

# Pijn bij patiënten met kanker

**Vastgesteld op:** 06-12-2019

**Methode:** evidence based

**Regiohouder:** Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

**Gegenereerd op:** 04-10-2024

**Bron:** <https://palliaweb.nl/richtlijnen-palliatieve-zorg/richtlijn/pijn-bij-patienten-met-kanker>

# Inhoudsopgave

<b>PIJN BIJ PATIËNTEN MET KANKER</b>	<b>20</b>
Algemeen	20
Behandeling van de oorzaak	20
Niet-medicamenteuze behandeling	20
Medicamenteuze behandeling	20
Nociceptieve pijn	20
Stap 1	20
Stap 2	20
Stap 3	21
Behandeling van doorbraakpijn	21
Neuropatische pijn	22
Stap 1	22
Stap 2	22
Andere adjuvante analgetica	22
Invasieve behandeling	22
Diagnostiek en behandeling van pijn in de terminale fase	22
Links voor meer informatie	22
<b>INLEIDING</b>	<b>24</b>
Beslisbomen	24
<b>OVERZICHT AANBEVELINGEN</b>	<b>25</b>
Anamnese (2019)	25
Pijnmeting (2015)	25
Lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek (2015)	26
Multidimensionele benadering van pijn bij kanker (2015)	26
Voorlichting en educatie (2015)	26
Therapietrouw (2015)	26
Zelfmanagement (2015)	27
Communicatie (2008)	27
Ondersteunende zorg (2019)	27
Continuïteit en coördinatie van zorg (2019)	28
Causale behandeling van pijn bij patiënten met kanker	28
Systemische therapie (2008)	28
Radiotherapie (2008)	28
Radionucliden (2008)	28
Chirurgie (2008)	28
Primaire tumor	28
Metastasen	28
Bisfosfonaten (2008)	29
Niet-medicamenteuze behandeling	29
Multidisciplinaire en multimodale revalidatie (2015)	29
Warmtetherapie (2019)	29
Toepassen van koude (2008)	29
Massage (2019)	29
Manuele lymfedrainage (2008)	29
Hydrotherapie (2008)	29
Oefentherapie (2019)	29
Ontspanningsoefeningen en geleide verbeelding (2019)	30
Cognitieve gedragstherapie (2019)	30
Hypnotherapie (2008)	30
TENS (2019)	30
Medicamenteuze behandeling	30

Algemene aanbevelingen t.a.v. medicamenteuze behandeling van pijn bij patiënten met kanker (2019)	30
Paracetamol (2019)	30
NSAID's (2019)	31
Zwak werkende opioïden (2019)	31
Sterk werkende opioïden bij nociceptieve pijn (2015)	31
Doorbraakpijn (2015)	31
Toediening, dosering en dosistitratie (2019)	32
Lokale toediening van opioïden (2019)	32
Behandeling van bijwerkingen van opioïden (2019)	32
Opioïdgeïnduceerde hyperalgesie (2019)	33
Adjuvante analgetica (2015)	33
Geneesmiddeleninteractie met opioïden bij pijn bij kanker (2015)	34
Invasieve behandeling	34
Chordotomie (2019)	34
Plexus coeliacusblokkade (2019)	34
Neuraxiale (intrathecale of epidurale) toediening van opioïden (2019)	34
Plexus hypogastricusblokkade (2019)	34
Lower end blok of zadelblok (2019)	34
Neurolyse perifere zenuw (2019)	34
Patiënten met nierfunctiestoornissen (2008)	34
Patiënten met leverfunctiestoornissen (2019)	35
Oudere patiënten (2008)	35
Patiënten in de stervensfase (2019)	35
<b>HISTORIE</b>	<b>36</b>
Achtergrond	36
Doel van de richtlijn	37
Doelgroep	37
Werkwijze	37
<b>BEGRIPSBEPALING</b>	<b>39</b>
Nociceptieve versus neuropatische pijn	39
Somatische pijn versus viscerale pijn	39
Doorbraakpijn	40
Opioïdgeïnduceerde hyperalgesie	40
Total pain	40
<b>VOORKOMEN</b>	<b>41</b>
<b>OORZAKEN</b>	<b>42</b>
<b>DIAGNOSTIEK</b>	<b>43</b>
<b>ANAMNESE</b>	<b>44</b>
Aanbevelingen	44
Uitgangsvraag	44
Aanbevelingen	44
Literatuurbespreking	44
Overwegingen	44
<b>PIJNMETING</b>	<b>46</b>
Aanbevelingen	46
Uitgangsvraag	46
Aanbevelingen	46
Literatuurbespreking	46
Inleiding	46

Literatuur	46
Zoeken en selecteren	46
Beschrijving van de studies	47
Samenvatting literatuur	47
Unidimensionele metingen	47
Multidimensionele meting	47
Pijndifferentiatie	48
Pijnmetingen door derden	48
Conclusies	48
Overwegingen	49
Unidimensionele pijnmetingen	49
Multidimensioneel: de invloed van pijn op dagelijks functioneren	51
Doorbraakpijn	51
Neuropatische pijn	51
Specifieke groepen	51
<b>LICHAMELIJK ONDERZOEK EN AANVULLENDE DIAGNOSTIEK</b>	<b>52</b>
Aanbevelingen	52
Uitgangsvraag	52
Aanbevelingen	52
Literatuurbespreking	52
Overwegingen	52
<b>INTEGRALE BENADERING</b>	<b>53</b>
<b>MULTIDIMENSIONALE BENADERING VAN PIJN</b>	<b>54</b>
Aanbevelingen	54
Uitgangsvraag	54
Aanbevelingen	54
Literatuurbespreking	54
Inleiding	54
Literatuur	54
Zoeken en selecteren	54
Samenvatting literatuur	54
Conclusies	55
Overwegingen	55
<b>VOORLICHTING EN EDUCATIE</b>	<b>58</b>
Aanbevelingen	58
Uitgangsvraag	58
Aanbevelingen	58
Literatuurbespreking	58
Inleiding	58
Literatuur	58
Zoeken en selecteren	58
Relevante uitkomstmaten	59
Zoeken en selecteren (Methode)	59
Resultaten	59
Samenvatting literatuur	59
Beschrijving studies	59
Resultaten	63
Pijnintensiteit	63
Invloed van pijn op dagelijks functioneren	64
Kennis over pijn/barrières met betrekking tot pijn	65
Medicatierouw	67
Self efficacy	67
Conclusies	68

Overwegingen	68
Voorlichting en educatie	68
Inhoud van de voorlichting	69
Omstandigheden om voorlichting te geven	69
<b>THERAPIETROUW</b>	<b>71</b>
Aanbevelingen	71
Uitgangsvraag	71
Aanbevelingen	71
Literatuurbespreking	71
Inleiding	71
Literatuur	71
Samenvatting literatuur	71
Zoeken en selecteren	71
Conclusies	72
Overwegingen	72
2015	72
2019	73
<b>ZELFMANAGEMENT</b>	<b>74</b>
Aanbevelingen	74
Uitgangsvraag	74
Aanbevelingen	74
Literatuurbespreking	74
Inleiding	74
Literatuur	75
Zoeken en selecteren	75
Samenvatting literatuur	75
Conclusies	75
Overwegingen	75
<b>COMMUNICATIE</b>	<b>77</b>
Aanbevelingen	77
Uitgangsvraag	77
Aanbeveling	77
Literatuurbespreking	77
Inleiding	77
Literatuur	77
Conclusies	78
<b>ONDERSTEUNENDE ZORG</b>	<b>79</b>
Aanbevelingen	79
Uitgangsvraag	79
Aanbevelingen	79
Literatuurbespreking	79
Conclusies	80
Overwegingen	80
<b>CONTINUÏTEIT EN COÖRDINATIE VAN ZORG</b>	<b>81</b>
Aanbevelingen	81
Uitgangsvraag	81
Aanbevelingen	81
Literatuurbespreking	81
Inleiding	81
Literatuur	81
Tot 2007	81

2008-2016	82
Conclusies	82
Overwegingen	82
2008	82
Dossiervoering	82
Taakverdeling en verantwoordelijkheden	82
Verantwoordelijkheid	82
Eerste aanspreekpunt en dossiervoering	83
Aanpassing van pijnmedicatie	83
Continuïteit van zorg	83
2019	83
<b>BELEID EN BEHANDELING</b>	<b>85</b>
Inleiding	85
<b>CAUSALE BEHANDELING</b>	<b>86</b>
<b>SYSTEMISCHE THERAPIE</b>	<b>87</b>
Aanbevelingen	87
Uitgangsvraag	87
Aanbeveling	87
Literatuurbespreking	87
Inleiding	87
Literatuur	87
Zoeken en selecteren	87
Samenvatting literatuur	87
Conclusies	88
Overwegingen	88
<b>RADIOTHERAPIE</b>	<b>90</b>
Aanbevelingen	90
Uitgangsvraag	90
Aanbevelingen	90
Literatuurbespreking	90
Inleiding	90
Literatuur	90
Zoeken en selecteren	90
Pijn ten gevolge van primaire tumoren (of een lokaal recidief daarvan)	91
Pijn ten gevolge van metastasen	92
Conclusies	93
Pijn ten gevolge van primaire tumoren (of een lokaal recidief daarvan)	93
Pijn ten gevolge van metastasen	93
Overwegingen	94
Pijn ten gevolge van primaire tumoren (of een lokaal recidief daarvan)	94
Pijn ten gevolge van metastasen	94
<b>RADIONUCLIDEN</b>	<b>95</b>
Aanbevelingen	95
Uitgangsvraag	95
Aanbevelingen	95
Literatuurbespreking	95
Inleiding	95
Literatuur	96
Zoeken en selecteren	96
Samenvatting literatuur	96
Conclusies	98
Behandeling met een radionuclide ten opzichte van placebo	98

