dat geval wordt 2-3 dd 1 mg haloperidol p.o. bijgegeven (zie [richtlijn](#) Delier). Deze dosering kan na een aantal dagen verlaagd worden. Indien dit delier verward wordt met pijn zal de dosering morfine nog verder verhoogd worden, met het gevolg dat het delier nog verder toeneemt. Bij een normale nierfunctie zal morfine niet snel een delier veroorzaken. Bij afgenomen nierfunctie (bijv. bij uitdroging) zullen de wateroplosbare en via de nieren uitgescheiden morfinemetabolieten echter snel cumuleren, 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. Andere precipiterende factoren voor een delier (bijv. koorts, urineretentie) moeten onderkend en zo mogelijk behandeld worden. Indien de verwardheid dan toch voortduurt, ondanks behandeling hiervan met haloperidol, kan overwogen worden over te stappen op een ander opioïd, zoals oxycodon, fentanyl of methadon.
- Myoclonieën en epileptische insulten komen bij hoge doseringen opioïden (m.n. bij morfine) een enkele keer voor. Deze zijn helaas uiterst moeilijk te couperen. Indien myoclonieën optreden, kan dosisvermindering of opioïdrotatie worden overwogen. Symptomatische behandeling met clonazepam 0,5-1 mg a.n. of 2-3 dd 0,5 mg kan overwogen worden, met bij onvoldoende effect baclofen 3 dd 5-25 mg, gabapentine 3 dd 100-1200 mg en nifedipine 3 dd 10 mg als alternatieven.
- Ademdepressie 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. Indien een ademdepressie optreedt, wordt naloxon 0,4 mg (= 1 ml) langzaam i.v. toegediend; bij onvoldoende effect kan dit na 2-3 minuten herhaald worden. Er moet rekening gehouden worden met de korte halfwaardetijd van naloxon.

Er zijn sterke aanwijzingen dat toediening van opioïden in de terminale fase, mits de dosering getitreerd is op geleide van de pijnklachten, het leven niet bekorten.

Opioïden en rijvaardigheid

Sinds 2008 geldt de wettelijke regeling dat patiënten, die langer dan twee weken een stabiele dosis van opioïden gebruiken, een motorvoertuig mogen besturen.

Lokale toediening van opioïden

Opioïden (m.n. morfine, maar ook oxycodon en methadon) kunnen ook lokaal op de huid (bij decubitus of oncologische ulcera, zie [richtlijn](#) Oncologische ulcera) of in de mond (bij orale mucositis) worden toegediend, meestal resp. gel of als mondspoeling.

Receptuur voor morfinegel:

| | |
|------------------------------------------------|----------|
| Morfine HCl 3-water | 6,25 g |
| Poloxameer 407 | 275 g |
| Glycerol | 250 g |
| Carboxymethylcellulose hoog- of middel viskeus | 940 mg |
| Water voor injecties | 1,25 kg |
| Tube aluminium FNA 50 g | 50 stuks |

Dosering: 2 ml/25 cm² 0,5 % morfinegelei, 2-3 maal daags appliceren. Voor meer informatie over de bereiding kan contact worden opgenomen met de ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog van het lokale ziekenhuis.

Parenterale toediening van opioïden

Morfine, fentanyl, oxycodon en methadon kunnen parenteraal (subcutaan of intraveneus) worden toegediend. Er is geen verschil tussen subcutane en intraveneuze dosering. Voor parenterale toediening

wordt meestal morfine gebruikt. Methadon voor parenterale toediening moet speciaal worden bereid en is nauwelijks verkrijgbaar.

Subcutane of intraveneuze toediening van opioïden is niet effectiever dan orale toediening, maar heeft wel een sneller effect. Parenterale toediening is derhalve met name geschikt om een uit de hand gelopen situatie snel te corrigeren en de opioïdbehoefte van een patiënt te bepalen. Daarna kan beoordeeld worden welke wijze van toediening van opioïden gebruikt zal worden bij de verdere behandeling van de patiënt. Verder wordt parenterale toediening toegepast:

- als orale toediening niet mogelijk is en transdermale toediening van fentanyl niet mogelijk of ongewenst is
- bij het optreden van moeilijk behandelbare bijwerkingen, zoals misselijkheid of obstipatie; 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 morfine bij intraveneuze toediening, gevolgd door continue toediening van 0,5 mg morfine per uur. Bij doorbraakpijn wordt een bolus van 10-15% van de dagdosering gegeven.

Het effect wordt bij voorkeur na 4 uur beoordeeld; de dosering kan dan met stappen van 50% worden verhoogd of verlaagd tot de juiste dosering is gevonden. Indien de onderhoudsdosering wordt verhoogd wegens onvoldoende effect, wordt sterk aanbevolen om tevens een bolus te geven. Indien (vanwege logistieke redenen) het effect pas na 24 uur kan worden beoordeeld, kan de dosering worden opgehoogd aan de hand van het aantal gegeven bolussen.

Indien wordt overgegaan van orale of transdermale toediening op parenterale toediening van hetzelfde opioïd worden de volgende conversiefactoren toegepast (zie tabel 1):

- morfine: een derde van orale dosis morfine
- fentanyl: zelfde dosis als bij transdermale toediening van fentanyl
- oxycodon: de helft van orale dosis

Indien wordt overgegaan van een ander (oraal of transdermaal toegediend) opioïd op parenterale toediening van morfine wordt eerst omgerekend naar de equi-analgetische dosering van morfine oraal. Vervolgens wordt een derde van deze dosis subcutaan of intraveneus gegeven. Indien de overstap naar continue subcutane toediening wordt gemaakt omdat pijnstilling ontoereikend was, valt na het omrekenen te overwegen de dosis direct met 50 % per 24 uur te verhogen.

Bij het omzetten van langwerkende preparaten, zoals morfine slow release of de fentanylpleister, naar continue intraveneuze of subcutane infusie treedt een uitloopeffect op van deze langwerkende preparaten. Dit uitloopeffect wordt grotendeels gecompenseerd door het inloopeffect van de continue subcutane toediening.

Obstipatie, misselijkheid, braken en andere bijwerkingen van morfine treden bij parenterale toediening minder frequent op dan bij orale toediening.

Bij intraveneuze toediening moet een volume van minstens 0,5 ml per uur worden toegediend om de naald open te houden.

De continue intraveneuze toediening van opioïden is in de thuissituatie minder geschikt, omdat het in deze situatie vanwege technische of logistieke redenen soms niet eenvoudig is een intraveneuze toedieningsweg te handhaven. Bij patiënten met een intraveneus Volledig Implanteerbaar Toedieningssysteem (VIT) of een PICC-lijn (centrale lijn, die via de elleboogsvene wordt ingebracht), die bijvoorbeeld eerder ingebracht zijn voor toediening van cytostatica, is de continue intraveneuze toediening van opioïden echter ook in de thuissituatie een zeer geschikte methode van pijnbehandeling. Voorwaarde hiervoor is wel dat er sprake is van voldoende expertise bij de betrokken zorgverlener(s); in veel gevallen zal hierbij een team van de technische thuiszorg worden ingeschakeld.

Subcutane toediening van opioïden verdient in de thuissituatie de voorkeur, zeker wanneer een intraveneuze toedieningsweg niet reeds beschikbaar is. Subcutane toediening kan eenmalig, intermitterend of continu (meestal m.b.v. een draagbare pomp) worden toegepast. Met continue subcutane infusie worden vergelijkbare bloedspiegels van opioïden bereikt als bij intraveneuze toediening. Er zijn geen verschillen in dosering tussen subcutane en intraveneuze toediening.

Een subcutane canule 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 (24-26 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 naaldje 7 dagen en soms langer in situ kan blijven, mede afhankelijk van de toegediende medicatie.

Subcutane infusie 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 resorptie van het toegediende medicament niet zeker meer. Er zijn echter patiënten bij wie de toediening, ook als het volume hoger is, geen problemen geeft. Dit is mede afhankelijk van de hoeveelheid subcutaan vet.

In het algemeen wordt de subcutane canule iedere week 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.

Intramusculaire toediening van analgetica moet als obsoleet worden beschouwd.

Draagbaar pompje

Een draagbaar pompje kan zowel bij de intraveneuze als bij de subcutane toedieningsweg gebruikt worden. Een voordeel van het gebruik van een zgn. PCA (Patient Controlled Analgesia)-pomp is dat de patiënt of diens naaste de mogelijkheid heeft naar behoefte een bolus voor doorbraakpijn toe te dienen. Dit komt de symptoombestrijding ten goede en maakt de patiënt minder afhankelijk van zorgverleners. Angst voor overdosering is bij deze categorie patiënten meestal misplaatst. Bovendien wordt de pomp meestal zo ingesteld dat er niet vaker dan eenmaal per uur een bolus kan worden gegeven. De pomp registreert zowel het aantal feitelijk gegeven bolussen als de pogingen daartoe.

Overdosering als gevolg van te frequente toediening van extra doses door de naasten wordt soms wel gezien bij onrustige patiënten met een verlaagd bewustzijn, waarbij communicatie niet goed meer mogelijk is. Dit kan leiden tot ernstige delirante beelden.

Het combineren van medicamenten in één spuit, zakje of cassette is eigenlijk alleen wenselijk in een stabiele situatie, omdat bij verhogen van de pompsnelheid of bij het toedienen van bolussen alle gecombineerde medicamenten hoger gedoseerd resp. extra toegediend worden. Dit is in de meeste gevallen niet wenselijk.

Veel beter is het om bij combinaties bijvoorbeeld twee pompen te gebruiken. Bij elke combinatie moet gelet worden op eventueel uitvlokken. Een ander bezwaar van combinaties ligt in de bereiding. In sommige farmaceutische handboeken worden combinaties van morfine met andere middelen zoals haloperidol, midazolam, levomepromazine, scopolaminebutyl, octreotide of ondansetron afgeraden. De praktijk is echter anders. Internationaal is er in de palliatieve setting veel ervaring met de genoemde combinaties. Dexamethason neemt een uitzonderingspositie in. In een aantal publicaties wordt vermeld dat combineren met morfine wel kan, in andere publicaties juist niet. Voor informatie kan www.pallcare.info geraadpleegd worden.

Perispinale toediening van opioïden

Bij de perispinale toediening van opioïden wordt meestal gebruik gemaakt van morfine. Combinatie met het lokaalanestheticum bupivacaïne wordt vaak toegepast, wanneer de analgetische werking van de perispinaal toegediende opioïden onvoldoende is. Soms wordt ook gebruik gemaakt van andere middelen (m.n. clonidine).

De werking van perispinaal toegediende opioïde analgetica berust op de binding van deze stoffen aan de zich in de achterhoorn van het ruggenmerg bevindende opioïdreceptoren. Ten gevolge van de korte

afstand tussen toedieningsplaats en werkingsplaats treedt een zeer sterk analgetisch effect op met minder kans op bijwerkingen.

Men kan kiezen tussen soms epidurale en intrathecale toediening van opioïde analgetica.

Bij **epidurale toediening** is de katheter gelegen buiten de dura mater (het buitenste ruggenmergvlies). Het analgetisch effect is segmentaal. Deze toedieningsweg heeft als voordeel dat er geen liquorlekkage met als gevolg ernstige hoofdpijnklachten kan ontstaan. Nadeel is dat er zich na enige weken een kapsel rond de katheter kan vormen, waardoor de effectiviteit van de toegediende opioïden afneemt en toediening soms onmogelijk wordt en er meer kans bestaat op systemische bijwerkingen.

Bij **intrathecale toediening** ligt de katheter aan de binnenzijde van de dura mater, in de liquor cerebrospinalis. Intrathecale toediening van opioïden heeft als voordeel dat deze langdurig toegepast kan worden zonder kans op kapselvorming rond de katheter. Nadeel is dat er soms liquorlekkage ontstaat. De liquorlekkage is overigens meestal adequaat te behandelen door het aanbrengen van een zgn. epidurale bloodpatch.

Bij beide toedieningswegen is er een (geringe) kans op het optreden van een meningitis.