Onderlinge vergelijking tussen diverse radionucliden, aantal toedieningen, doseringen	98
Onderlinge vergelijking tussen diverse radionucliden, aantal toedieningen, doseringen	98
Behandeling met Sr-89-chloride ten opzichte van uitwendige radiotherapie	98
Uitwendige radiotherapie met of zonder aanvullend Sr-89-chloride	98
Behandeling met Sr-89-chloride met of zonder aanvullend chemotherapie	98
Chemotherapie met of zonder aanvullend Sr-89-chloride	98
Chemotherapie ten opzichte van Sr-89-chloride	98
Overwegingen	99
<b>CHIRURGIE</b>	<b>100</b>
Aanbevelingen	100
Uitgangsvraag	100
Aanbevelingen	100
Literatuurbespreking	100
Inleiding	100
Primaire tumor	100
Literatuur	100
Zoeken en selecteren	100
Samenvatting literatuur	101
Conclusies	102
Algemeen	102
Primaire tumor	102
Metastasen	102
Botmetastasen in wervels	102
Botmetastasen in lange pijpbeenderen (femur, humerus)	102
Metastasen in huid of subcutis	102
Overwegingen	102
Primaire tumor	102
Botmetastasen in wervels	103
Botmetastasen in lange pijpbeenderen (femur, humerus)	103
<b>BISFOSFONATEN</b>	<b>104</b>
Aanbevelingen	104
Uitgangsvraag	104
Aanbevelingen	104
Literatuurbespreking	104
Inleiding	104
Literatuur	104
Conclusies	105
Overwegingen	106
<b>NIET-MEDICAMENTEUZE BEHANDELING</b>	<b>107</b>
<b>MULTIDISCIPLINAIRE EN MULTIMODALE REVALIDATIE</b>	<b>108</b>
Aanbevelingen	108
Uitgangsvraag	108
Aanbeveling	108
Literatuurbespreking	108
Inleiding	108
Literatuur	108
Conclusies	109
<b>WARMTETHERAPIE</b>	<b>110</b>
Aanbevelingen	110
Uitgangsvraag	110
Aanbeveling	110

Literatuurbespreking	110
Inleiding	110
Literatuur	110
Tot 2007	110
2007-2016	110
Conclusies	110
Overwegingen	110
2008	110
2019	111
<b>TOEPASSEN VAN KOUDE</b>	<b>112</b>
Aanbevelingen	112
Uitgangsvraag	112
Aanbeveling	112
Literatuurbespreking	112
Inleiding	112
Literatuur	112
Tot 2007	112
Conclusies	112
Overwegingen	112
<b>MASSAGE</b>	<b>113</b>
Aanbevelingen	113
Uitgangsvraag	113
Aanbeveling	113
Literatuurbespreking	113
Inleiding	113
Literatuur	113
Beschrijving van de studies	113
Kwaliteit van bewijs	114
Massage versus géén massage	114
Conclusies	114
Overwegingen	115
<b>MANUELE LYMFEDRAINAGE</b>	<b>119</b>
Aanbevelingen	119
Uitgangsvraag	119
Aanbeveling	119
Literatuurbespreking	119
Conclusies	119
Overwegingen	120
<b>HYDROTHERAPIE</b>	<b>121</b>
Aanbevelingen	121
Uitgangsvraag	121
Aanbeveling	121
Literatuurbespreking	121
Conclusies	121
Overwegingen	121
<b>OEFENTHERAPIE</b>	<b>122</b>
Aanbevelingen	122
Uitgangsvraag	122
Aanbeveling	122
Literatuurbespreking	122
Inleiding	122



Literatuur	122
Beschrijving van de studies	122
Kwaliteit van bewijs	122
Oefentherapie versus usual care	123
Oefentherapie versus conventionele fysiotherapie of aerobic oefengroep	123
Conclusies	123
Overwegingen	123
2008	123
2019	123
<b>ONTSPANNINGSOEFENINGEN EN GELEIDE VERBEELDING</b>	<b>125</b>
Aanbevelingen	125
Uitgangsvraag	125
Aanbeveling	125
Literatuurbespreking	125
Inleiding	125
Literatuur 2007-2018	125
Beschrijving van de studies	125
Kwaliteit van bewijs	126
Ontspanningsoefeningen versus geen ontspanningsoefeningen	126
Conclusies	127
2008	127
2019	127
Overwegingen	127
2008	127
2019	127
<b>COGNITIEVE GEDRAGSTHERAPIE</b>	<b>128</b>
Aanbevelingen	128
Uitgangsvraag	128
Aanbeveling	128
Literatuurbespreking	128
Inleiding	128
Literatuur	128
Beschrijving van de studies	128
Kwaliteit van bewijs	128
Cognitieve gedragstherapie versus onbehandelde controle-arm	129
Conclusies	129
Overwegingen	129
<b>HYPNOTHERAPIE</b>	<b>130</b>
Aanbevelingen	130
Uitgangsvraag	130
Aanbeveling	130
Literatuurbespreking	130
Conclusies	130
Overwegingen	130
<b>TENS</b>	<b>131</b>
Aanbevelingen	131
Uitgangsvraag	131
Aanbeveling	131
Literatuurbespreking	131
Inleiding	131
Literatuur	131
Beschrijving van de studies	131
Kwaliteit van bewijs	132

TENS versus placebo	132
Conclusies	132
Overwegingen	132
2008	132
2019	132
<b>MEDICAMENTEUZE BEHANDELING</b>	<b>133</b>
<b>ALGEMENE AANBEVELINGEN</b>	<b>134</b>
Aanbevelingen	134
Uitgangsvraag	134
Aanbevelingen	134
Literatuurbespreking	134
Inleiding	134
Literatuur	135
Conclusies	135
Overwegingen	135
Invoed van comorbiditeit en andere risicofactoren voor bijwerkingen	135
Toedieningsweg	135
Onderhoudsmedicatie	135
Gebruik van zo nodig medicatie	136
<b>PARACETAMOL</b>	<b>137</b>
Aanbevelingen	137
Uitgangsvraag	137
Aanbevelingen	137
Literatuurbespreking	137
Inleiding	137
Literatuur	137
Kwaliteit van bewijs	138
Effect op pijn	138
Effect op kwaliteit van leven	138
Conclusies	138
2008	138
2019	138
Overwegingen	139
2008	139
2019	139
<b>NSAIDS</b>	<b>141</b>
Aanbevelingen	141
Uitgangsvraag	141
Aanbeveling	141
Literatuurbespreking	141
Inleiding	141
Literatuur	142
Kwaliteit van bewijs	143
Effect op pijn	144
Effect op kwaliteit van leven	144
Conclusies	144
2008	144
2019	144
Overwegingen	144
2008	144
2019	145
<b>ZWAKWERKENDE OPIOIDEN</b>	<b>146</b>

Aanbevelingen	146
Uitgangsvraag	146
Aanbeveling	146
Literatuurbespreking	146
Inleiding	146
Literatuur	146
Kwaliteit van bewijs	147
Conclusies	147
2008	147
2019	148
Overwegingen	148
2008	148
2019	148
<b>STERKWERKENDE OPIOIDEN BIJ NOCICEPTIEVE PIJN</b>	<b>150</b>
Aanbevelingen	150
Uitgangsvraag	150
Aanbevelingen	150
Literatuurbespreking	151
Inleiding	151
Misverstanden en weerstanden ten aanzien van opioïden	153
Gebruik van opioïden voor sedatie en/of bespoediging van het levenseinde	153
Literatuur	153
Zoeken en selecteren	153
Beschrijving studies	154
Resultaten	156
Subvraag 1: Is er verschil in effectiviteit tussen sterk werkende opioïden?	156
Subvraag 2: Zijn er verschillen in bijwerkingen tussen sterk werkende opioïden?	157
Subvraag 3: Wat is de effectiviteit van opioïden bij neuropatische pijn?	158
Subvraag 4: Leidt opioïdrotatie tot betere pijnbehandeling en/of minder bijwerkingen?	158
Conclusies	158
Subvraag 1: Is er verschil in effectiviteit tussen sterk werkende opioïden?	158
Subvraag 2: Zijn er verschillen in bijwerkingen tussen sterk werkende opioïden?	159
Subvraag 3: Wat is de effectiviteit van opioïden bij neuropatische pijn?	159
Subvraag 4: Leidt opioïdrotatie tot betere pijnbehandeling en/of minder bijwerkingen?	159
Overwegingen	159
Keuze voor een specifiek opioïd	159
Opioïden en neuropatische pijn	160
Opioïdrotatie	160
<b>DOORBRAAKPIJN</b>	<b>162</b>
Aanbevelingen	162
Uitgangsvraag	162
Aanbevelingen	162
Literatuurbespreking	162
Inleiding	162
Literatuur	163
Zoeken en selecteren	163
Relevante uitkomstmaten	163
Samenvatting literatuur	164
Vraagstelling A: Snelwerkend fentanylpreparaat versus placebo of ander snelwerkend opioïd of niet-gerandomiseerde studies met follow-up van minimaal een maand.	164
Vraagstelling B: Bijwerkingen van de snelwerkende opioïden	166
Conclusies	166
Vraagstelling A: Snelwerkend fentanylpreparaat versus placebo of ander snelwerkend opioïd of niet-gerandomiseerde studies met follow-up van minimaal een maand.	166
Vraagstelling B: Bijwerkingen van de snelwerkende opioïden	168
Overwegingen	168
Effectiviteit	168