Indicaties tot het perispinaal toedienen van opioïde analgetica zijn:

- onvoldoende effect van oraal, transdermaal, subcutaan of intraveneus toegediende opioïde analgetica, terwijl geen andere pijnbehandelingsmethode toepasbaar is en er geen sprake is van gegeneraliseerde pijnklachten
- ernstige bijwerkingen van oraal toegediende opioïde analgetica zoals misselijkheid, obstipatie of sufheid, die niet op andere wijze te behandelen zijn

Contra-indicaties zijn:

- infectie
- hoge druk in het centraal zenuwstelsel
- stollingsstoornissen
- wervelmetastasen met epidurale uitbreiding
- uitgebreide infecties in de buurt van de insteekopening

Als te verwachten is dat de perispinale toediening van opioïden langer dan enkele weken noodzakelijk is, verdient het de voorkeur te kiezen voor intrathecale toediening met een Volledig Implanterbaar Toedieningssysteem (VIT). Dit vermindert de kans op dislocatie van de katheter en infectie. Toediening van opioïden perispinaal vindt in het algemeen plaats door middel van een draagbare infusiepomp met een reservoir.

Instelling van de begindosering bij het plaatsen van de katheter vindt als regel klinisch plaats.

De uitredeplaats van de katheter of de insteekplaats van de naald in de poort wordt wekelijks geïnspecteerd in verband met het eventueel optreden van infecties.

Perispinale toediening van opioïden kan gepaard gaan met verschillende bijwerkingen (m.n. blaasretentie, sedatie, dysforie en misselijkheid en braken), maar de kans op deze bijwerkingen (met uitzondering van blaasretentie, die vaker voorkomt bij perispinale toediening) is kleiner dan bij orale, subcutane of intraveneuze toediening. De kans op het optreden van jeuk en myoclonieën is echter groter; deze worden het vaakst gezien bij toediening van morfine. Opioid induced hyperalgesia wordt vaker gezien bij intrathecale of epidurale dan bij orale toediening van opioïden.

Perispinale toediening van opioïden vindt (ook in de thuisituatie) plaats onder begeleiding en verantwoordelijkheid van de anesthesioloog-pijnbestrijder en technische thuiszorgteams. Hiervoor is een continue bereikbaarheid een vereiste. Huisarts en thuiszorgverpleegkundige zijn in het algemeen niet direct betrokken, maar moeten wel op de hoogte zijn.

Neuropathische pijn

De behandeling van neuropathische pijn is minder gestandaardiseerd dan die van nociceptieve pijn. In de meeste gevallen is overleg met een specialist (anesthesioloog/pijnspecialist, palliatief consulent of neuroloog) aangewezen.

Vaak wordt eerst behandeling met opioïden geprobeerd, met name als er sprake is van gemengde nociceptieve en neuropathische pijn. Hierbij kunnen dezelfde opioïden gebruikt worden als bij de behandeling van nociceptieve pijn. Daarnaast kan ook behandeling met tramadol worden overwogen. Op theoretische gronden zou methadon de voorkeur kunnen krijgen op grond van het feit dat methadon ook een blokkade geeft van de NMDA-receptor, die bij neuropathische pijn een belangrijke rol speelt; er is

echter geen onderzoek dat deze veronderstelling ondersteunt. Mogelijk heeft tramadol meerwaarde boven andere opioïden op grond van invloed op de adrenerge en serotonerge neurotransmissie; ook dit is niet door onderzoek bewezen.

In veel gevallen hebben opioïden echter onvoldoende effect. Bij de specifieke medicamenteuze behandeling van neuropathische pijnklachten wordt een scala aan medicamenten gebruikt, waaronder antidepressiva, anti-epileptica en esketamine. Het bespreken van de overige middelen valt buiten het bestek van deze richtlijn.

Tricyclische antidepressiva

Het effect van tricyclische antidepressiva is vrijwel uitsluitend aangetoond bij 'benigne' neuropathische pijn (m.n. diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie).

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, de pijnstilling al binnen een week optreedt, pijn vermindert ook al blijft een eventuele depressie onverminderd voortbestaan en ten slotte omdat pijnstilling ook optreedt 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. Contraïndicaties zijn cardiale aandoeningen, oogkamerhoekglaucoom, urineretentie en cognitieve functiestoornissen.

Tricyclische antidepressiva zijn effectiever dan anti-epileptica bij de behandeling van neuropathische pijn, maar hebben ook meer bijwerkingen, met name op oudere leeftijd.

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.

Anti-epileptica

Het werkingsmechanisme van anti-epileptica (o.a. gabapentine, pregabaline, carbamazepine) berust op verandering van de doorlaatbaarheid van elektrolytkanalen in het centrale zenuwstelsel. Ook voor deze middelen geldt dat de werkzaamheid hoofdzakelijk is aangetoond bij 'benigne' neuropathische pijn.

Anti-epileptica kunnen in combinatie met opioïden worden gegeven. Onderzoek met gabapentine laat zien dat de combinatie effectiever is dan morfine of gabapentine alleen.

Met name gabapentine en pregabaline kunnen als monotherapie gegeven worden of tweede stap na amitriptyline gebruikt worden. Het wordt meestal toegevoegd aan de behandeling met een tricyclisch antidepressivum, tenzij dit middel gepaard gaat met ernstige bijwerkingen (met name sufheid). In dat geval worden gabapentine of pregabaline als monotherapie gegeven.

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 2 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.

Eventueel kan behandeling met andere anti-epileptica (m.n. carbamazepine) worden toegepast. De kans op bijwerkingen is hierbij echter groter dan bij gabapentine of pregabaline. Deze middelen dienen te worden voorgeschreven door of in overleg met artsen die ervaring hebben met de behandeling van 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 zuiver

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.

Esketamine

Bij neuropathische pijn die niet anders behandelbaar is, kan esketamine overwogen worden. Dit middel moet alleen voorgeschreven worden door of in overleg met artsen die ervaring hebben met dit middel. Esketamine is de actieve stereo-isomeer van ketamine. Esketamine 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 met name gezien indien een neuropathische component in de pijn aanwezig is. Esketamine kan oraal of via continue subcutane (irritatie op de injectieplaats mogelijk) of intraveneuze weg toegediend worden. 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 haloperidol worden overwogen. Indien de patiënt opioïden gebruikte, kan als regel de opioïddosering gehalveerd worden, nadat de esketamine is opgebouwd en blijkt te werken. Contra-indicaties voor esketamine zijn: acute psychose, verhoogde hersendruk, recent myocardinfarct. Esketamine kan gecombineerd worden met morfine en met haloperidol in dezelfde cassette. Esketamine wordt meestal subcutaan of intraveneus toegediend, maar kan ook oraal worden toegediend.

Dosering van esketamine:

- oraal: esketaminedrank (5 mg/ml, met toevoeging van sinaasappelschillessence als smaakcorrigenans); dagdosering 0,4-1,5 mg/kg in drie giften. De houdbaarheid van de drank is beperkt. NB Omdat het middel niet in het Geneesmiddelen Vergoeding Systeem (GVS) voor pijn geregistreerd staat moet overlegd worden met de zorgverzekeraar van de patiënt over de vergoeding
- subcutaan/intraveneus: 0,5-1,5 µg/kg/min

Adjuvant

Onder adjuvante middelen worden medicamenten verstaan die primair een ander indicatiegebied hebben dan pijn, maar onder bepaalde omstandigheden analgetisch werken.

Antidepressiva

Bij patiënten met kanker is een pathologische depressiviteit of een depressie niet zeldzaam (zie [richtlijn](#) Depressie). Pijn en depressie beïnvloeden elkaar wederzijds in negatieve zin. Enerzijds versterkt een depressieve stemming de pijnbeleving, anderzijds heeft pijn een negatieve invloed op de stemming. Bij de behandeling van depressie bij patiënten met kanker en pijn is een tricyclisch antidepressivum eerste keus in verband met het (mogelijk) gecombineerde antidepressieve en analgetische effect. De keuze wordt mede bepaald door de gewenste of ongewenste neveneffecten: amitriptyline bij slapeloosheid, clomipramine bij angst en nortriptyline indien er een verhoogd risico is op anticholinergische bijwerkingen. De startdosis van bovengenoemde middelen is 25 mg voor de nacht en kan worden opgehoogd met 10-25 mg elke 2-4 dagen tot een dosering van 100-150 mg voor de nacht.

In plaats van een tricyclisch antidepressivum kan ook een SSRI (bijv. citalopram 1 dd 10-20 mg), escitalopram 1 dd 10 mg, sertraline 1 dd 50-200 mg of mirtazapine 1 dd 15-45 mg (als er ook sprake is van anorexie en/of misselijkheid) of een SNRI (venlafaxine 1 dd 37,5-150 mg) worden voorgeschreven. Indien een snel effect gewenst is, kan behandeling met methylfenidaat 2-3 dd 5-10 mg (laatste gift niet later dan 16 uur) worden overwogen.

Benzodiazepinen

Slaapmedicatie

(zie [richtlijn](#) Slaapproblemen)

- bij inslaapproblemen: zolpidem 5-10 mg a.n. of zopiclon 3,75-7,5 mg a.n.
- bij doorslaapproblemen: 1^e keuze: temazepam 10-40 mg a.n.; alternatieven: lorazepam 1-5 mg a.n. of lormetazepam capsules 1-2 mg a.n.

Angst

- oxazepam 3 dd 5-10 mg
- lorazepam 3 dd 0,5-2 mg

Houd altijd rekening met een paradoxale reactie (dit geldt voor alle benzodiazepinen).

Corticosteroiden

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

Bij pijn door kapselspanning (levermetastasen, snel in grootte toenemende milt) werken corticosteroiden krachtig anti-inflammatoir en kunnen zo pijn verlichten. Ook remmen corticosteroiden de prostaglandinesynthese en werken dus analgetisch, vooral bij botmetastasen.

Toevoeging van corticosteroiden aan de behandeling met opioïden kan ook leiden tot afname van bijwerkingen (m.n. misselijkheid en braken) en verbetering van algemeen welbevinden.

Bij hematologische maligniteiten (maligne lymfomen, ziekte van Kahler) kan het analgetische effect ook het gevolg zijn van een antitumoreffect.

Meestal wordt dexamethason gebruikt.

Startdosering: 1 dd 4-8 mg p.o./s.c., daarna op geleide van de klachten trachten af te bouwen. Bij ontbreken van effect staken na één week.

Dexamethason parenteraal kan niet in één cassette worden gecombineerd met andere middelen.

Bijwerkingen:

- orale candidiasis
- ulcus duodeni, Cave gebruik van NSAID's (dan maagbescherming)
- diabetes
- vollemaansgezicht, met name bij langdurige toediening (m.n. bij primaire hersentumoren of hersenmetastasen)
- proximale spierzwakte
- slapeloosheid
- verwardheid en zelfs hallucinaties en wanen

Ingrepen zenuwstelsel

Patiënten met pijn ten gevolge van een maligne ziekte worden meestal in eerste instantie medicamenteus behandeld. Bij een deel van de patiënten kan deze behandeling gecompliceerd worden door (te veel) bijwerkingen (m.n. obstipatie en sufheid) of is er onvoldoende effect ondanks adequate doseringen. Ook kunnen er omstandigheden zijn, waardoor de patiënt ervoor kiest om de medicatie te minderen of te stoppen, ondanks de pijn. Indien een dergelijke situatie zich voordoet, zijn er alternatieven voorhanden. Het is raadzaam om de patiënt reeds in een vroeg stadium te informeren over mogelijke alternatieve pijnbestrijdingsmethoden.

De meeste ingrepen aan het zenuwstelsel zijn in de palliatieve setting pas betrekkelijk laat in het ziekteproces geïndiceerd. Een uitzondering hierop vormt de coeliacusblokkade. De indicatie hiervoor wordt veel vroeger gesteld. Een goede timing (niet te vroeg en niet te laat) is voor alle ingrepen essentieel.

Hieronder wordt een overzicht gegeven van de mogelijkheden die een anesthesioloog-pijnbestrijder heeft

om pijn op niet-medicamenteuze manier te behandelen.

Percutane chordotomie

Indicatie: Eenzijdige pijn, onder het niveau van C5

Contra-indicaties: Bilaterale pijn, stollingsstoornissen, verhoogde hersendruk, levensverwachting >1-2 jaar

Techniek: Er wordt een laesie gemaakt waarbij de tractus spinothalamicus lateralis (TSTL) wordt onderbroken; hiertoe wordt een naald geplaatst in de C1-C2 tussenruimte; de vezels van de TSTL die het ruggenmerg binnenkomen steken over in het segment erboven; daarom wordt de laesie aan de contralaterale zijde van de pijn verricht; na een periode van 6-18 maanden kan een deafferentatiepijn ontstaan

Complicaties:

- door manipulatie in het ruggenmerg kan lokaal oedeem optreden, waardoor een kortdurend versterkend effect op de pijn optreedt
- tijdelijk kunnen ipsilaterale spierzwakte, contralaterale dysesthesieën en neurogene koorts optreden
- zelden: blaasfunctiestoornissen waarvoor een blaaskatheter nodig is, blijvende ipsilaterale spierzwakte, syndroom van Horner

Plexus coeliacusblokkade

Indicatie: Pijn in de bovenbuik en/of de rug ten gevolge van een tumor in de bovenbuik, m.n. het pancreascarcinoom. Hierbij wordt alleen de viscerale component van de pijn bestreden die via de plexus coeliacus wordt gemedieerd. Een plexus coeliacusblokkade moet relatief vroeg in het behandeltraject worden overwogen. Bij toename van pijnklachten na initiële response kan de ingreep herhaald worden.

Contra-indicaties: Stollingsstoornissen, lokale infectie

Techniek: Onder plaatselijke verdoving of onder regionale of algemene anesthesie worden twee naalden ter hoogte van L1 ingebracht, via welke, na verificatie middels contrastverspreiding onder röntgendoorlichting, een neurolytische vloeistof (alcohol of fenol) wordt ingespoten. Het inbrengen van de naalden kan eventueel onder CT-geleiding plaatsvinden. Plexus coeliacus-blokkade kan ook endoscopisch (vanuit de maag) worden verricht. Er is geen onderzoek gepubliceerd op grond waarvan een voorkeur voor één van beide methodes kan worden uitgesproken.

Complicaties:

- tijdelijk diarree, (orthostatische) hypotensie
- blaasfunctiestoornissen (zelden)
- partiële of complete dwarslaesie (zeer zelden)

Plexus hypogastricusblokkade

Indicatie: Pijn in het bekken/perineum ten gevolge van maligniteit

Contra-indicaties: Stollingsstoornissen, lokale infectie

Techniek: Onder plaatselijke verdoving of onder regionale of algemene anesthesie worden twee naalden ter hoogte van het promontorium ingebracht, via welke, na verificatie middels contrastverspreiding onder röntgendoorlichting, een neurolytische vloeistof wordt ingespoten. Het inbrengen van de naalden kan eventueel onder CT-geleiding plaatsvinden

Complicatie: Neurolyse van somatische zenuw (zelden)

Ganglion imparblokkade

Indicatie: Pijn aan de bekkenbodem ten gevolge van maligniteit met prikkeling van de viscera in het bekken en/of het perineum

Contra-indicaties: Stollingsstoornissen, lokale infectie

Techniek: Onder plaatselijke verdoving wordt een naald ter hoogte van de sacro-coccygeale overgang ingebracht, via welke, na verificatie middels contrastverspreiding onder röntgendoorlichting, een neurolytische vloeistof wordt ingespoten

Complicatie: Rectumperforatie (zelden)

Lower end block of zadelblok

Indicatie: Perineale pijn van voornamelijk somatische origine, waarbij geen andere therapie (meer)

voorhanden is en reeds sprake is van incontinentie voor urine en feces c.q. aanwezigheid van een blaaskatheter en een AP

Contra-indicaties: Stollingsstoornissen, lokale infectie

Techniek: Intrathecaal (=spinaal=subarachnoïdaal) wordt op geleide van het klinisch effect een hyperbare neurolytische vloeistof ingespoten met de patiënt in zittende houding

Complicaties:

- verlies van sensibiliteit, soms met dysesthesieën
- verlies van blaas- of anussfincterfunctie, spierzwakte

Neurolyse perifere zenuw

Indicatie: Pijn die wordt voortgeleid via een enkele perifere zenuw, bijvoorbeeld intercostaal

Contra-indicaties: Stollingsstoornissen

Techniek: Ter plaatse van de te blokkeren zenuw wordt een stimulatiennaald ingebracht en na het bereiken van adequate stimulatiewaarden wordt, eventueel na verificatie middels contrastverspreiding onder röntgendoorlichting, een neurolytische vloeistof ingespoten of een thermolaesie uitgevoerd

Complicatie: Bij blokkade van gemengde zenuwen kan motorische uitval optreden

Stappenplan

Diagnostiek

1. Anamnese met aandacht voor:
 - ◆ aard en oorzaak van de pijn
 - ◆ factoren die de pijn beïnvloeden (lichamelijk, cognitief, emotioneel, sociaal, levensbeschouwelijk c.q. spiritueel en cultureel)
 - ◆ betekenis die aan de pijn wordt toegekend
 - ◆ verwachtingen, weerstanden en angst ten aanzien van de behandeling
 - ◆ rol van de naasten
2. Systematische registratie van de intensiteit van de pijn
3. Bij moeilijk behandelbare pijn: gestandaardiseerde multidimensionale pijnanamnese (zie [bijlage 1](#) en [bijlage 2](#))
4. Lichamelijk onderzoek
5. Op indicatie: aanvullend onderzoek ter vaststelling van de oorzaak van de pijn (bijv. echografie, CT-scan, MRI, botscan, elektromyografie)

Beleid

1. Behandeling van de oorzaak
 - ◆ hormonale therapie of chemotherapie bij daarvoor gevoelige tumoren
 - ◆ radiotherapie bij gelokaliseerde pijnklachten als gevolg van de primaire tumor of metastasen
 - ◆ nucleaire therapie bij diffuse pijnklachten ten gevolge van osteoblastische botmetastasen
 - ◆ vertebroplastiek bij ingezakte wervel ten gevolge van botmetastase of bothaard ten gevolge van de ziekte van Kahler
 - ◆ chirurgie, bijv. bij pathologische fracturen van wervels of lange pijpbeenderen, ileus of lokale pijnklachten ten gevolge van tumorgroei
 - ◆ bisfosfonaten bij pijn ten gevolge van de ziekte van Kahler of botmetastasen van mammacarcinoom of prostaatacarcinoom
 - ◆ behandeling van lichamelijke klachten die pijn uitlokken of verergeren
2. Optimale voorlichting en educatie
3. Schenk aandacht aan factoren die de pijnbeleving beïnvloeden: kennis, begrip en controle van de situatie en psychologische, sociale en levensbeschouwelijke problematiek
4. Niet-medicamenteuze behandeling, met name bij oppervlakkige pijnklachten, uitgaande van het houdings- en bewegingsapparaat, vaak in combinatie met medicamenteuze behandeling
5. Medicamenteuze behandeling
 - ◆ **Nociceptieve pijn**
 - **stap 1:** Paracetamol 4 dd 500-1000 mg p.o. of 3-4 dd 1000 mg supp. ± NSAID (niet bij nierfunctiestoornissen)
 - **stap 2:** Morfine slow release (startdosis: 2 dd 20 mg, bij patiënten >70 jaar 2 dd 10 mg) of fentanyl transdermaal 12 µg/uur;
 - ◆ eventueel in combinatie met paracetamol en/of NSAID
 - ◆ altijd in combinatie met een kortwerkend opioïd voor doorbraakpijn
 - ◆ altijd in combinatie met laxans
 - Argumenten voor morfine: langdurige ervaring, lage kosten
 - Argumenten voor fentanyl: transdermale toedieningsweg, minder obstipatie, patiëntenvoorkeur
 - Indien snel effect gewenst is: titreren met morfine s.c./i.v. en daarna eventueel omzetten op oraal morfine of transdermaal fentanyl
 - **stap 3:** Opioïdrotatie bij onvoldoende effect ondanks adequate dosis, toedieningsfrequentie en toedieningsweg en/of bijwerkingen:
 - ◆ morfine vervangen door fentanylpleister of vice versa
 - ◆ oxycodon slow release 2 dd
 - ◆ hydromorfon slow release 2 dd
 - ◆ fentanylpleister vervangen door buprenorfinepleister (als er voorkeur is voor transdermale toediening)
 - ◆ methadon (alleen door of in overleg met artsen, die ervaring hebben met dit middel)
 - Dosering hierbij afhankelijk van eerder toegepaste opioïddosering, zie tabel 1.
 - Bij kreatinineklaring <50 ml/minuut fentanyl, hydromorfon of methadon voorschrijven.

Behandeling van doorbraakpijn:

- ◆ kortwerkende morfine, oxycodon of hydromorfon (10-15% van de dosering van de onderhoudsbehandeling)
- ◆ buccaal of intranasaal toegediend fentanylcitraat; startdosis 200-400 µg resp. 50 µg, op te hogen aan de hand van het effect op de doorbraakpijn

◆ **Neuropathische pijn**

- **stap 1:** Opioïden als bij stap 2 voor nociceptieve pijn (alsmede tramadol). Bij zuiver neuropathische pijn kan deze stap in eerste instantie worden overgeslagen; eventueel kan dan in een later stadium (bij onvoldoende effect op de middelen van stap 2 en stap 3) een opioïd worden toegevoegd

- **stap 2:**

- ◆ amitriptyline, evt. nortriptyline: startdosis 10-25 mg p.o. voor de nacht, zonodig op te hogen met stappen van 25 mg per 3-7 dagen tot maximaal 75 mg voor de nacht, of
- ◆ gabapentine: startdosis 1 dd 100-300 mg, afhankelijk van bijwerkingen dagelijks verhogen met 100-300 mg dd tot 3 dd 300 mg. Daarna om de dag met 300 mg verhogen tot voldoende effect optreedt of tot maximaal 1800 - 3600 mg per 24 uur, of
- ◆ pregabaline: startdosis 2 dd 75 mg, afhankelijk van de bijwerkingen op te hogen per twee dagen met 150 mg per dag tot maximaal 2 dd 300 mg

- **stap 3:** Esketamine oraal, s.c., i.v. (meestal in combinatie met opioïd)

6. Overweeg adjuvante medicamenteuze behandeling bij:

- ◆ depressiviteit: amitriptyline, clomipramine of nortriptyline 50-150 mg a.n., citalopram 1 dd 10-20 mg, escitalopram 1 dd 10 mg, sertraline 1 dd 50-200 mg, mirtazapine 1 dd 15-45 mg, venlafaxine 1 dd 37,5-150 mg of methylfenidaat 2-3 dd 5-10 mg
- ◆ angst: oxazepam 3 dd 5-10 mg of lorazepam 3 dd 0,5-2 mg
- ◆ slapeloosheid: zolpidem 5-10 mg a.n., zopiclon 3,75-7,5 mg a.n. of temazepam 10-20 mg a.n.
- ◆ pijn door verhoogde intracraniale druk, zenuwcompressie, ernstige botpijn of leverkapselspanning: dexamethason 1 dd 4-8 mg p.o.