Farmacokinetisch profiel	168
Bijwerkingen en risico's	169
Gebruiksgemak, tevredenheid en voorkeur van de patiënt	169
Kosten	170
<b>TOEDIENING VAN OPIOIDEN, DOSERING EN DOSISTITRATIE</b>	<b>171</b>
Aanbevelingen	171
Uitgangsvraag	171
Aanbevelingen	171
Literatuurbespreking	171
Inleiding	171
Literatuur	172
Conclusies	173
Overwegingen	174
2008	174
2019	174
<b>LOKALE TOEDIENING VAN OPIOÏDEN</b>	<b>176</b>
Aanbevelingen	176
Uitgangsvraag	176
Aanbeveling	176
Literatuurbespreking	176
Inleiding	176
Literatuur	176
Conclusies	176
Overwegingen	177
<b>BEHANDELING BIJWERKINGEN OPIOÏDEN</b>	<b>178</b>
Aanbevelingen	178
Uitgangsvraag	178
Literatuurbespreking	178
Inleiding	178
Literatuur	178
<b>MISSELIJKHEID EN BRAKEN</b>	<b>179</b>
Aanbevelingen	179
Literatuurbespreking	179
Inleiding	179
Literatuur	179
Kwaliteit van bewijs	180
Conclusies	180
2008	181
2019	181
Overwegingen	181
2008	181
2019	181
<b>OBSTIPATIE</b>	<b>182</b>
Aanbevelingen	182
Literatuurbespreking	182
Inleiding	182
Literatuur	182
Kwaliteit van het bewijs	183
Conclusies	183
2008	183
2019	183

Overwegingen	184
2008	184
2019	184
<b>SEDATIE</b>	<b>186</b>
Aanbevelingen	186
Literatuurbespreking	186
Inleiding	186
Literatuur	186
Kwaliteit van bewijs	187
Conclusies	187
2008	187
2019	187
Overwegingen	187
2008	187
2019	187
<b>DROGE MOND</b>	<b>188</b>
Aanbevelingen	188
Literatuurbespreking	188
Inleiding	188
Literatuur	188
Conclusies	188
2008	188
2019	189
Overwegingen	189
2008	189
2019	189
<b>COGNITIEVE VERANDERINGEN, HALLUCINATIES EN/OF DELIER</b>	<b>190</b>
Aanbevelingen	190
Literatuurbespreking	190
Inleiding	190
Literatuur	190
Kwaliteit van bewijs	191
Conclusies	191
2008	191
2019	191
Overwegingen	192
2008	192
2019	192
<b>JEUK</b>	<b>193</b>
Aanbevelingen	193
Literatuurbespreking	193
Inleiding	193
Literatuur	193
Conclusies	193
2008	193
2019	194
Overwegingen	194
2008	194
2019	194
<b>URINERETENTIE</b>	<b>195</b>
Aanbevelingen	195

Literatuurbespreking	195
Inleiding	195
Literatuur	195
Conclusies	195
2008	195
2019	195
Overwegingen	196
2008	196
2019	196
<b>MYOCLONIEËN</b>	<b>197</b>
Aanbevelingen	197
Literatuurbespreking	197
Inleiding	197
Literatuur	197
Conclusies	197
2008	197
2019	198
Overwegingen	198
2008	198
2019	198
<b>ADEMDEPRESSIE</b>	<b>199</b>
Aanbevelingen	199
Literatuurbespreking	199
Inleiding	199
Literatuur	199
Conclusies	199
Overwegingen	199
<b>OPIOÏDGEÏNDUCEERDE HYPERALGESIE</b>	<b>200</b>
Aanbevelingen	200
Uitgangsvraag	200
Aanbevelingen	200
Literatuurbespreking	200
Inleiding	200
Literatuur	200
Beschrijving van studies	200
Conclusies	200
Overwegingen	200
<b>ADJUVANTE ANALGETICA</b>	<b>202</b>
Aanbevelingen	202
Uitgangsvraag	202
Deelvragen	202
Aanbevelingen	202
Literatuurbespreking	202
Inleiding	202
Literatuur	203
Relevante uitkomstmaten	203
Zoeken en selecteren (Methode)	203
Resultaten	203
Zoeken en selecteren	203
Beschrijving studies	203
Resultaten	205
Zoeken en selecteren	207
Beschrijving studies	207

Resultaten	208
Zoeken en selecteren	211
Beschrijving studies	211
Resultaten	211
Zoeken en selecteren	212
Beschrijving studies	213
Resultaten	214
Conclusies	216
Deelvraag 1: Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met anti-epileptica te worden behandeld?	216
Deelvraag 2: Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met antidepressiva te worden behandeld?	216
Deelvraag 3: Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met NMDA receptorantagonisten te worden behandeld?	217
Deelvraag 4: Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met overige adjuvante analgetica te worden behandeld?	217
Overwegingen	217
Overwegingen algemeen	217
Overwegingen anti-epileptica	218
Overwegingen antidepressiva	218
Overwegingen NMDA receptor-antagonisten	219
Overwegingen overige adjuvante analgetica	219
Lidocaïne	219
Overige lokaalanesthetica	219
<b>GENEESMIDDELENINTERACTIES MET OPIOÏDEN</b>	<b>220</b>
Aanbevelingen	220
Uitgangsvraag	220
Aanbevelingen	220
Literatuurbespreking	220
Inleiding	220
Literatuur	220
Zoeken en selecteren (Methode)	221
Relevante uitkomstmaten	221
Resultaten	221
Beschrijving studies	221
Resultaten	222
Deelvraag 1: Wat voor geneesmiddeleninteracties van opioïden en andere geneesmiddelen worden er beschreven in de literatuur en wat is de incidentie hiervan?	222
Deelvraag 2. Wat zijn de risicofactoren van patiënten voor het ontwikkelen van adverse events door deze geneesmiddeleninteracties?	222
Deelvraag 3: Worden er in de literatuur interventies beschreven voor:	222
Deelvraag 4. Is er evidence over de effectiviteit van interventies voor de preventie van geneesmiddeleninteracties bij opioïden?	222
Conclusies	222
Overwegingen	223
<b>INVASIEVE BEHANDELING</b>	<b>224</b>
Inleiding	224
<b>CHORDOTOME</b>	<b>225</b>
Aanbevelingen	225
Uitgangsvraag	225
Aanbevelingen	225
Literatuurbespreking	225
Inleiding	225
Literatuur	226
Tot 2007	226
Zoeken en selecteren	226
Samenvatting literatuur	226

2007-2016	226
Beschrijving van de studies	226
Conclusies	226
2008	226
Overwegingen	227
2008	227
2019	227
<b>PLEXUS COELIACUSBLOKKADE</b>	<b>228</b>
Aanbevelingen	228
Uitgangsvraag	228
Aanbeveling	228
Literatuurbespreking	228
Inleiding	228
Literatuur	229
Tot 2007	229
2007-2016	229
Beschrijving van de studies	229
Kwaliteit van bewijs	229
Plexus coeliacusblokkade versus medicamenteuze behandeling	230
Conclusies	230
2008	230
2019	231
Overwegingen	231
2008	231
2019	231
<b>NEURAXIALE TOEDIENING OPIOÏDEN</b>	<b>233</b>
Aanbevelingen	233
Uitgangsvraag	233
Aanbevelingen	233
Literatuurbespreking	233
Inleiding	233
Literatuur	234
Tot 2007	234
Epidurale en intrathecale opioïden	234
Epidurale en intrathecale toevoegingen	235
2007-2016	235
Beschrijving van de studies	235
Kwaliteit van bewijs	235
Neuraxiale toediening van opioïden versus usual care	235
Conclusies	236
2008	236
2019	236
Overwegingen	236
2008	236
2019	236
<b>PLEXUS HYPOGASTRICUSBLOKKADE</b>	<b>238</b>
Aanbevelingen	238
Uitgangsvraag	238
Aanbeveling	238
Literatuurbespreking	238
Inleiding	238
Literatuur	238
Conclusies	239
2008	239
2019	239



Overwegingen	239
2008	239
2019	239
<b>LOWER END BLOCK OF ZADELBLOK</b>	<b>240</b>
Aanbevelingen	240
Uitgangsvraag	240
Aanbevelingen	240
Literatuurbespreking	240
Inleiding	240
Literatuur	240
Conclusies	241
2008	241
2019	241
Overwegingen	241
2008	241
2019	241
<b>NEUROLYSE PERIFERE ZENUW</b>	<b>242</b>
Aanbevelingen	242
Uitgangsvraag	242
Aanbeveling	242
Literatuurbespreking	242
Inleiding	242
Literatuur	242
Conclusies	243
Overwegingen	243
2008	243
2019	243
<b>SPECIALE PATIËTENGROEPEN</b>	<b>244</b>
<b>PATIËNTEN MET NIERFUNCTIESTOORNISSEN</b>	<b>245</b>
Aanbevelingen	245
Uitgangsvraag	245
Aanbevelingen	245
Rationale	245
Medicamenteuze behandeling	245
Analgetica	245
Opioiden	246
Co-analgetica	246
Literatuurbespreking	246
Inleiding	246
Zoeken en selecteren	247
Relevante uitkomstmaten	248
Zoeken en selecteren (Methode)	248
Resultaten	248
Samenvatting literatuur	248
Beschrijving studies	248
Resultaten	248
Bewijskracht van de literatuur	248
Conclusies	248
Overwegingen	248
Analgetica	249
Paracetamol	249
NSAID'S	249
Opioiden	249