7. Evalueer het beleid m.b.t. effect en bijwerkingen

8. Indien bovengenoemde behandeling niet leidt tot adequate pijnbestrijding of met te veel bijwerkingen gepaard gaat:

- ◆ verandering van toedieningsweg
- ◆ perispinale toediening van morfine, evt. in combinatie met andere middelen
- ◆ chordotomie bij halfzijdige pijn en een levensverwachting <1-2 jaar
- ◆ plexus coeliacusblokkade bij viscerale pijnklachten in de bovenbuik
- ◆ plexus hypogastricus- of ganglion imparblokkade bij pijnklachten in het bekken
- ◆ lower end block (zadelblok) bij perineale pijnklachten
- ◆ neurolyse van perifere zenuw bij pijn die via een enkele perifere zenuw wordt voortgeleid

9. Zorg voor:

- ◆ duidelijkheid over wie de hoofdbehandelaar is ten aanzien van de pijnbestrijding
- ◆ adequate rapportage, communicatie en coördinatie tussen alle betrokken zorgverleners

Bewijsvoering

| Behandeling | Niveau van bewijsvoering | Referentie(s) |
|-------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Behandeling van de oorzaak | | |
| Chemotherapie | 1 | CBO/VIKC 2008 ³⁷ , Anderson 2000 ³ , Burris 1997 ²⁶ , Geels 2000 ⁷⁴ , Tannock 1989 ¹⁷⁶ en 1996 ¹⁷⁷ |
| Hormonale therapie bij prostaatacarcinoom | 3 | CBO/VIKC 2008 ³⁷ |
| Hormonale therapie bij mammaacarcinoom | 4 | CBO/VIKC 2008 ³⁷ |

| | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hormonale therapie bij endometriumcarcinoom | 4 | | |
| Radiotherapie | 3 | CBO/VIKC 2008 ³⁷ , McQuay 2000 ¹¹⁵ , Sze 2004 ¹⁷⁵ | |
| Nucleaire therapie | 1 | Bauman 2005 ¹³ , Finlay 2005 ⁶⁹ , McQuay 2000 ¹¹⁵ , Roque 2003 ¹⁵⁶ | |
| Vertebroplastiek bij ingezakte wervel | 3 | CBO/VIKC 2008 ³⁷ | |
| Chirurgie | 3 | CBO/VIKC 2008 ³⁷ | |
| Bisfosonaten bij de ziekte van Kahler of botmetastasen ten gevolge van mammacarcinoom | 1 | CBO/VIKC 2008 ³⁷ , Berenson 2002 ¹⁷ , Djulbegovic 2002 ⁵⁹ , Hillner 2003 ⁸³ , Pavlakis 2005 ¹³⁵ | |
| Zoledroninezuur bij botmetastasen ten gevolge van prostaatacarcinoom | 3 | Saad 2002 ¹⁵⁸ en 2004 ¹⁵⁹ | |
| Niet-medicamenteuze behandeling | | | |
| Voorlichting en educatie | 1 | Borneman 2010 ²² , Lin 2006 ¹⁰³ , Miaskowski 2004 ¹²⁶ , Olivier 2001 ¹³² , De Wit 1997 ²⁰⁰ | |
| Warmte en koude | 4 | Ernst 1994 ⁶⁶ , French 2006 ⁷² | |
| Klassieke massage | 2 | Fellowes 2004 ⁶⁸ | |
| Oefentherapie | 4 | | |
| TENS | 4 | Carroll 2001 ³⁵ , Robb 2009 ¹⁵³ | |
| Ontspanningstechnieken | 2 | Carroll 1998 ³⁶ , Devine 2003 ⁵⁸ , Newell 2002 ¹³⁰ , Tatrow 2006 ¹⁷⁹ , Wallace 1997 ¹⁸⁷ | |
| Cognitieve gedragstherapie | 4 | | |
| Medicamenteuze behandeling van nociceptieve pijn | | | |
| Paracetamol | 4 | Axelsson 2003 ⁷ en 2008 ⁸ , Israel 2010 ⁸⁶ , Stockler 2004 ¹⁶⁸ , Twycross 2000 ¹⁸² | |
| NSAID's | 1 ^A | McNicol 2004 ¹¹³ | |
| Opioiden | Morfine | 3 | Wiffen 2007 ¹⁹⁵ |
| | Fentanyl | 3 ^B | Ahmedzai 1997 ¹ , Clark 2004 ⁴¹ , Mystakidou 2004 ¹²⁹ , Wong 1997 ²⁰² |
| | Oxycodon | 3 ^B | Reid 2006 ¹⁴⁸ |
| | Hydromorfon | 3 ^B | Quigley 2002 ¹⁴³ |
| | Methadon | 3 ^B | Bruera 2004 ²⁵ , Nicholson 2004 ¹³¹ |
| Lokale toediening van opioïden | 3 | LeBon 2009 ⁹⁹ | |
| Medicamenteuze behandeling van doorbraakpijn | | | |
| Kortwerkend morfine | 3 | Davies 2009 ⁴⁹ , Hanks 2001 ⁸⁰ , Ryan 2005 ¹⁵⁷ | |

| | | | |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | Zeppetella 2006 ²⁰⁶ |
| OTFC | 2 | | Davies 2009 ⁴⁹ , Zeppetella 2006 ²⁰⁶ |
| Intranasaal fentanylcitraat | 2 | | Mercadante 2009 ¹¹⁶ , Kress 2009 ⁹⁵ , Vissers 2010 ¹⁸⁶ |
| Kortwerkend oxycodon | 4 | | Hanks 2001 ⁸⁰ |
| Kortwerkend hydromorfon | 4 | | Hanks 2001 ⁸⁰ |
| Medicamenteuze behandeling van neuropathische pijn | | | |
| Opioiden | Tramadol | 1 | Dworkin 2003 ^{60 C} , Hollinghead 2006 ^{84 C} |
| | Andere opioïden | 2-3 | Dworkin 2003 ^{60 C} , Eisenberg 2006-1 ^{63 C} en 2006-2 ^{64 C} |
| Tricyclische antidepressiva | 4 | | Dworkin 2003 ^{60 C} , Finnerup 2005 ^{70 C} , Saarto 2007 ^{160 C} , Wong 2007 ^{203 C} |
| Gabapentine en pregabaline | 2 | | Caraceni 1999 ^{28 32} en 2004 ^{30 31 D} , Dworkin 2003 ^{60 C} , Finnerup 2005 ^{70 C} , Keskinkora 2007 ^{93 D} , Wiffen 2005 ^{196 C} |
| Andere anti-epileptica (o.a. carbamazepine, fenytoïne) | 4 | | Dworkin 2003 ^{60 C} , Finnerup 2005 ^{70 C} , McQuay 1995 ^{114 C} , Wong 2007 ^{203 C} |
| Esketamine | 3 | | Bell 2003 ¹⁴ |
| Adjuvante medicamenteuze behandeling | | | |
| Antidepressiva | 4 | | Magni 1991 ¹⁰⁷ , Portenoy 1994 ¹⁴⁰ , Watson 1994 ¹⁹² |
| Benzodiazepines | 4 | | Portenoy 1994 ¹⁹² , Reddy 1994 ¹⁴⁶ |
| Neuroleptica | 4 | | Patt 1994 ¹³⁴ , Portenoy 1994 ¹⁴⁰ |
| Corticosteroiden | 2 | | Mercadante 2007 ¹²³ , Vecht 1989 ¹⁸³ , Watanabe 1994 ¹⁹⁰ |
| Invasieve pijnbehandeling | | | |
| Intrathecale of epidurale pijnbestrijding | 2 | | Ballantyne 2005 ¹¹ , Bennett 2000 ¹⁶ , Deer 2002 ⁵⁶ , Eisenach 1995 ⁶¹ , Smith 2002 ¹⁶⁶ |
| Chordotomie | 3 | | Crul 2005 ⁴⁶ , Jackson 1999 ⁸⁷ , Kanpolat 2002 ⁹¹ , Sanders 1995 ¹⁶¹ , Slavik 2005 ¹⁶⁵ , Stuart 1993 ¹⁷¹ |
| Plexus coeliacus blokkade | 1 | | Eisenberg 1995 ⁶² , Lillemoe 1993 ¹⁰² , Polati 1998 ¹³⁷ , Wong 2004 ²⁰¹ , Yan 2007 ²⁰⁴ |
| Plexus hypogastricus/ganglion impar blokkade | 3 | | Cariati 2002 ³³ , Mercadante 2002 ^{118 121} , Plancarte 1997 ¹³⁶ |
| Lower end block | 3 | | Candido 2003 ²⁷ , Rodriguez-Bigas 1991 ¹⁵⁴ , Slatkin 2003 ¹⁶⁴ |
| Neurolyse perifere zenuw | 4 | | |

Tabel 2 Niveaus van bewijsvoering bij de richtlijn Pijn

- ^A Effect t.o.v. placebo alleen aangetoond bij eenmalig of kortdurend (<14 dagen) gebruik
- ^B Bij vergelijkend onderzoek even effectief als morfine
- ^C Bewijsvoering hoofdzakelijk of uitsluitend bij patiënten met benigne neuropathische pijn
- ^D Onderzoek bij neuropathische pijn bij patiënten met kanker

Niveau 1 = gebaseerd op systematische review of ten minste twee gerandomiseerde onderzoeken van goede kwaliteit.

Niveau 2 = gebaseerd op ten minste twee vergelijkende klinische onderzoeken van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of andere vergelijkende onderzoeken.

Niveau 3 = gebaseerd op één vergelijkend onderzoek of op niet-vergelijkend onderzoek.

Niveau 4 = gebaseerd op mening van deskundigen.

Samenvatting

Pijn is datgene wat een persoon die het ervaart zegt dat het is en is aanwezig wanneer hij/zij zegt dat het aanwezig is. Een pijnlijke prikkel wordt in eerste instantie waargenomen en vervolgens beleefd.

Pijnbeleving is subjectief en wordt beïnvloed door

factoren die niet in direct verband staan met de ziekte. De pijnbeleving leidt uiteindelijk tot **pijngedrag**, d.i. datgene wat de hulpverlener hoort en ziet. Ook primair somatische pijn wordt in hoge mate beïnvloed door psychosociale en/of levensbeschouwelijke factoren. Voor dit allesomvattende concept van pijn wordt ook de term '**total pain**' gebruikt.

Nociceptieve pijn wordt veroorzaakt door weefselbeschadiging. Deze pijn is meestal goed behandelbaar met paracetamol, NSAID's of opioïden.

Neuropathische pijn is het gevolg van beschadiging van het perifere of centrale zenuwstelsel. De pijn wordt vaak als brandend, schietend en/of stekend ervaren en gaat nogal eens gepaard met sensibiliteitsstoornissen. Bij neuropathische pijn zijn vaak andere medicamenten geïndiceerd, zoals antidepressiva en anti-epileptica. Onder **doorbraakpijn** wordt plotseling optredende tijdelijke, vaak hevige pijn c.q. toename van pijn verstaan die optreedt bij bestaande chronische pijnklachten. De medicatie die wordt gebruikt voor de behandeling van doorbraakpijn wordt ook wel **doorbraak- of rescuemedicatie** genoemd.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen drie types doorbraakpijn:

- **spontane doorbraakpijn**: doorbraakpijn die optreedt zonder aanwijsbare aanleiding
- **incidente pijn**: doorbraakpijn die uitsluitend of hoofdzakelijk optreedt bij bepaalde bewegingen of houdingen
- **end of dose pain**: doorbraakpijn die optreedt kort voor de volgende gift van het analgeticum

Gevolgen

Pijn en de behandeling ervan kunnen grote gevolgen hebben voor het functioneren op alle gebieden: lichamelijk, emotioneel, cognitief, sociaal en existentieel.

Oorzaken

Pijn kan worden veroorzaakt door:

- bij patiënten met kanker:
 - ◆ directe (door)groei van de tumor c.q. metastasen. Pijn ten gevolge van tumorgroei is meestal het gevolg van:
 - ◇ botmetastasen (lokale botdestructie, fractuur, uitbreiding naar weke delen, compressie van ruggenmerg of wortels)
 - ◇ infiltratie van weke delen
 - ◇ infiltratie van ingewanden (bijv. darm of lever)
 - ◇ compressie of infiltratie van zenuwen of zenuwplexus
 - ◆ diagnostische procedures
 - ◆ behandeling, zoals chirurgie, radiotherapie of chemotherapie
 - ◆ bijkomende factoren (bijv. obstipatie, decubitus, spierspasmen, infectie) of niet aan de maligniteit gerelateerde comorbiditeit
- bij patiënten met AIDS: neuropathie als gevolg van de ziekte en/of behandeling met retrovirale middelen of door spierpijn of infecties
- bij patiënten met levensbedreigende neurologische aandoeningen (bijv. ALS of MS): neuropathische pijn als gevolg van beschadiging van het centrale of perifere zenuwstelsel, vaak in combinatie met nociceptieve pijn, bijv. door spierkrampen of decubitus
- bij patiënten met hartfalen: vaak pijnklachten van het houdings- en bewegingsapparaat
- bij patiënten met COPD: vaak pijnklachten op de borst als gevolg van pneumonie met pleuraprikkeling, longembolie of ribfracturen

Diagnostiek

- analyse van iedere pijnklacht afzonderlijk
- anamnese met aandacht voor:
 - ◆ aard en oorzaak van de pijn
 - ◆ factoren die de pijn veroorzaken of beïnvloeden (lichamelijk, cognitief, emotioneel, sociaal, levensbeschouwelijk c.q. spiritueel en cultureel)

- ◆ gevolgen van de pijn voor het functioneren
- ◆ betekenis die aan de pijn wordt toegekend
- ◆ effect van eerdere behandelingen en de bijwerkingen daarvan
- ◆ verwachtingen, weerstanden en angst t.a.v. de behandeling
- ◆ de rol van de naasten
- bij moeilijk behandelbare pijn: gestandaardiseerde multidimensionele pijnanamnese
- systematische registratie van de intensiteit van de pijn met behulp van pijnscore, evt. Utrecht Symptoom Dagboek
- lichamelijk onderzoek (inclusief neurologisch onderzoek)
- op indicatie: aanvullend onderzoek ter vaststelling van de oorzaak van de pijn (bijv. echografie, CT-scan, MRI, botscan, elektromyografie)

Beleid

- Schenk bij de behandeling aandacht aan de lichamelijke, cognitieve, emotionele, gedragsmatige, sociale, levensbeschouwelijke en culturele dimensies van pijn (zie ook Adjuvante medicamenteuze therapie).
- Bevorder de therapietrouw door:
 - ◆ optimale voorlichting over de pijn, de behandeling ervan (inclusief zelfmedicatie) en mogelijke bijwerkingen van de behandeling
 - ◆ bespreken van verwachtingen en weerstanden; benoem dat verslaving niet optreedt
- Zorg voor duidelijkheid over wie de hoofdbehandelaar is ten aanzien van de pijnbestrijding en voor adequate rapportage, coördinatie en communicatie tussen alle betrokken hulpverleners.

Behandeling van de oorzaak

- hormonale therapie of chemotherapie bij daarvoor gevoelige tumoren
- radiotherapie bij gelokaliseerde pijnklachten als gevolg van de primaire tumor of metastasen
- nucleaire therapie bij diffuse pijnklachten ten gevolge van osteoblastische botmetastasen
- vertebroplastiek bij ingezakte wervel ten gevolge van botmetastase of bothaard ten gevolge van de ziekte van Kahler chirurgie, bijv. bij pathologische fracturen van wervels of lange pijpbeenderen, ileus of lokale pijnklachten ten gevolge van tumorgroei
- bisfosfonaten (APD i.v., zoledroninezuur i.v. of clodroninezuur p.o.) bij pijn ten gevolge van de ziekte van Kahler of botmetastasen van mammacarcinoom of prostaatcarcinoom
- behandeling van lichamelijke klachten die pijn uitlokken of verergeren

Niet-medicamenteus

Niet-medicamenteuze interventies worden vooral toegepast bij oppervlakkige pijnklachten, uitgaande van het houdings- en bewegingsapparaat (vaak in combinatie met medicamenteuze therapie):

- toepassing van warmte of koude
- massage
- oefen therapie
- TENS (transcutane elektrische zenuwstimulatie)
- ontspanningstechnieken
- afleiding
- cognitieve gedragstherapie

Medicamenteus

- voorkeur voor orale of transdermale toedieningsweg
- gebruik van een vast schema, waarbij de tijdsintervallen bepaald worden door de werkingsduur van de medicamenten; deze worden op vaste tijden opgenomen, ongeacht de pijn van het moment

Nociceptieve pijn

- stapsgewijze benadering (gemodificeerde WHO-ladder):
 - ◆ **stap 1:** paracetamol 4 dd 500-1000 mg p.o. of 3-4 dd 1000 mg supp.± NSAID (niet bij nierfunctiestoornissen): diclofenac tot 4 dd 50 mg p.o. of rectaal, naproxen tot 2 dd 500 mg

p.o. of rectaal, of ibuprofen tot 4 dd 600 mg p.o. of 4 dd 500 mg rectaal. NSAID's combineren met omeprazol of pantoprazol bij leeftijd >70 jaar, voorgeschiedenis met een ulcus of complicaties daarvan, comorbiditeit (hartfalen of diabetes mellitus) of gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur, clopidogrel, anticoagulantia, corticosteroiden of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's).

- ◆ **stap 2:** morfine slow release (startdosis: 2 dd 20 mg, bij patiënten >70 jaar 2 dd 10 mg) of fentanyl transdermaal 12 µg/uur:
 - ◇ eventueel in combinatie met paracetamol en/of NSAID's
 - ◇ altijd in combinatie met een snelwerkend opioïd voor doorbraakpijn (zie verder)
 - ◇ altijd een laxans voorschrijven (macrogol/elektrolyten 1-2 sachets dd of magnesium(hydr)oxide 3 dd 500(724)-1000(1448) mg, bij onvoldoende effect combineren met sennosiden A+B 1 dd 10-20 cc of bisacodyl 5-10 mg a.n. of 10-20 mg supp. 's morgens)
 - ◇ bij misselijkheid/braken: metoclopramide 3-4 dd 10-20 mg p.o. 20-40 mg supp.
 - ◇ bij aanhoudende sufheid: methylfenidaat 2 dd 5-10 mg (niet 's avonds geven)
 - ◇ autorijden toegestaan bij >14 dagen stabiele dosis
Het effect kan na 24 uur beoordeeld worden. Ophogen in stappen van 50-100%. Er is geen maximale dosis. Indien snel effect gewenst is: titreren met morfine s.c. of i.v. en daarna evt. omzetten naar oraal morfine of transdermaal fentanyl.
- ◆ **stap 3:** opioïdrotatie (zie omreken tabel opioïden) bij onvoldoende effect van het opioïd ondanks aanpassing van de dosis, toedieningsfrequentie en toedieningsweg en/of bij onaanvaardbare bijwerkingen:
 - ◇ morfine vervangen door fentanylpleister of vice versa
 - ◇ oxycodon slow release 2 dd
 - ◇ hydromorfon slow release 2 dd
 - ◇ buprenorfinepleister (bij voorkeur voor transdermale toediening)
 - ◇ methadon (alleen door of in overleg met artsen, die ervaring hebben met dit middel)
- gebruik van combinatiepreparaten wordt afgeraden
- bij nierfunctiestoornissen: geen NSAID's, bij klaring <50 ml/min fentanyl, hydromorfon of methadon voorschrijven

Omreken tabel opioïden¹:

| Morfine | | Fentanyl | Oxycodon | | Hydromorfon | Tramadol | Buprenorfine |
|---------|-----------|----------|----------|-----------|----------------|----------------|-------------------|
| oraal | s.c./i.v. | pleister | oraal | s.c./i.v. | oraal | oraal | pleister |
| mg/24 u | mg/24 u | µg/u | mg/24 u | mg/24 u | mg/24 u | mg/24 u | µg/uur |
| 30 | 10 | 12 | 15 | 7.5 | 4 ² | 150 | 17,5 ³ |
| 60 | 20 | 25 | 30 | 15 | 8 | 300 | 35 |
| 120 | 40 | 50 | 60 | 30 | 16 | - ⁴ | 70 |
| 180 | 60 | 75 | 90 | 45 | 24 | - | 105 |
| 240 | 80 | 100 | 120 | 60 | 32 | - | 140 |
| 360 | 120 | 150 | 180 | 90 | 48 | - | - ⁵ |
| 480 | 160 | 200 | 240 | 120 | 64 | - | - |

1) Bij opioïdrotatie vanwege bijwerkingen wordt geadviseerd om 75% van de equi-analgetische dosis te geven, bij opioïdrotatie vanwege onvoldoende effect wordt de equi-analgetische dosis geadviseerd

2) Deze dosering kan in de praktijk niet gegeven worden omdat de laagste dagdosering van het slow releasepreparaat 4 mg is en het middel 2x per dag moet worden gegeven

3) Hiervoor wordt de buprenorfine pleister van 35 µg/uur doormidden geknipt 4) Hogere doseringen dan 400 mg/dag worden niet geadviseerd

5) Hogere doseringen dan 140 µg per uur

Neuropathische pijn

- stapsgewijze behandeling (gemodificeerde WHO-ladder):

- ◆ **stap 1:**
 - ◇ opioïden als bij stap 2 voor nociceptieve pijn (alsmede tramadol 4 dd 50-100 mg). Bij zuiver neuropathische pijn kan deze stap in eerste instantie worden overgeslagen; eventueel kan dan in een later stadium (bij onvoldoende effect op de hierna genoemde middelen) een opioïd worden toegevoegd.
- ◆ **stap 2:**
 - ◇ amitriptyline of nortriptyline: startdosis 10-25 mg p.o. voor de nacht, zonodig op te hogen met stappen van 25 mg per 3-7 dagen tot maximaal 75 mg voor de nacht, of
 - ◇ gabapentine: startdosis 1 dd 100-300 mg, afhankelijk van bijwerkingen dagelijks verhogen met 100-300 mg dd tot 3 dd 300 mg. Daarna om de dag met 300 mg verhogen tot voldoende effect optreedt of tot maximaal 1800-3600 mg per 24 uur, of
 - ◇ pregabaline: startdosis 2 dd 75 mg, afhankelijk van de bijwerkingen op te hogen per twee dagen met 150 mg per dag tot maximaal 2 dd 300 mg
- ◆ **stap 3:** esketamine oraal, s.c./i.v. (alleen in overleg met pijnteam)

Doorbraakpijn

- snelwerkend morfine (oraal (Oramorph[®], morfinedrank FNA of magistraal bereide tabletten) of s.c./i.v.), oxycodon (Oxynorm[®]) of hydromorfon (Palladon-IR[®]); dosering: per keer 10-15% van de dosering van de onderhoudsbehandeling, of
- fentanyl via het wangslimvlies (Actiq[®], startdosis: 200-400 µg) of intranasaal (Instanyl[®], startdosis 50 µg); dosering z.n. ophogen bij onvoldoende effect
 Instrueer de patiënt dat de doorbraakmedicatie zo vaak mag worden ingenomen als noodzakelijk is, mits voldoende tijd verstreken is sinds de vorige gift en zorg dat de patiënt er de beschikking over heeft. Hoog de dosering van onderhoudsbehandeling op, indien meer dan drie keer per dag doorbraakmedicatie nodig is. Geef bij voorspelbare doorbraakpijn (bijv. tijdens verzorging) doorbraakmedicatie vooraf.

Adjuvante medicatie

- bij depressiviteit: amitriptyline, clomipramine of nortriptyline 50-150 mg a.n., citalopram 1 dd 10-20 mg, escitalopram 1 dd 10 mg, sertraline 1 dd 50-200 mg, mirtazapine 1 dd 15-45 mg, venlafaxine 1 dd 37,5-150 mg of methylfenidaat 2-3 dd 5-10 mg
- bij angst: oxazepam 3 dd 5-10 mg of lorazepam 3 dd 0,5-2 mg
- bij slapeloosheid: zolpidem 5-10 mg a.n., zopiclon 3,75-7,5 mg a.n. of temazepam 10-20 mg a.n.
- bij pijn door verhoogde intracraniale druk, zenuwcompressie, ernstige botpijn of leverkapselspanning: dexamethason 1 dd 4-8 mg p.o. of s.c.