Co-analgetica	252
Antidepressiva	253
Tricyclische antidepressiva	253
SNRI's	253
Anti-epileptica	253
<b>PATIËNTEN MET LEVERFUNCTIESTOORNISSEN</b>	<b>255</b>
Aanbevelingen	255
Uitgangsvraag	255
Aanbevelingen	255
Literatuurbespreking	255
Inleiding	255
Literatuur	255
Paracetamol	256
NSAID's	256
Opioiden	256
Conclusies	256
Paracetamol	256
NSAID's	256
Opioiden	256
Overwegingen	257
<b>OUDERE PATIËNTEN</b>	<b>259</b>
Aanbevelingen	259
Uitgangsvraag	259
Aanbevelingen	259
Algemeen	259
Behandeling	259
Niet-medicamenteuze behandeling	259
Medicamenteuze behandeling	259
Analgetica	259
Co-analgetica	260
Literatuurbespreking	261
Inleiding	261
Zoeken en selecteren	261
Relevante uitkomstmaten	261
Zoeken en selecteren (Methode)	262
Resultaten	262
Samenvatting literatuur	262
Beschrijving studies	262
Resultaten	262
Bewijskracht van de literatuur	262
Conclusies	262
Overwegingen	262
Herkenning en evaluatie van pijn bij oudere patiënten met kanker	263
Behandeling van pijn	263
Niet-medicamenteuze behandeling	263
Medicamenteuze behandeling	263
Analgetica	263
Co-analgetica	266
<b>PATIËNTEN IN DE STERVENSFASE</b>	<b>269</b>
Aanbevelingen	269
Uitgangsvraag	269
Aanbevelingen	269
Literatuurbespreking	269
Inleiding	269
Literatuur	270

Tot 2007	270
Vóór komen van pijn bij patiënten met kanker in de terminale fase	270
Opioidgebruik bij patiënten met pijn bij kanker in de terminale fase	270
Communicatie en ondersteuning van de mantelzorg in de terminale fase	270
2008-2017	270
Conclusies	271
2008	271
2019	271
Overwegingen	271
2008	271
2019	271
<b>BESLISBOOM</b>	<b>273</b>
FAQ	273
<b>REFERENTIES</b>	<b>274</b>
<b>BIJLAGEN</b>	<b>275</b>
Actualisatie	275
Houderschap richtlijn	275
Juridische betekenis van richtlijnen	275
Initiatief	275
Eigenaarschap en verantwoording	275
Autoriserende/instemmende en bij de richtlijnwerkgroep betrokken verenigingen	275
Financiering	276
Procesbegeleiding	276
Werkgroepleden	276
Klankbordleden	276
Ondersteuning	277
Werkgroepleden	277
Met ondersteuning van	277

## Pijn bij patiënten met kanker

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Samenvatting

### Algemeen

- Doe altijd een anamnese en lichamelijk onderzoek en op indicatie aanvullend onderzoek. Maak bij moeilijk behandelbare pijn gebruik van de gestructureerde pijnanamnese van V&VN.
- Maak op basis van de aard van de pijn en eventuele begeleidende verschijnselen onderscheid tussen nociceptieve en neuropatische pijn.
- Schenk aandacht aan de somatische, psychische, sociale en spirituele dimensies van de pijn.
- Meet regelmatig pijn met behulp van een Numeric Rating Scale. Onderneem actie, indien de pijnintensiteitscore  $\geq 4$  is en de patiënt hiermee instemt.
- Stel de oorza(a)k(en) en beïnvloedende factoren van de pijn vast.
- Geef voorlichting over pijn en de behandeling ervan en stimuleer therapietrouw en zelfmanagement.
- Zorg voor ondersteuning van patiënt en naasten.
- Bevorder de continuïteit en coördinatie van zorg d.m.v. een individueel zorgplan, één centrale zorgverlener en goede overdracht en overleg tussen verschillende betrokken zorgverleners.

### Behandeling van de oorzaak

- Behandeling van de onderliggende ziekte (systemische therapie) of comorbiditeit.
- Verder: radiotherapie, nucleaire therapie, chirurgie, bisfosfonaten (zoledroninezuur i.v. of clodroninezuur p.o.) bij de ziekte van Kahler of bij botmetastasen.
- Behandeling van lichamelijke klachten (bijv. hoesten) die pijn uitlokken of verergeren.

### Niet-medicamenteuze behandeling

- Maak zo nodig gebruik van klassieke massage en/of ontspanningsoefeningen, al dan niet in combinatie met geleide verbeelding.

### Medicamenteuze behandeling

- Kies bij voorkeur voor orale of transdermale toediening
- Kies voor s.c. of i.v. toediening indien orale en transdermale toediening niet mogelijk zijn of onvoldoende snel tot het gewenste effect leiden.
- Kies voor intrathecale of epidurale toediening bij onvoldoende pijnstillend effect en/of ernstige bijwerkingen van behandeling met opioïden.
- Hanteer voor de onderhoudsbehandeling een vast schema en een stapsgewijze benadering
- Wees extra alert op geneesmiddeleninteracties met opioïden bij patiënten met polyfarmacie en/of patiënten >70 jaar.

### Nociceptieve pijn

#### Stap 1

- Paracetamol 3dd 1000 mg
- Evt. in combinatie met een niet-selectief NSAID (diclofenac tot 3dd 50 mg, naproxen tot 2dd 500 mg of ibuprofen tot 4dd 600 mg), echter niet bij een creatinineklaring van  $<30$  ml/minuut, bij verminderde leverfunctie (Child-Pugh score A-C) en bij hartfalen.

#### Stap 2

- Morfine SR (2dd 20 mg >70 jaar 2dd 10 mg bij voorkeur niet bij creatinineklaring  $<30$  ml/min) fentanyl transdermaal (12 ug/uur), oxycodon SR (2dd 10 mg >70 jaar 2dd 5 mg), hydromorfon SR (2dd 4 mg), methadon (alleen indien (overleg met

iemand met) ervaring met dit middel) of tapentadol (2dd 50 mg).

- Zo nodig in combinatie met paracetamol en/of een NSAID.
- Altijd in combinatie met medicatie voor doorbraakpijn (zie Behandeling van doorbraakpijn).
- Altijd in combinatie met een laxans (macrogol/elektrolyten of magnesiumhydroxide).
- Behandel misselijkheid zo nodig met metoclopramide, domperidon of haloperidol en persisterende sufheid zo nodig met methylfenidaat.
- Overweeg opioïdrotatie bij moeilijk te behandelen bijwerkingen (zie Stap 3).
- Verlaag bij opioïdgeïnduceerde hyperalgesie de opioïd dosis met 40-50% en start daarnaast met methadon. Overweeg bij onvoldoende effect hiervan opioïdrotatie naar buprenorfine of (tijdens opname) ketamine i.v.
- Beoordeel het effect van sterkwerkende opioïden na 24 uur; hoog bij onvoldoende effect op in stappen van 50%. Pas in principe de dosering aan als er meer dan 3x per 24 uur doorbraakmedicatie voor onvoorspelbare doorbraakpijn noodzakelijk is.
- Start met s.c. of i.v. toediening van morfine, oxycodon of hydromorfon indien een snel effect gewenst is of indien de pijn onvoldoende onder controle is met oraal of transdermaal toegediend opioïd. Maak in het ziekenhuis gebruik van Patient Controlled Anesthesia (PCA) bij patiënten die controle willen en kunnen hebben over toediening van doorbraakmedicatie.

### Stap 3

- Pas opioïdrotatie toe als er sprake is van onvoldoende effect en/of onacceptabele bijwerkingen van een opioïd.
- Pas lokale behandeling met morfinegel als aanvullende behandeling toe bij pijnlijke huidulcera bij onvoldoende effect systemisch toegediende analgetica.

Omreken tabel opioïden<sup>I</sup>

MORFINE		FENTANYL	OXICODON		HYDROMORFON		TRAMADOL	BUPRENORFIN
oraal	s.c./i.v.	pleister	oraal	s.c./i.v.	oraal	s.c./i.v.	oraal	pleister
mg per 24 uur	mg per 24 uur	µg per uur	mg per 24 uur	mg per 24 uur	mg per 24 uur	mg per 24 uur	mg per 24 uur	µg per uur
30	10	12	20	10	6 <sup>II</sup>	2	150	
60	20	25	40	20	12	4	300	
120	40	50	80	40	24	8	- <sup>III</sup>	52,5
180	60	75	120	60	36	12	-	
240	80	100	160	80	48	16	-	105
360	120	150	240	120	72	24	-	- <sup>IV</sup>
480	160	200	320	160	96	32	-	-

<sup>I</sup> Bij het overgaan van het ene opioïd naar het andere (opioïdrotatie) vanwege bijwerkingen wordt geadviseerd om 75% van de equi-analgetische dosis te geven.<sup>II</sup> 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.

<sup>III</sup> De maximale dagdosering van tramadol is 400 mg/24 uur.

<sup>IV</sup> Hogere doseringen buprenorfine dan 140 µg per uur worden niet geadviseerd.

<sup>V</sup> De maximaal onderzochte dosis is 500 mg/dag. Over hogere doses kunnen geen uitspaken worden gedaan.