Invasief

- bij moeilijk behandelbare gelokaliseerde pijn en/of te veel bijwerkingen van opioïden: perispinale toediening van morfine, evt. in combinatie met andere middelen
- bij halfzijdige pijn en een levensverwachting <1-2 jaar: chordotomie
- bij viscerale pijnklachten in de bovenbuik: plexus coeliacusblokkade
- bij pijnklachten in het bekken: plexus hypogastricus- of ganglion imparblokkade
- bij perineale pijnklachten: lower end block (zadelblok)
- bij pijn die via een enkele perifere zenuw wordt voortgeleid: neurolyse van perifere zenuw

Evaluatie

- door arts of verpleegkundige
- aan de hand van klachten en bijwerkingen van behandeling
- gebruik pijnscore of evt. het Utrecht Symptoom Dagboek
- effect van:
 - ◆ niet-medicamenteuze interventies: na dagen tot weken
 - ◆ orale medicamenteuze behandeling van nociceptieve pijn: na één tot twee dagen
 - ◆ s.c./i.v. medicamenteuze behandeling van nociceptieve pijn: na enkele uren
 - ◆ behandeling van neuropathische pijn: na enkele dagen tot een week

Referenties

1 - Ahmedzai S

Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. [Journal of Pain and Symptom Management 1997; 13: 254-261.](#)

2 - Ahmedzai SH

Ahmedzai SH. Window of opportunity for pain control in the terminally ill. [Lancet 2001; 357: 1304-1305.](#)

3 - Anderson H

Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer – a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small Cell Lung Cancer. [British Journal of Cancer 2000; 83: 447-453.](#)

4 - Aronoff GM

Aronoff GM. Opioids in chronic pain management: is there a significant risk of addiction? [Current Review of Pain 2000; 4: 112-121.](#)

5 - Au E

Au E, Loprinzi CL, Dhodapkar M et al. Regular use of a verbal pain scale improves the understanding of oncology inpatient pain intensity. [Journal of Clinical Oncology 1994; 12: 2751-2755.](#)

6 - Aurilio C

Aurilio C, Pace MC, Pota V et al. Opioids switching with transdermal systems in chronic cancer pain. [Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2009; 28: 61.](#)

7 - Axelsson B

Axelsson B, Borup S. Is there an additive analgesic effect of paracetamol at step 3? A double-blind randomized controlled study. [Palliative Medicine 2003; 17: 724-725.](#)

8 - Axelsson B

Axelsson B, Stellborn P, Ström G. Analgesic effect of paracetamol on cancer related pain in concurrent strong opioid therapy. A prospective clinical study. [Acta Oncologica 2008 ; 47: 891-895.](#)

9 - Azevedo São Leão Ferreira K

Azevedo São Leão Ferreira K, Kimura M, Jacobsen Teixeira M. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? [Supportive Care in Cancer 2006; 14: 1086-1093.](#)

10 - Babul N

Babul N, Provencher L, Laberge F et al. Comparative efficacy and safety of controlled-release morphine suppositories and tablets in cancer pain. [Journal of Clinical Pharmacology 1998; 38: 74-81.](#)

11 - Ballantyne JC

Ballantyne JC, Carwood CM. Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; CD005178.](#)

12 - Banning A

Banning A, Sjøgren P, Henriksen H. Pain causes in 200 patients referred to a multidisciplinary cancer pain clinic. [Pain 1991; 45: 45-48.](#)

13 - Bauman G

Bauman G, Charette M, Reid R et al. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systematic review. [Radiotherapy and Oncology 2005; 75: 258-270.](#)

14 - Bell RF

Bell RF, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. A qualitative systematic review. [Journal of Pain and Symptom Management 2003; 26: 867-875.](#)

15 - Bennet G

Bennet G, Serafini M, Burchiel K et al. Evidence-based review of the literature on intrathecal delivery of pain medication. [Journal of Pain and Symptom Management 2000; 20: S12-S36.](#)

16 - Bennet MI

Bennet MI, Simpson KH. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. [Palliative Medicine 2004; 18: 5-11.](#)

17 - Berenson JR

Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. [Journal of Clinical Oncology 2002; 20: 3719-3736.](#)

18 - Bernelot Moens HJ

Bernelot Moens HJ, Croonenborg van JJ, Al MJ et al. Richtlijn 'NSAID-gebruik en preventie van maagschade'. [Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2004; 148: 604-609.](#)

19 - Biermans JMH

Biermans JMH, Lohman JJHM. Rectale toediening van morfinetabletten met vertraagde afgifte. Pharmaceutisch Weekblad 1993; 128: 1062-1064.

20 - Bijl D

Bijl D. Buprenorfine transdermaal. [Geneesmiddelenbulletin 2008; 42: 18-19.](#)

21 - Böhme K

Böhme K, Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised double-blind, placebo-controlled study. [The Pain Clinic 2003; 18: 193-202.](#)

22 - Borneman T

Borneman T, Koczywas M, Sun VCY et al. Reducing patient barriers to pain and fatigue management. [Journal of Pain and Symptom Management 2010; 39: 486-501.](#)

23 - Bouwmeester J

Bouwmeester J, Boxtel van AJH, Egberts AE et al. Pijn en pijnbehandeling bij kanker (3e druk). Leiden: Nederlandse Vereniging ter Bestudering van Pijn, 2002.

24 - Bruera E

Bruera E, Franco JJ, Maltoni M et al. Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer: association with cognitive monitoring, hydration and opioid rotation. [Journal of Pain and Symptom Management 1995; 10: 287-291.](#)

25 - Bruera E

Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized double-blind study. [Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 185-192.](#)

26 - Burris HA 3rd

Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. [Journal of Clinical Oncology 1997; 15: 2403-2413.](#)

27 - Candido K

Candido K, Stevens RA. Intrathecal neurolytic blocks for the relief of cancer pain. Best Practice and Research. [Clinical Anaesthesiology 2003; 17: 407-428.](#)

28 - Caraceni A

Caraceni A, Brunelli C, Martini C et al. Cancer pain assessment in clinical trials. A review of the literature (1999-2002). [Journal of Pain and Symptom Management 2005; 29: 507-519.](#)

29 - Caraceni A

Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. [Journal of Pain and Symptom Management 2002; 23: 239-255.](#)

30 - [Caraceni A](#)

Caraceni A, Martini C, Zecca E et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. [Palliative Medicine 2004; 18: 177-183.](#)

31 - [Caraceni A](#)

Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. [Journal of Clinical Oncology 2004; 14: 2209-2217.](#)

32 - [Caraceni A](#)

Caraceni A, Zecca E, Martini C et al. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. [Journal of Pain and Symptom Management 1999; 17: 441-445.](#)

33 - [Cariati M](#)

Cariati M, De Martini G, Pretolesi F et al. CT-guided superior hypogastric plexus block. [Journal of Computer Assisted Tomography 2002; 26: 428-431.](#)

34 - [Carr DB](#)

Carr DB, Goudas LC, Balk EM et al. Evidence report on the treatment of pain in cancer patients. [Journal of the National Cancer Institute, Monographs 2004; 32: 23-31.](#)

35 - [Carroll D](#)

Carroll D, Moore RA, McQuay HJ et al. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for chronic pain. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, CD003222.](#)

36 - [Carroll D](#)

Carroll D, Seers K. Relaxation for the relief of chronic pain: a systematic review. [Journal of Advanced Nursing 1998; 27: 476-487.](#)

37 - [CBO \(Kwaliteitsorgaan voor de gezondheidszorg\)/VIKC](#)

CBO (Kwaliteitsorgaan voor de gezondheidszorg)/VIKC, Richtlijn Pijn bij patiënten met kanker. Utrecht: Kwaliteit voor de Gezondheidszorg (CBO), 2008.

38 - [Chang VT](#)

Chang VT, Janjan N, Jain S et al. Update in cancer pain syndromes. [Journal of Palliative Medicine 2006; 9: 1414-1434.](#)

39 - [Chapman CR](#)

Chapman CR, Gavrin J. Suffering: the contributions of persistent pain. [Lancet 1999; 353: 2233-2237.](#)

40 - [Cherny N](#)

Cherny N, Ripamonti C, Pereira J et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. [Journal of Clinical Oncology 2001; 19: 2542-2554.](#)

41 - [Clark AJ](#)

Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. [Current Medical Research and Opinion 2004; 20: 1419-1428.](#)

42 - [Cleeland CS](#)

Cleeland CS, Gonin R, Hatfield RK et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. [New England Journal of Medicine 1994; 330: 592-596.](#)

43 - [Cohen LM](#)

Cohen LM, Germain M, Poppel DM et al. Dialysis discontinuation and palliative care. [American Journal of Kidney Diseases 2000; 36: 140-144.](#)

44 - Colleau SM

Colleau SM, Joranson DE. Tolerance, physical dependence and addiction: definitions, clinical relevance and misconceptions. [Cancer Pain Release 1998; 11: 1-5.](#)

45 - Cormie PJ

Cormie PJ, Nairn M, Welsh J. Control of pain in adult with cancer: summary of SIGN guidelines. [BMJ 2008; 337: 1106-1109.](#)

46 - Crul BJ

Crul BJ, Blok LM, Egmond van J. The present role of percutaneous cervical cordotomy for the treatment of cancer pain. [Journal of Headache and Pain 2005; 6: 24-29.](#)

47 - Dahan A

Dahan A, Yassen A, Bijl H et al. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. [British Journal of Anaesthesia 2005; 94: 825-834.](#)

48 - Dalocchio C

Dalocchio C, Buffa C, Mazzarello P et al. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. [Journal of Pain and Symptom Management 2000; 20: 280-285.](#)

49 - Davies AN

Davies AN, Dickman A, Reid C et al. 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. [European Journal of Pain 2009; 13: 331-338.](#)

50 - Davies AN

Davies AN, Vriens J, Kennet A et al. An observational study of oncology patients' utilisation of breakthrough pain medication. [Journal of Pain and Symptom Management 2008; 35: 406-411.](#)

51 - Davis MP

Davis MP, Shaiova LA, Angst MS. When opioids cause pain. [Journal of Clinical Oncology 2007 ; 25 : 4497-4498.](#) Reactie: Zylicz Z, Twycross R. Opioid-induced hyperalgesia may be more frequent than previously thought. [Journal of Clinical Oncology 2008; 26: 1564.](#)

52 - Davis MP

Davis MP, Walsh D, Lagman R et al. Controversies in pharmacotherapy of pain management. [Lancet Oncology 2005; 6: 696-704.](#)

53 - Davis MP

Davis MP, Weissman DE, Arnold RM. Opioid dose titration for severe cancer pain: a systematic evidence-based review. [Journal of Palliative Medicine 2004; 7: 462-468.](#)

54 - Dean M

Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. [Journal of Pain and Symptom Management 2004; 28: 497-504.](#)

55 - Deandrea S

Deandrea S, Montanan M, Moja L et al. Prevalence of undertreatment in cancer pain: a review of published literature. [Annals of Oncology 2008; 19: 1985-1991.](#)

56 - Deer TR

Deer TR, Caraway DL, Kim CK et al. Clinical experience with intrathecal bupivacaine in combination with opioid for the treatment of chronic pain related to failed back surgery syndrome and metastatic cancer pain of the spine. [The Spine Journal 2002; 2: 274-278.](#)

57 - DeNardis L

DeNardis L, Buckley B, Schemera A et al. Pharmacokinetics of rectal and oral controlled-release oxycodone tablets. Abstracts of the 8th world congress on pain 1996, 285-286.

58 - Devine EC

Devine EC. Meta-analysis of the effect of psychoeducational interventions on pain in adults with cancer. [Oncology Nursing Forum 2003; 30: 75-89.](#)

59 - [Djulgovic B](#)

Djulgovic B, Wheatly K, Ross J et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, CD003188.](#)

60 - [Dworkin RH](#)

Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et al. Advances in neuropathic pain. Diagnosis, mechanisms and treatment recommendations. [Archives of Neurology 2003; 60: 1524-1534.](#)

61 - [Eisenach JC](#)

Eisenach JC, DuPen S, Dubois M et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. [Pain 1995; 61: 391-399.](#)

62 - [Eisenberg E](#)

Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. [Anaesthesia and Analgesia 1995; 80: 290-295.](#)

63 - [Eisenberg E](#)

Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: Systematic review of randomized controlled trials. [European Journal of Pain 2006; 10: 667-676.](#)

64 - [Eisenberg E](#)

Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; 3: CD006146.](#)

65 - [Enting RH](#)

Enting RH, Oldenmenger WH, Rijt van der CCD et al. Parenteral opioids for cancer pain: a prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to potential opioids. *Cancer* 2002; 94: 3049-3056.