### Behandeling van doorbraakpijn

- Behandel (indien mogelijk) de oorzaak van de doorbraakpijn en vermijd of behandel (indien mogelijk) uitlokkende factoren.
- Start bij onvoorspelbare doorbraakpijn met een snelwerkend fentanylpreparaat. Start met de laagste dosering en titreer de

dosis aan de hand van het effect op de doorbraakpijn.

- Kies bij voorspelbare doorbraakpijn voor een IR opioïd of een snelwerkend fentanylpreparaat; houd bij het tijdstip van toediening rekening met de tijd die nodig is voor het optreden van het pijnstillende effect. Start bij een IR opioïd met 1/6 van de (equivalente) dagdosering van het opioïd.
- Combineer de medicamenteuze behandeling van doorbraakpijn met niet-medicamenteuze behandeling en/of (indien mogelijk en zinvol) invasieve technieken.

## Neuropatische pijn

### Stap 1

- Start bij gemengd neuropatische en nociceptieve pijn met sterkwerkende opioïden (als bij stap 2 voor nociceptieve pijn). Sla stap 1 over bij zuiver neuropatische pijn; voeg evt. in een later stadium (bij onvoldoende effect op de hieronder genoemde middelen) een opioïd toe.

### Stap 2

- Anti-epilepticum (pregabaline, gabapentine, lamotrigine, levetiracetam), of
- Tricyclisch antidepressivum (amitriptyline of (voorkeur bij ouderen) nortriptyline), of
- SNRI (venlafaxine of duloxetine).

## Andere adjuvante analgetica

- Geef ter voorkoming van een pain flare bij radiotherapie voor pijnlijke botmetastasen, vooraf corticosteroiden.
- Overweeg het kortdurend toevoegen van corticosteroiden bij pijn bij patiënten met kanker.
- Overweeg het gebruik van cannabinoïden bij patiënten met pijn bij kanker wanneer deze met de overige middelen onvoldoende behandeld kunnen worden.

## Invasieve behandeling

- Unilaterale chordotomie (bij eenzijdig gelokaliseerde pijn onder C5, levensverwachting <1-2 jaar en ervaring van het centrum met de ingreep).
- Plexus coeliacusblokkade (bij bovenbuikpijn ten gevolge van een maligniteit, zodra er sprake is van behandeling met opioïden).
- Neuraxiale toediening van opioïden zo nodig in combinatie met een lokaalanestheticum en/of clonidine:
- intrathecaal, indien orale, transdermale of parenterale behandeling met opioïden leidt tot onvoldoende pijnstillend effect en/of gepaard gaat met ernstige bijwerkingen;
- epiduraal, indien intrathecale behandeling niet mogelijk is of bij een zeer korte levensverwachting (korter dan 4 weken).
- Plexus hypogastricusblokkade (bij viscerale pijn, veroorzaakt door tumoren in het bekken).
- Lower end block (bij perineale pijn, indien andere behandelingen falen en de patiënt geen blaas- en rectumfunctie meer heeft).
- Neurolyse van een zenuw (bij lokale pijn).

## Diagnostiek en behandeling van pijn in de terminale fase

- Maak bij onrust onderscheid tussen onrust door een terminaal delier (verlaag dosering of roteeer opioïd) en onrust door pijn (intensieveer pijnbestrijding).
- Staak in principe paracetamol en NSAID's.
- Voorkeur voor transdermale toediening van fentanyl of evt. buprenorfine; alternatief: continue s.c. toediening van morfine (niet bij pre-existente creatinineklaring <50 ml/min) of oxycodon.
- Dien doorbraakmedicatie s.c. of evt. i.v. toe, of via het mondslijmvlies.

## Links voor meer informatie

- [Themapagina op Palliaweb](#)
- [Patiënteninformatie op Overpalliatievezorg](#)

- [Beslisboom op Palliaguide](#)

## Inleiding

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

## Beslisbomen

Kijk ook op Palliaguide voor de [Beslisboom: Pijn bij patiënten met kanker \(in de palliatieve fase\)](#)

Palliaguide toont beslisbomen voor diagnostiek en behandeling op basis van patiënt- en ziektegegevens. De beslisbomen, ontwikkeld met zorgprofessionals en op basis van de richtlijn, zijn inzichtelijk, bruikbaar en toegankelijk via een app voor tablet en website ((nog) niet voor smartphone).



## Overzicht aanbevelingen

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Onderstaande is een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen uit de multidisciplinaire evidence-based richtlijn Pijn bij Kanker. De richtlijn beperkt zich tot pijn bij patiënten met kanker en is zowel van toepassing op de curatieve fase als op de palliatieve fase. Preventie van pijn bij patiënten met kanker wordt in deze richtlijn niet besproken, omdat hierover onvoldoende gegevens beschikbaar zijn in de literatuur. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Bij medische besluitvorming dient rekening te worden gehouden met de omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Behandeling en procedures met betrekking tot de individuele patiënt berusten op wederzijdse communicatie tussen patiënt, arts en andere zorgverleners.

Bij de evidence-based herziene modules (2015 en 2019) zijn de aanbevelingen voorzien van een gradering met cijfers en letters om de verhouding tussen de kwaliteit van de evidence en de sterkte van de aanbeveling weer te geven, zie tabel Gradering van aanbevelingen. Deze werkwijze is gebaseerd op de methodiek zoals voorgesteld door de GRADE working group (zie <http://www.gradeworkinggroup.org>).

De modules uit 2008 zijn ontwikkeld met de EBRO methodiek (zie [Historie](#), tabel 1 'Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies' van de NVA-richtlijn). Derhalve zijn de bijbehorende aanbevelingen niet voorzien van een gradering. Consensus-based modules zijn evenmin voorzien van een gradering.

Diagnostiek van pijn bij patiënten met kanker 

### Anamnese (2019)

- Neem de tijd voor de pijnanamnese en neem zo nodig een hetero-anamnese af.
- 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. Maak daarbij onderscheid tussen achtergrondpijn en eventuele doorbraakpijn;
  - de fysieke, psychische, sociale en spirituele dimensie van de pijn (zie ook [Multidimensionele benadering](#));
  - de oorzaak van de pijn;
  - factoren die de pijn veroorzaken of beïnvloeden (in positieve of negatieve zin);
  - de invloed op fysiek, psychisch en sociaal functioneren;
  - de invloed van klachten op het functioneren overdag (sociale contacten, hobby's, werk) en 's nachts (slapen);
  - de betekenis die aan de pijn wordt toegekend;
  - de invloed van klachten op de ervaren kwaliteit van leven;
  - 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. gedachten over bijwerkingen en 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
- Maak op basis van de aard van de pijn en eventuele begeleidende verschijnselen onderscheid tussen nociceptieve en neuropatische pijn.
- Vraag naar comorbiditeit en ga na of deze van invloed is op de (medicamenteuze) behandeling
- Maak bij moeilijk behandelbare pijn gebruik van de gestructureerde pijnanamnese van V&VN.

### Pijnmeting (2015)

- Gebruik bij voorkeur de Numerical Rating Scale en als tweede keus de Visual Analogue Scale of Verbal Rating Scale voor het meten van pijn bij patiënten met kanker (IC).
- Onderneem actie, volgens de beschreven interventies in deze richtlijn, indien de pijnintensiteitscore  $\geq 4$  is (op een 11-punts schaal) en de patiënt hiermee instemt, en evalueer het effect hiervan met een pijnscore (ID).
- Meet pijn regelmatig bij patiënten met kanker. Het aantal keer is afhankelijk van de plaats waar de patiënt verblijft:

- ziekenhuis: Meet bij opgenomen patiënten pijn twee- tot driemaal daags. Meet pijn bij elke poliklinisch bezoek;
- verpleeghuis/hospice: Meet bij patiënten met pijn en/of pijnmedicatie de pijn minimaal eenmaal per dag. Meet pijn bij patiënten zonder pijn minimaal eenmaal per week;
- thuis: Stimuleer patiënten met pijn om dagelijks een pijndagboek bij te houden.
- Leg alle pijnscores vast in het (elektronisch) patiëntendossier (ID).
- Streef bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker naar een afname van de pijnscore met minimaal twee punten of 30% en bij voorkeur naar een pijnintensiteitscore van <4 (op 11-punts pijnschaal) (ID).
- Informeer altijd bij de patiënt of de aangegeven pijnintensiteit voor hem acceptabel is (ID).
- Gebruik gedragsobservatieschalen bij patiënten met cognitieve beperkingen die hun pijn niet aan kunnen geven met een Numeric Rating Scale, Visual Analogue Scale of Verbal Rating Scale (IC).
- Gebruik de DN4 of de PainDetect om te screenen of een patiënt neuropatische pijn heeft (IC).
- Gebruik de Brief Pain Inventory of de McGill Pain Questionnaire om de invloed van pijn op het dagelijks functioneren uit te vragen (IC).
- Neem naast het gebruik van meetinstrumenten een multidimensionele pijnanamnese af (ID).

### Lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek (2015)

- Verricht een lichamelijk onderzoek om een totaalbeeld te krijgen van de pijn van de patiënt en over de mogelijke oorzaken ervan.
- Verricht aanvullende diagnostiek naar oorzaken van pijn indien dit noodzakelijk is voor een betere analyse en indien er consequenties voor behandeling of begeleiding zijn. Haalbaarheid en wenselijkheid zijn hierbij eveneens van groot belang

Integrale benadering 

### Multidimensionele benadering van pijn bij kanker (2015)

- Voor iedere hulpverlener betrokken bij de behandeling van patiënten met kanker en pijn: schenk aandacht aan de vier dimensies (somatisch, psychisch, sociaal en spiritueel) bij de diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Stel de oorza(a)k(en) en beïnvloedende factoren van de pijn vast (ID).
- Voor de huisarts: informeer en betrek zo nodig de medisch specialist bij de diagnostiek en behandeling van pijn bij kanker (ID).
- Schakel een geschikte gespecialiseerde psychosociale hulpverlener in (zoals een psycholoog, psychiater, maatschappelijk werker en/of geestelijk verzorger, liefst met ervaring met patiënten met kanker) als uit de pijnanamnese blijkt dat psychische, sociale en/of spirituele aspecten een belangrijke bijdrage aan de pijn (lijken te) leveren (2D).
- Overweeg een verwijzing naar een revalidatiearts wanneer chronische pijnklachten bij kanker samengaan met aanzienlijke beperking in het dagelijks functioneren en waarbij eerdere behandelingen, gericht op het verbeteren van het functioneren bij pijn, onvoldoende resultaat hebben gehad (2D).

### Voorlichting en educatie (2015)

- Geef patiënten met pijn bij kanker en hun naasten voorlichting over pijn en de eventuele behandeling ervan (1B).
- Pas de gegeven informatie aan op het kennis- en opleidingsniveau van de patiënt, de pijnbehandeling en diens conditie (1C).
- Betrek ook de naasten bij de voorlichting wanneer mogelijk en na akkoord van de patiënt (1C).
- Zorg ervoor dat pijnvoorlichting en educatie zo veel mogelijk gegeven wordt door zowel de arts als de verpleegkundige (2D).
- Gebruik voor de inhoud van de voorlichting tenminste de onderwerpen zoals beschreven in tabel 1 van de NVA-richtlijn (2D).
- Geef mondelinge voorlichting en educatie en vul deze aan met schriftelijke en/of digitale informatie over pijn en pijnbehandeling (1C).
- Zorg voor herhaalde voorlichting en educatie (bij voorkeur wekelijks) voor een optimaal effect (2D).

### Therapietrouw (2015)

- Geef uitleg over indicatie, werking en bijwerkingen van het geneesmiddel (1D).

- Evalueer samen met de patiënt of hij zijn medicatie conform het voorschrift gebruikt. Hier is een rol weggelegd voor de voorschrijver en de apotheker (2D).
- Wees altijd alert op medicatiefouten en therapie-ontrouw (2D).
- Wees alert op (eventueel door angst ingegeven) misverstanden en onjuiste gedachten over het gebruik van pijnmedicatie (2D).
- Maak de doseerschema's van de verschillende geneesmiddelen zo eenvoudig mogelijk, waarbij de geneesmiddelen zo veel mogelijk op dezelfde momenten worden ingenomen (2D).
- Houd extra rekening met therapie-ontrouw bij ouderen, patiënten met een cognitieve beperking patiënten die de Nederlandse taal niet beheersen en patiënten die ingewikkelde doseerschema's hebben (2D).
- Maak voor de onderhoudsbehandeling zo nodig gebruik van een medicatiecassette of geneesmiddeldoseersysteem en/of schakel een mantelzorgverpleegkundige in voor het aanreiken van de medicatie (2D).
- Voor de apotheker, voorschrijver en patiënt: Zorg voor een correct, up-to-date medicatieoverzicht (1D).
- Informeer de patiënt dat hij verantwoordelijk is voor het doorgeven van medicatiewijzigingen aan de apotheek (2D).
- Vermeld bij intercollegiale correspondentie altijd de huidige medicatie (1D).

### Zelfmanagement (2015)

- Nodig de patiënt uit zelf zoveel mogelijk de regie van de pijnbehandeling op zich te nemen. Doe dat op basis van de wensen en mogelijkheden van de patiënt (1D).
- Spreek met alle betrokken zorgverleners af wie voor de patiënt het eerste aanspreekpunt is voor de behandeling van pijn en leg dit vast in de diverse afzonderlijke patiëntendossiers (huisarts, ziekenhuis, verpleeghuis, thuiszorg etc. (1D)).
- Spreek af hoe de taakverdeling en verantwoordelijkheden van de betrokken zorgverleners verdeeld zijn bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker (2D).
- Zorg ervoor dat de doelen van de behandeling worden genoteerd in een zorgplan, evenals afspraken over verantwoordelijkheden en beleid, wie wanneer aanspreekpunt is bij problemen, zoals een pijn crisis, en hoe die zorgverlener bereikbaar is (2D).
- Houd contact met de patiënt, maak controle-afspraken, evalueer en toets het effect van het zelfmanagement op gezette tijden, stel bij gewijzigde omstandigheden de mate van zelfmanagement bij (1D).

### Communicatie (2008)

- Goede communicatie tussen hulpverleners en patiënten met pijn bij kanker en diens naasten is essentieel voor het effect van behandeling op pijnklachten.

### Ondersteunende zorg (2019)

- Nodig de patiënt uit zelf zoveel mogelijk de regie van de pijnbehandeling op zich te nemen. Doe dat op basis van de wensen en mogelijkheden van de patiënt.
- Spreek met alle betrokken zorgverleners af wie voor de patiënt het eerste aanspreekpunt is voor de behandeling van pijn en leg dit vast in de diverse afzonderlijke patiëntendossiers (huisarts, ziekenhuis, verpleeghuis, thuiszorg etc.).
- Voor de apotheker, voorschrijver en patiënt: Zorg voor een correct, up-to-date medicatieoverzicht.
- Spreek af hoe de taakverdeling en verantwoordelijkheden van de betrokken zorgverleners verdeeld zijn bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.
- Zorg ervoor dat de doelen van de behandeling worden genoteerd in een zorgplan, evenals afspraken over verantwoordelijkheden en beleid, wie wanneer aanspreekpunt is bij problemen, zoals een pijn crisis, en hoe die zorgverlener bereikbaar is.
- Houd contact met de patiënt, maak controleafspraken, evalueer en toets het effect van het zelfmanagement op gezette tijden, stel bij gewijzigde omstandigheden de mate van zelfmanagement bij.
- Bied zo nodig ondersteuning van patiënt en diens naasten aan door:
  - lotgenoten (vaak ondersteunend door de herkenning en de erkenning van gevoelens en ervaringen), bij kanker via de Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten organisaties (<https://nfk.nl/>);
  - anesthesioloog/pijnbestrijder c.q. pijn team;
  - oncologie-, hartfalen-, long- of palliatief verpleegkundige of verpleegkundig specialist van ziekenhuis of thuiszorgorganisatie;
  - fysiotherapeut (zie [Niet-medicamenteuze behandeling van pijn](#));

- maatschappelijk werk of psycholoog (bij psychische klachten als angst en spanning);
- apotheker (voor instructie over medicatie (-gebruik));
- voor ondersteuning van de mantelzorg, zie:
- <http://www.mezzo.nl/> (landelijke vereniging voor iedereen die zorgt voor een naaste);
- <http://www.agora.nl/> ('zorg kiezen': vrijwilligers per provincie, adressen van hospices);
- <http://www.vptz.nl/> (landelijk overzicht + contactpersonen van vrijwilligers palliatieve zorg);
- geestelijk verzorger voor steun bij existentiële vragen (zoals schuldgevoelens, vragen over zinvervang/zinverlies, vragen rond beslissingen rond het levenseinde, vragen in relatie tot religie, angst voor wat er na de dood zou kunnen zijn), gesprekken over hoop en afscheid, rituelen rond het levenseinde en het sterven.
- Vraag zo nodig advies bij een consultatieteam voor ondersteunende of palliatieve zorg (via IKNL of eigen ziekenhuis).

## Continuïteit en coördinatie van zorg (2019)

- Gebruik een individueel zorgplan, dat voor iedereen toegankelijk en inzichtelijk is.
- Realiseer, indien mogelijk, dat er één centrale zorgverlener is, die regie houdt en de zorg coördineert.
- Draag zorg voor goede overdracht en overleg tussen verschillende betrokken zorgverleners. Leg afspraken over wel/geen ziekenhuisopname, wel/niet reanimeren en beademing vast op een voor betrokkenen toegankelijke plaats. Informeer of overleg bij 'kantelmomenten' in het ziekteproces of bij nieuwe/gewijzigde behandelafspraken.
- Bespreek met de patiënt/naasten bij welke problemen welke zorgverlener geraadpleegd kan worden. Leg afspraken vast over beschikbaarheid en bereikbaarheid van zorgverleners voor patiënt en mantelzorgverlener.
- Overweeg deelname aan een zogenaamde PaTz-groep, waarin huisartsen en wijkverpleegkundigen op gestructureerde wijze bespreken hoe de zorg aan palliatieve patiënten vormgegeven kan worden.

Beleid en behandeling 

## Causale behandeling van pijn bij patiënten met kanker

### Systemische therapie (2008)

- Overweeg bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker chemotherapie en antihormonale therapie bij tumoren die daarvoor potentieel gevoelig zijn.

### Radiotherapie (2008)

- Overweeg radiotherapie al dan niet in combinatie met andere behandelingsmodaliteiten, ter behandeling van pijn bij patiënten met kanker als gevolg van de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan).
- Overweeg kortdurende radiotherapie bij de behandeling van pijn veroorzaakt door metastasen bij patiënten met kanker.
- Overweeg bij terugkeer van pijnklachten na een initiële respons een tweede behandeling met radiotherapie.

### Radionucliden (2008)

- Overweeg bij patiënten met multifocale pijnklachten op basis van uitgebreide osteoblastische botmetastasering ten gevolge van primaire tumoren een behandeling met een radionuclide.
- Overweeg bij progressie van pijnklachten na initiële respons een tweede behandeling met een radionuclide.