66 - [Ernst E](#)

Ernst E, Fialka V. Ice freezes pain? A review of the clinical effectiveness of analgesic cold therapy. [Journal of Pain and Symptom Management 1994; 9: 56-59.](#)

67 - [Fallon M](#)

Fallon M, Colvin L. Opioid induced hyperalgesia: fact or fiction? [Palliative Medicine 2008; 22: 5-6.](#)

68 - [Fellowes D](#)

Fellowes D, Barnes K, Wilkinson S. Aromatherapy and massage for symptom relief in patients with cancer. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; \(2\): CD002287.](#)

69 - [Finlay IG](#)

Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. [The Lancet Oncology 2005; 6: 392-400.](#)

70 - [Finnerup NB](#)

Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. [Pain 2005; 118: 289-305.](#)

71 - [Fitzgibbon EJ](#)

Fitzgibbon EJ, Hall P, Schroder C et al. 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 2002; 23: 165-170.](#)

72 - [French SD](#)

French SD, Cameron M, Walker BF et al. Superficial heat or cold for low back pain. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; 1: CD004750.](#)

73 - Freynhagen R

Freynhagen R, Bennet MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. [BMJ 2009; 339: 391-395.](#)

74 - Geels P

Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A et al. Palliative effect of chemotherapy: objective tumour response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. [Journal of Clinical Oncology 2000; 18: 2395-2405.](#)

75 - Gilron I

Gilron I, Bailey JM, Tu D et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. [New England Journal of Medicine 2005; 352: 1324-1334.](#)

76 - Glare P

Glare P, Walsh D, Sheehan D. The adverse effects of morphine: a prospective survey of common symptoms during repeated dosing for chronic cancer pain. [American Journal of Hospice & Palliative Care 2006; 23: 229-235.](#)

77 - Grond S

Grond S, Zech D, Diefenbach C et al. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. [Pain 1996; 64: 107-114.](#)

78 - Hagen NA

Hagen NA, Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer patients. [Cancer 1997; 79: 1428-1437.](#)

79 - Hagen NA

Hagen NA, Fisher K, Victorino C et al. A titration strategy is needed to manage breakthrough cancer pain effectively: observations from data pooled from three clinical trials. [Journal of Palliative Medicine 2007; 10: 47-55.](#)

80 - Hanks GW

Hanks GW, De Conno F, Cherny N et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. [British Journal of Cancer 2001; 84: 587-593.](#)

81 - Harris JT

Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. [Palliative Medicine 2003; 17: 248-256.](#)

82 - Hays H

Hays H, Hagen N, Thirlwell M et al. Comparative clinical efficacy and safety of immediate release and controlled release hydromorphone for chronic severe cancer pain. [Cancer 1994; 74: 1808-1816.](#)

83 - Hillner BE

Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. [Journal of Clinical Oncology 2003; 21: 4042-4057.](#)

84 - Hollingshead J

Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; 3: CD003726.](#)

85 - Indelicato RA

Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. [Journal of Clinical Oncology 2002; 20: 348-352.](#)

86 - Israel FJ

Israel FJ, Parker G, Charles M et al. Lack of benefit from paracetamol (acetaminophen) for palliative cancer patients requiring high-dose strong opioids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial.

[Journal of Pain and Symptom Management 2010; 38: 548-554.](#)

87 - [Jackson MB](#)

Jackson MB, Pounder D, Price C et al. Percutaneous cervical cordotomy for the control of pain in patients with pleural mesothelioma. [Thorax 1999; 54: 238-241.](#)

88 - [Jadad AR](#)

Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. The [Journal of the American Medical Association 1995; 274: 1870-1873.](#)

89 - [Kalso E](#)

Kalso E, Edwards JE, Moore A et al. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. [Pain 2004; 112: 372-380.](#)

90 - [Kannan TR](#)

Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S et al. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. [Journal of Pain and Symptom Management 2002; 23: 60-65.](#)

91 - [Kanpolat Y](#)

Kanpolat Y, Savas A, Ucar T et al. CT-guided percutaneous selective cordotomy for treatment of intractable pain in patients with malignant pleural mesothelioma. [Acta Neurochir \(Wien\). 2002 Jun;144\(6\):595-9; discussion 599.](#)

92 - [Kaplan R](#)

Kaplan R, Parris WC, Citron ML et al. Comparison of controlled-release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain. [Journal of Clinical Oncology 1998; 10: 3230-3237.](#)

93 - [Keskinbora K](#)

Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I. 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 2007; 34: 183-189.](#)

94 - [Klepstad P](#)

Klepstad P, Kaasa S, Jystad A et al. Immediate- or sustained release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized double-blind trial. [Pain 2003; 101: 193-198.](#)

95 - [Kloke M](#)

Kloke M, Rapp M, Bosse B et al. Toxicity and/or insufficient analgesia by opioid therapy: risk factors and the impact of changing the opioid. A retrospective analysis of 273 patients observed at a single center. [Supportive Care in Cancer 2000; 8: 479-486.](#)

96 - [Kress HG](#)

Kress HG, Oronska A, Kaczmarek Z. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 µgram for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. *Clinical Therapeutics* 2009; 31: 1177-1191.

97 - [Kumar MG](#)

Kumar MG, Lin S. Hydromorphone in the management of cancer-related pain : an update on routes of administration and dosage forms. [Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2007; 10: 505-518.](#)

98 - [Launay-Vacher V](#)

Launay-Vacher V, Karie S, Fau JB et al. Treatment of pain in patients with renal insufficiency: the World Health Organization three-step ladder adapted. [Journal of Pain 2005; 6: 137-148.](#)

99 - [LeBon B](#)

LeBon B, Zeppetella G, Higginson IJ. Effectiveness of topical administration of opioids in palliative care: a systematic review. [Journal of Pain and Symptom Management 2009; 37: 913-917.](#)

100 - [Lee MA](#)

Lee MA, Leng MEF, Tiernan EJJ. Retrospective study of the use of hydromorphone in palliative care patients with normal and abnormal urea and creatinine. [Palliative Medicine 2001; 15: 26-34.](#)

101 - Leppert W

Leppert W, Luczak J. The role of tramadol in cancer pain treatment – a review. [Supportive Care in Cancer 2005; 13: 5-17.](#)

102 - Lillemoe KD

Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. [Annals of Surgery 1993; 217: 447-455.](#)

103 - Lin CC

Lin CC, Chou PL, Wu SL et al. Long-term effectiveness of a patient and family pain education program on overcoming barriers to management of cancer pain. [Pain 2006; 122: 271-81.](#)

104 - Loenen van AC

Loenen van AC, Zuurmond WWA, Boddaert MSA et al. Toedienings- en omrekeningsschema's opiaten. Nederlands Tijdschrift voor Palliatieve Zorg 2004; 5: 11-14.

105 - Lussier D

Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. [The Oncologist 2004; 9: 571-591.](#)

106 - Maddocks I

Maddocks I, Somogyi A, Abbott F et al. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. [Journal of Pain and Symptom Management 1996; 12: 182-189.](#)

107 - Magni G

Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. A review of the current evidence. [Drugs 1991; 42: 730-748.](#)

108 - Maltoni M

Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C et al. A validation study of the WHO analgesic ladder : a two-step vs three-step strategy. [Supportive Care in Cancer 2005; 13: 888-894.](#)

109 - Mannino R

Mannino R, Coyne P, Swainey C et al. Methadone for cancer-related neuropathic pain: a review of the literature. [Journal of Opioid Management 2006; 2: 269-276.](#)

110 - Marinangeli F

Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. [Journal of Pain and Symptom Management 2004; 27: 409-416.](#)

111 - McDonald AA

McDonald AA, Portenoy RK. How to use antidepressants and anticonvulsants as adjuvant analgesics in the treatment of neuropathic cancer pain. [Journal of Supportive Oncology 2006; 4: 43-52.](#)

112 - McNicol E

McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. [The Journal of Pain 2003; 4: 231-256.](#)

113 - McNicol E

McNicol E, Strassels S, Goudas L et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. [Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 1975-1992.](#)

114 - McQuay H

McQuay H, Carroll D, Jadad AR et al. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. [British Medical Journal 1995; 311: 1047-1052.](#)

115 - McQuay HJ

McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, CD001793.](#)

116 - Mercadante S

Mercadante S, Casuccio A, Tirelli W et al. Equipotent doses to switch from high dose of opioids to transdermal buprenorphine. [Supportive Care in Cancer 2009; 17: 715-718](#)

117 - Mercadante S

Mercadante S, Ferrera P, Villari P et al. Frequency, indications, outcomes and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit. [Journal of Pain and Symptom Management 2009; 37: 632-641.](#)

118 - Mercadante S

Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. Pain mechanisms involved and outcome in advanced cancer patients with possible indications for celiac plexus block and superior hypogastric plexus block. [Tumori 2002; 88: 243-245.](#)

119 - Mercadante S

Mercadante S, Porzio G, Ferrera P et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. [European Journal of Pain 2008; 12: 1040-1046.](#)

120 - Mercadante S

Mercadante S, Porzio G, Fulfaro F et al. Switching from transdermal drugs: an observational study "N of 1" study of fentanyl and buprenorphine. [Journal of Pain and Symptom Management 2007; 34: 532-538.](#)

121 - Mercadante S

Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. [Cancer 2002; 94: 832-839.](#)

122 - Mercadante S

Mercadante S, Radbruch L, Davies A et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. [Current Medical Research and Opinion 2009; 25: 2805-2815.](#)

123 - Mercadante S

Mercadante S, Villari P, Ferrera P et al. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. [British Journal of Cancer 2007; 96: 1828-1833.](#)

124 - Mercadante S

Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. [Cancer 1999; 86: 1856-1866.](#)

125 - Mercadante SL

Mercadante SL, Berchovich M, Casuccio A et al. A prospective randomized study of corticosteroids as adjuvant drugs to opioids in advanced cancer patients. [The American Journal of Hospice & Palliative Care 2007; 24: 13-19.](#)

126 - Miaskowski C

Miaskowski C, Dodd M, West C et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of a self-care intervention to improve cancer pain management. [Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 1713-1720.](#)

127 - Moore RA

Moore RA, McQuay H. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. [Arthritis Research & Therapy 2005; 7: 1046-1051.](#)

128 - Müller-Busch HC

Müller-Busch HC, Lindena G, Tietze K et al. Opioid switch in palliative care, opioid choice by clinical need and opioid availability. [European Journal of Pain 2005; 9: 571-579.](#)

129 - Mystakidou K

Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E et al. Pain management of cancer patients with transdermal fentanyl: a

study of 1828 step I, II & III transfers. [The Journal of Pain 2004; 5: 119-132.](#)

130 - [Newell SA](#)

Newell SA, Sanson-Fischer RW, Savolainen NJ. Systematic review of psychological therapies for cancer patients: overview and recommendations for future research. [Journal of the National Cancer Institute 2002; 94: 558-584.](#)

131 - [Nicholson AB](#)

Nicholson AB. Methadone for cancer pain. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; 4: CD003971.](#)

132 - [Oliver JW](#)

Oliver JW, Kravitz RL, Kaplan SH et al. Individualized patient education and coaching to improve pain control among cancer outpatients. [Journal of Clinical Oncology 2001; 19: 2206-2212.](#)

133 - [Pace MC](#)

Pace MC, Passavanti MB, Grella E et al. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. [Frontiers in Bioscience 2007; 12: 1291-1299.](#)

134 - [Patt RB](#)

Patt RB, Proper G, Reddy S. The neuroleptics as adjuvant analgesics. [Journal of Pain and Symptom Management 1994; 9: 446-453.](#)

135 - [Pavlakis N](#)

Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2005. CD003474.](#)

136 - [Plancarte R](#)