### Chirurgie (2008)

#### Primaire tumor

Bij pijn ten gevolge van primaire tumoren (of een lokaal recidief daarvan) is het raadzaam multidisciplinair te bespreken of een operatieve ingreep zinvol en/of oncologisch wenselijk is, al dan niet in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie. Een operatieve ingreep kan zowel met een curatieve als met een palliatieve intentie worden verricht.

#### Metastasen

- Een percutane radiofrequente ablatie kan worden overwogen bij patiënten met pijnlijke botmetastasen die niet reageren op eerdere behandelingen, waaronder radiotherapie. Dit dient bij voorkeur te geschieden in een gespecialiseerd centrum.
- Voor de behandeling van pijnlijke wervelmetastasen verwijst de werkgroep naar de [richtlijn Wervelmetastasen](#) [2015].
- Bij patiënten met pijnlijke fracturen in lange pijpbeenderen ten gevolge van kanker is een stabiliserende osteosynthese aangewezen. Bij patiënten met pijnlijke niet-gefractureerde botlaesies met een geschat hoog risico op een fractuur moet altijd een profylactische osteosynthese worden overwogen. Voorwaarde voor beide indicaties is dat er een levensverwachting is van langer dan een maand.
- Bij patiënten met pijnlijke metastasen in huid of subcutis kan een operatieve ingreep worden overwogen

### **Bisfosfonaten (2008)**

- Schrijf bisfosfonaten standaard voor bij patiënten met multipel myeloom (ziekte van Kahler) of met osteolytische botmetastasen ten gevolge van een mammacarcinoom, mits er sprake is van een levensverwachting van langer dan drie maanden.
- Overweeg behandeling met zoledroninezuur i.v. bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatacarcinoom, mits er sprake is van een levensverwachting van langer dan drie maanden.
- Het standaard voorschrijven van bisfosfonaten bij botmetastasen ten gevolge van andere vormen van kanker dan hierboven genoemd wordt niet aanbevolen.

### **Niet-medicamenteuze behandeling**

#### **Multidisciplinaire en multimodale revalidatie (2015)**

- Een multimodulair/multidisciplinair revalidatieprogramma kan worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker, vooral wanneer tevens andere kanker gerelateerde problematiek op fysiek/mentaal gebied aanwezig is. Raadpleeg hiervoor de richtlijn [oncologische revalidatie](#).

#### **Warmtetherapie (2019)**

- Over de toepassing van warmtetherapie voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker kan geen aanbeveling worden gedaan.

#### **Toepassen van koude (2008)**

- De werkgroep is van mening van toepassing van koude kan worden overwogen bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

#### **Massage (2019)**

- Pas klassieke massage (al dan niet met etherische oliën) of hand- of voetmassage alleen toe voor een kortdurend effect (direct na de interventie) op pijn bij patiënten met kanker (2D).

#### **Manuele lymfedrainage (2008)**

- Pijnbestrijding met behulp van manuele lymfedrainage kan worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker, waarbij de pijnbestrijding als neveneffect van het effect van de behandeling (oedeemvermindering) moet worden opgevat.

#### **Hydrotherapie (2008)**

- De werkgroep is van mening dat hydrotherapie kan worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

#### **Oefentherapie (2019)**

- Oefentherapie wordt niet aanbevolen ter behandeling van pijn bij patiënten met kanker (2C).

## Ontspanningsoefeningen en geleide verbeelding (2019)

- Overweeg ontspanningsoefeningen, al dan niet in combinatie met geleide verbeelding, als aanvulling op andere behandelingen van pijn bij patiënten met kanker (2C).

## Cognitieve gedragstherapie (2019)

- De toepassing van cognitieve gedragstherapie voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker wordt niet aanbevolen (2D).

## Hypnotherapie (2008)

- Hypnotherapie wordt niet aanbevolen bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

## TENS (2019)

- De toepassing van TENS ter behandeling van pijn bij patiënten met kanker wordt niet aanbevolen (2D).

## Medicamenteuze behandeling

### Algemene aanbevelingen t.a.v. medicamenteuze behandeling van pijn bij patiënten met kanker (2019)

- Weeg comorbiditeit en andere risicofactoren zorgvuldig af alvorens u medicatie voorschrijft.
- Met betrekking tot de toedieningsweg
  - Schrijf primair middelen voor die oraal of transdermaal toegediend kunnen worden.
    - Kies bij orale toediening van opioïden als onderhoudsbehandeling voor een preparaat met vertraagde afgifte.
  - Kies voor de subcutane toedieningsweg als de orale of transdermale toedieningsweg niet mogelijk of niet gewenst is of als de pijn met orale of transdermale toediening niet voldoende (snel) onder controle komt.
  - Kies voor de intraveneuze toedieningsweg als de subcutane route gecontra-indiceerd is (perifeer oedeem, stollingsproblematiek, slechte perifere circulatie) of een snel effect wordt nagestreefd.
  - Kies voor neuraxiale (intrathecale of epidurale) toediening indien orale, transdermale of parenterale behandeling met opioïden leidt tot een onvoldoende pijnstillend effect en/of gepaard gaat met ernstige bijwerkingen.
- Schrijf onderhoudsmedicatie voor volgens een vast schema, waarbij het dosisinterval afhangt van de werkingsduur van het middel. Instrueer de patiënt om deze medicatie in te nemen, onafhankelijk van de pijn van dat moment.
- Hanteer een stapsgewijze benadering waarbij er bij onvoldoende effect bij optimale dosering wordt overgegaan naar de volgende stap.
- Hanteer bij nociceptieve pijn het volgende schema:
  - stap 1: Paracetamol +/- NSAID
  - stap 2 (afwijkend van de WHO-ladder!): sterkwerkend opioïd +/- NSAID +/- paracetamol.
- Hoog bij onvoldoende effect van opioïden de dosering op met 50% (verminder niet het dosisinterval).
- Pas opioïdrotatie toe als er sprake is van onvoldoende effect (ondanks adequate ophoging) en/of onacceptabele bijwerkingen van een opioïd.
- Schrijf naast de onderhoudsbehandeling altijd snelwerkende opioïden tegen doorbraakpijn voor. Instrueer de patiënt om deze zo nodig in te nemen. Overweeg bij subcutane of intraveneuze toediening van opioïden het gebruik van een PCA (Patient Controlled Analgesia)-pomp om de patiënt zelf de mogelijkheid te geven om bolussen toe te dienen.

## Paracetamol (2019)

Bij nociceptieve pijn:

- Start met monotherapie paracetamol (al dan niet gecombineerd met een NSAID, zie [NSAID's](#)) (1D).
- Kies bij langdurig gebruik (>4 weken) voor een dosering van maximaal 3dd 1000 mg p.o. of supp. (2D).

- Bij starten van sterkwerkende opioïden: staak de onderhoudsdosering paracetamol en zet de dosering op 'zo nodig tot 3dd 1000 mg' (2C).

## NSAID's (2019)

Bij nociceptieve pijn:

- Overweeg een proefbehandeling met niet-selectieve NSAID's (diclofenac, naproxen of ibuprofen) als toevoeging aan paracetamol of opioïden bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker, indien er sprake is van onvoldoende effect van optimaal gedoseerd paracetamol resp. opioïden. Hierbij moeten de risico's (vooral maagschade) voor de individuele patiënt zorgvuldig worden afgewogen tegen de mogelijke baten (2C).

## Zwak werkende opioïden (2019)

Bij nociceptieve pijn:

- Het gebruik van zwakwerkende opioïden (codeïne of tramadol) wordt niet aanbevolen (1C).

## Sterk werkende opioïden bij nociceptieve pijn (2015)

- Op basis van effectiviteit en bijwerkingen (anders dan obstipatie) kan geen keuze voor een specifiek sterk werkend opioïd (morphine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, methadon of tapentadol) worden gemaakt. Maak een keuze mede op basis van eigen ervaring en/of een eventuele voorkeur van de patiënt voor een specifiek middel of een specifieke toedieningsvorm (1B).
- Kies voor transdermale toediening van fentanyl, indien de kans op obstipatie groot is (1B).
- Kies voor transdermale toediening van fentanyl, indien orale toediening niet mogelijk of gewenst is (1C).
- Kies alleen voor methadon als u ervaring heeft met het middel of in overleg met iemand met ervaring (1C).
- Overweeg bij gecombineerde nociceptieve en neuropatische pijn een sterk werkend opioïd als eerste behandeling (1C).
- Overweeg bij zuiver neuropatische pijn toevoeging van tramadol of een sterk werkend opioïd als een antidepressivum en/of een anti-epilepticum onvoldoende effect sorteren (1C).
- Pas opioïdrotatie toe als er sprake is van onvoldoende effect en/of onacceptabele bijwerkingen van een opioïd (1C).
- Maak bij opioïdrotatie gebruik van de onderstaande conversiefactoren (1C):
  - oraal morphine:oraal oxycodon=1,5:1
  - oraal morphine:oraal hydromorfon=5:1
  - oraal morphine:transdermaal fentanyl=100:1
  - oraal morphine:transdermaal buprenorphine = 100:1
  - oraal morphine:oraal methadon=variabel tussen 5:1 en 10:1
  - oraal oxycodon:oraal hydromorfon=3,3:1
  - oraal morphine:oraal tramadol=1:10
  - oraal morphine:tapentadol=1:2,5

## Doorbraakpijn (2015)

Bij doorbraakpijn bij patiënten met kanker:

- Zorg voor goede controle van de achtergrondpijn. Documenteer de reden, de soort, de dosering en de frequentie van de doorbraakmedicatie. Pas in principe de dosering van de onderhoudsmedicatie aan als er meer dan 3x per 24 uur doorbraakmedicatie voor onvoorspelbare doorbraakpijn noodzakelijk is (1C).
- Behandel (indien mogelijk) de oorzaak van de doorbraakpijn (bijvoorbeeld met radiotherapie of systemische therapie) (1C).
- Vermijd of behandel (indien mogelijk) uitlokkende factoren van de doorbraakpijn (1C).
- Combineer de medicamenteuze behandeling van doorbraakpijn met niet-medicamenteuze behandeling en/of (indien mogelijk en zinvol) invasieve technieken (1C).
- Start bij onvoorspelbare doorbraakpijn met een snelwerkend fentanylpreparaat (Rapid Onset Opioid, ROO). Schrijf een immediate release (IR) opioïd voor als het effect van het snelwerkend fentanylpreparaat onvoldoende lang aanhoudt (1B).
- Kies bij voorspelbare doorbraakpijn voor een IR opioïd of een snelwerkend fentanylpreparaat; houd bij het tijdstip van

toediening rekening met de tijd die nodig is voor het optreden van het pijnstillende effect (1C).