Plancarte R, Leon-Casasola de OA, El-Helaly M et al. Neurolytic superior hypogastric plexus block for chronic pelvic pain associated with cancer. [Regional Anesthesia 1997; 22: 562-568.](#)

137 - [Polati E](#)

Polati E, Finco G, Gottin L et al. Prospective randomized double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer. [The British Journal of Surgery 1998; 85: 199-201.](#)

138 - [Portenoy RK](#)

Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. [Pain 1990; 41: 273-281.](#)

139 - [Portenoy RK](#)

Portenoy RK, Sibirceva U, Smout R et al. Opioid use and survival at the end of life: a survey of a hospice population. [Journal of Pain and Symptom Management 2006; 32: 532-540.](#)

140 - [Portenoy RK](#)

Portenoy RK, Waldman SD. Adjuvant analgesics in pain management: Part I. [Journal of Pain and Symptom Management 1994; 9: 390-391.](#)

141 - [Poulain P](#)

Poulain P, Denier W, Douma J et al. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine: a randomized, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain. [Journal of Pain and Symptom Management 2008; 36: 117-125.](#)

142 - [Prommer E](#)

Prommer E. The role of fentanyl in cancer-related pain. [Journal of Palliative Medicine 2009; 947-954.](#)

143 - [Quigley C](#)

Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. [Cochrane Database of Systematic Reviews. 2002; 1: CD003447.](#)

144 - [Quigley C](#)

Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; 3: CD004847.](#)

145 - [Raja SN](#)

Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. [Neurology 2002; 59: 1015-1021.](#)

146 - [Reddy S](#)

Reddy S, Patt RB. The benzodiazepines as adjuvant analgesics. [Journal of Pain and Symptom Management 1994; 9: 510-514.](#)

147 - [Reid CM](#)

Reid CM, Gooberman-Hill R, Hanks GW. Opioid analgesics for cancer pain: symptom control for the living or comfort for the dying? A qualitative study to investigate the factors influencing the decision to accept morphine for pain caused by cancer. [Annals of Oncology 2008; 19: 44-48.](#)

148 - [Reid CM](#)

Reid CM, Martin RM, Sterne JA et al. Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. [Archives of Internal Medicine 2006; 166: 837-843.](#)

149 - [Rhee C](#)

Rhee C, Broadbent AM. Palliation and liver failure: palliative medications dosage guidelines. [Journal of Palliative Medicine 2007; 10: 677-685.](#)

150 - [Rhodes DJ](#)

Rhodes DJ, Koshy RC, Waterfield WC et al. Feasibility of quantitative pain assessment in outpatient oncology practice. [Journal of Clinical Oncology 2001; 19: 501-508.](#)

151 - [Riley J](#)

Riley J, Ross JR, Rutter D et al. 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 2006; 14: 56-64.](#)

152 - [Ripamonti C](#)

Ripamonti C, Groff L, Brunelli C et al. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? [Journal of Clinical Oncology 1998; 16: 3216-3221.](#)

153 - [Robb K](#)

Robb K, Oxberry SG, Bennett MI et al. A Cochrane systematic review of transcutaneous electric nerve stimulation for cancer pain. [Journal of Pain and Symptom Management 2009; 37: 746-753.](#)

154 - [Rodriguez-Bigas M](#)

Rodriguez-Bigas M, Petrelli NJ, Herrera L et al. Intrathecal phenol rhizotomy for management of pain in recurrent unresectable carcinoma of the rectum. [Surgery, Gynecology and Obstetrics 1991; 173: 41-44.](#)

155 - [Rond de MEJ](#)

Rond de MEJ. Pain from zero to ten (thesis). Amsterdam, 2001.

156 - [Roqué M](#)

Roqué M, Martínez MJ, Alonso P et al. Radioisotopes for metastatic bone pain. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, CD003347.](#)

157 - [Ryan M](#)

Ryan M, Moynihan TJ, Loprinzi CL. As-needed morphine: yes, but at what dose and at what interval? [Journal of Clinical Oncology 2005; 23: 3849-3852.](#)

158 - [Saad F](#)

Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. [Journal of the National Cancer Institute 2002; 94: 1458-1468.](#)

159 - Saad F

Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. [Journal of the National Cancer Institute 2004; 96: 879-882.](#)

160 - Saarto T

Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; 4: CD005454.](#)

161 - Sanders M

Sanders M, Zuurmond W. Safety of unilateral and bilateral percutaneous cervical cordotomy in 80 terminally ill patients. [Journal of Clinical Oncology 1995; 13: 1509-1512.](#)

162 - Schug SA

Schug SA, Zech D, Grond S et al. A long-term survey of morphine in cancer pain patients. [Journal of Pain and Symptom Management 1992; 7: 259-266.](#)

163 - Sittl R

Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. [Clinical Therapeutics 2003; 23: 150-168.](#)

164 - Slatkin NE

Slatkin NE, Rhiner M. Phenol saddle blocks for intractable pain at end of life: report of four cases and literature review. [American Journal of Hospice & Palliative Care 2003; 20: 62-66.](#)

165 - Slavik E

Slavik E, Ivanović S, Grujić D et al. Microsurgical spinothalamic chordotomy in the treatment of cancer pain. [Journal of B.U.O.N. 2005; 10: 223-226.](#)

166 - Smith TJ

Smith TJ, Staats PS, Deer T et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity and survival. [Journal of Clinical Oncology 2002; 20: 4040-4049.](#)

167 - Sorge J

Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. [Clinical Therapeutics 2004; 26: 1808-1820.](#)

168 - Stockler M

Stockler M, Vardy J, Pillai et al. 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 2004; 22: 3389-3394.](#)

169 - Stoutz de ND

Stoutz de ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. [Journal of Pain and Symptom Management 1995; 10: 378-384.](#)

170 - Strouse TB

Strouse TB. Pharmacokinetic drug interactions in palliative care: focus on opioids. [Journal of Palliative Medicine 2009; 12: 1043-1050.](#)

171 - Stuart G

Stuart G, Cramond T. Role of percutaneous cervical cordotomy for pain of malignant origin. [Medical Journal of Australia 1993; 158: 667-670.](#)

172 - Svendsen KB

Svendson KB, Andersen S, Arnason S. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. [European Journal of Pain 2005; 9: 195-206.](#)

173 - [Swanson G](#)

Swanson G, Smith J, Bulich R et al. Patient-controlled analgesia for chronic cancer pain in the ambulatory setting: a report of 117 patients. [Journal of Clinical Oncology 1989; 36: 1903-1908.](#)

174 - [Sykes NP](#)

Sykes NP. A clinical comparison of laxatives in a hospice. [Palliative Medicine 1991; 5: 307-314.](#)

175 - [Sze WM](#)

Sze WM, Shelley M, Held I. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, CD004721.](#)

176 - [Tannock I](#)

Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W et al. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. [Journal of Clinical Oncology 1989; 7: 590-597.](#)

177 - [Tannock IF](#)

Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. [Journal of Clinical Oncology 1996; 14: 1756-1764.](#)

178 - [Tassinari D](#)

Tassinari D, Sartori S, Tamburini E et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. [Journal of Palliative Medicine 2008; 11: 492-501.](#)

179 - [Tatrow K](#)

Tatrow K, Montgomery GH. Cognitive behavioral therapy techniques for distress and pain in breast cancer patients: a meta-analysis. [Journal of Behavioral Medicine 2006; 29: 17-27.](#)

180 - [Thomas J](#)

Thomas J. Optimizing opioid management in palliative care. [Journal of Palliative medicine 2007; 10 \(Supplement 1\): S1-S18.](#)

181 - [Thorns A](#)

Thorns A, Sykes N. Opioid use in last week of life and implications for end-of-life decision-making. [Lancet 2000; 356: 398-399.](#)

182 - [Twycross R](#)

Twycross R. Paracetamol. *Progress in Palliative Care* 2000; 8: 198-202.

183 - [Vecht C](#)

Vecht C, Haaxma-Reiche H, Putten van WL et al. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. [Neurology 1989; 39: 1255-1257.](#)

184 - [Vecht ChJ](#)

Vecht ChJ, Smitt PAES. Transdermale opioïdtoediening: de pijnpleister. [Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1997; 141: 821-823.](#)

185 - [Verduijn MM](#)

Verduijn MM, Folmer H. Farmacotherapeutische richtlijn pijnbestrijding. [Huisarts en Wetenschap 2007; 50: 601-615.](#)

186 - [Vissers D](#)

Vissers D, Stam W, Nolte T et al. Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough

pain in cancer. [Current Medical Research and Opinion 2010; 26: 1037-1045.](#)

187 - Wallace KG

Wallace KG. Analysis of recent literature concerning relaxation and imagery interventions for cancer pain. [Cancer Nursing 1997; 20: 79-88.](#)

188 - Wanrooij B

Wanrooij B, Koelewijn M. Verlichting van pijn in de palliatieve fase. [Huisarts en Wetenschap 2005; 48: 132-139.](#)

189 - Wanrooij BS

Wanrooij BS, Linden van der YM, Koelewijn M. Radiotherapie: algemene principes en toepassingen in de palliatieve zorg. [Huisarts en Wetenschap 2006; 49: 573-578.](#)

190 - Watanabe S

Watanabe S, Bruera E. Corticosteroids as adjuvant analgesics. [Journal of Pain and Symptom Management 1994; 9: 442-445.](#)

191 - Watanabe S

Watanabe S, Pereira J, Tarumi Y et al. A randomized double-blind crossover comparison of continuous and intermittent subcutaneous administration of opioid for cancer pain. [Journal of Palliative Medicine 2008; 11: 570-574.](#)

192 - Watson C

Watson C. Antidepressant drugs as adjuvant analgesics. [Journal of Pain and Symptom Management 1994; 9: 392-405.](#)

193 - Weber WEJ

Weber WEJ. Farmacotherapie van neuropathische pijn door letsel van afferente zenuwvezels. [Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2001; 145: 813-817.](#)

194 - Weiss SC

Weiss SC, Emanuel LL, Fairclough DL et al. Understanding the experience of pain in terminally ill patients. [Lancet 2001; 357: 1311-1315.](#)

195 - Wiffen PJ

Wiffen PJ, Edwards JE, Barden J et al. Oral morphine for cancer pain. [Cochrane Database Systematic Review 2007, \(4\): CD003868.](#)

196 - Wiffen PJ

Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE et al. Gabapentin for acute and chronic pain. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; 3: CD005452.](#)

197 - Wilkinson TJ

Wilkinson TJ, Robinson BA, Begg EJ et al. Pharmacokinetics and efficacy of rectal versus oral sustained-release morphine in cancer patients. [Cancer Chemotherapy and Pharmacology 1992; 31: 251-254.](#)

198 - Wilson RK

Wilson RK, Weissman DE. Neuroexcitatory effects of opioids: treatment #58. [Journal of Palliative Medicine 2004; 7: 580-1.](#)

199 - Wilson RK

Wilson RK, Weissman DE. Neuroexcitatory effects of opioids: patient assessments #57. [Journal of Palliative Medicine 2004; 7: 580-1.](#)

200 - Wit de R

Wit de R, Dam van F, Zandbelt L et al. A pain education program for chronic cancer pain patients: follow-up results from a randomized controlled trial. [Pain 1997; 73: 55-69.](#)

201 - Wong GY

Wong GY, Schroeder DR, Carns PE et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. [The Journal of the American Medical Association](#) 2004; 291: 1092-1099.

202 - Wong JO

Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ et al. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. [Acta Anaesthesiologica Sinica](#) 1997; 35: 25-32.

203 - Wong MC

Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. [British Medical Journal](#) 2007; 335: 87.

204 - Yan BM

Yan BM, Myers RP. Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer. [American Journal of Gastroenterology](#) 2007; 102: 430-438.

205 - Zech DF

Zech DF, Grond S, Lynch J et al. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. [Pain](#) 1995; 63: 65-76.

206 - Zeppetella G

Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. [Cochrane Database of Systematic Reviews](#) 2006; 1: CD004311.

Bijlagen

1. *Pijnanamnese*

[Pijnanamnese](#)

2. *Handleiding Pijnanamnese*

[Handleiding Pijnanamnese](#)

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.