- Laat u bij de keuze van het soort snelwerkende fentanylpreparaat of van het soort IR opioïd primair leiden door de voorkeur, mogelijkheden en beperkingen van de patiënt; weeg zo nodig de kosten mee bij de keuze (1B).
- Start bij een snelwerkend fentanylpreparaat met de laagste dosering (met uitzondering van het sublinguale tablet van 67 microgram) en titreer de dosis aan de hand van het effect op de doorbraakpijn (1B).
- Start bij een IR opioïd met 1/6 van de (equivalente) dagdosering van het opioïd (1C).

### Toediening, dosering en dosistitratie (2019)

- Start bij toepassing van opioïden bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker met een oraal of transdermaal toegediend opioïd.
- Indien wordt gekozen voor de orale toedieningsweg: start met morfine, oxycodon, hydromorfon of tapentadol met vertraagde afgifte, aangevuld met een snel werkend opioïd voor doorbraakpijn (zie [Doorbraakpijn](#)). Gebruikelijke startdoses bij opioïdnaïeve patiënten zijn: 2 dd 20 mg (2 dd 10 mg bij patiënten > 70 jaar) slow release morfine of 2 dd 10 mg slow release oxycodon (2 dd 5 mg bij patiënten > 70 jaar). Voor slow release hydromorfon is de laagst mogelijke startdosis 2 dd 4 mg overeenkomend met 2 dd 30 mg slow release morfine. Bij tapentadol wordt gestart met 2dd 50 mg.
- Indien wordt gekozen voor de transdermale toedieningsweg: start met fentanyl, aangevuld met een snel werkend opioïd voor doorbraakpijn (zie [Doorbraakpijn](#)). De gebruikelijke startdosis bij opioïdnaïeve patiënten is één pleister van 12 µg/uur om de drie dagen.
- Start met subcutane of intraveneuze toediening van morfine, oxycodon of hydromorfon indien een snel effect gewenst is of als de pijn onvoldoende onder controle is met oraal of transdermaal toegediende opioïd. Maak in het ziekenhuis gebruik van Patient Controlled Anesthesia (PCA) bij patiënten die controle willen en kunnen hebben over toediening van doorbraakmedicatie.
- Rectale toediening van slow release morfine of oxycodon wordt niet aangeraden als onderhoudsbehandeling. In voorkomende gevallen kan slow release morfine of oxycodon tijdelijk rectaal worden toegediend indien de tabletten niet oraal kunnen worden ingenomen en de fentanylpleister niet kan worden toegepast.
- Beoordeel het effect van de behandeling met slow release opioïden na 24 uur. Hoog bij onvoldoende effect de dosering op in stappen van 50%.

### Lokale toediening van opioïden (2019)

- Pas lokale behandeling met morfinegel als aanvullende behandeling toe bij pijnlijke huidulcera als systemisch toegediende analgetica onvoldoende effect hebben (2D).

### Behandeling van bijwerkingen van opioïden (2019)

Bij patiënten met kanker met bijwerkingen door gebruik van opioïden:

- Misselijkheid en braken
  - Schrijf voor de behandeling van misselijkheid en braken ten gevolge van opioïden metoclopramide of domperidon voor, op grond van het werkingsmechanisme. Alternatief is haloperidol (1D).
  - Overweeg bij persisterende misselijkheid en/of braken opioïdrotatie of verandering van toedieningsweg (van oraal naar subcutaan) (1D).
- Obstipatie
  - Schrijf standaard laxantia voor bij de behandeling met een opioïd (1D).
  - Schrijf een osmotisch laxans (macrogol/elektrolyten, magnesiumhydroxide, evt. lactulose of lactitol) voor bij de behandeling van obstipatie, zo nodig gecombineerd met een contactlaxans (senna of bisacodyl) (1C).
  - Overweeg opioïdrotatie naar transdermaal toegediend fentanyl. Het gebruik van laxantia dient dan wel te worden gecontinueerd (1D).
  - Bij obstipatie ondanks adequaat laxansgebruik: dien methylnaltrexon s.c. toe (1B).
  - Overweeg onderhoudsbehandeling met naloxegol bij obstipatie ondanks adequaat laxantiagebruik, niet reagerend op opioïdrotatie (2D).
- Sedatie
  - Indien sedatie optreedt bij de start of na dosisverhoging van opioïden, wacht dan een paar dagen af om te zien of de sufheid spontaan verdwijnt (1D).



- Staak, indien mogelijk, sederende comedica tie (1D).
- Bij patiënten met persisterende sufheid: overweeg opioïdrotatie, dosisverlaging of symptomatische behandeling met methylfenidaat of modafenil (1D).
- Droge mond
  - Besteed aandacht aan goede mondzorg (1D).
  - Stimuleer de speekselsecretie (met zuurtjes, kauwgom e.d.) en maak eventueel gebruik van een mondspray en/of mondbevochtingsproducten. Schrijf bij onvoldoende effect daarvan pilocarpine voor (2D).
- Cognitieve veranderingen, hallucinaties en/of delier
  - Onderken en behandel (indien mogelijk) andere precipiterende factoren (1D).
  - Overweeg verlaging van de dosering, opioïdrotatie, verhogen van de dosisfrequentie of verandering van de toedieningsweg (1D).
  - Indien de bovenstaande strategieën niet mogelijk of niet effectief zijn: start niet-medicamenteuze behandeling, al dan niet in combinatie met haloperidol (1D).
- Jeuk
  - Behandel jeuk ten gevolge van spinaal toegediende opioïden met ondansetron (1B).
  - Behandel jeuk ten gevolge van oraal toegediende opioïden met ondansetron of paroxetine (1D).
- Urineretentie
  - Overweeg bij aanhoudende urineretentie stoppen van anticholinergische medicatie, opioïdrotatie of symptomatische behandeling met parasymphicomimetica (2D).
- Myoclonieën
  - Verlaag de dosis opioïd of roteer indien mogelijk (2D).
  - Indien dosisverlaging of opioïdrotatie niet mogelijk of niet effectief: behandel symptomatisch met clonazepam, of, bij onvoldoende effect van clonazepam, met baclofen, gabapentine of nifedipine (2D).
- Ademdepressie
- Geef naloxon i.v. bij een ademdepressie (1D).

### Opioïdgeïnduceerde hyperalgesie (2019)

- Indien zich bij een hoge dosis of een snelle dosisverhoging van een opioïd hyperalgesie, allodynie en myoclonieën voordoen en de pijn zich buiten de oorspronkelijke pijnregio uitbreidt, overweeg dan de mogelijkheid van een opioïd geïnduceerde hyperalgesie. Sluit daarbij een toename van pijn door het ziekteproces of nieuw ontstane neuropatische pijn uit.
- Verlaag bij opioïdgeïnduceerde hyperalgesie de opioïd dosis met 40-50% en start daarnaast met methadon.
- Overweeg bij onvoldoende effect hiervan opioïdrotatie naar buprenorfine.
- Overweeg tijdens een opname behandeling met ketamine intraveneus.

### Adjuvante analgetica (2015)

- Geef bij gecombineerde nociceptieve en neuropatische pijn een anti-epilepticum (gabapentine of pregabaline) of amitriptyline/nortriptyline of een serotonine en noradrenaline heropnameremmer (SNRI, venlafaxine of duloxetine) indien een opioïd alleen niet het gewenste effect geeft (1C).
- Geef bij niet-chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn een anti-epilepticum (gabapentine, pregabaline, lamotrigine, levetiracetam) of amitriptyline of een SNRI (venlafaxine of duloxetine) (1C).
- Geef bij chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn duloxetine, gabapentine of pregabaline. Bij oxaliplatin-geïnduceerde neuropatische pijn kan ook venlafaxine overwogen worden (2C).
- Geef bij ouderen liever nortriptyline dan amitriptyline vanwege een geringer sedatief en anticholinerg effect (2D).
- Gebruik fenytoïne en valproïnezuur niet in verband met onvoldoende bewijs voor effectiviteit bij patiënten met kanker en, voor fenytoïne, niet-lineaire farmacokinetiek (2C).
- Overweeg het toevoegen van (es)ketamine bij patiënten met pijn bij kanker wanneer deze met de overige middelen onvoldoende behandeld kan worden (2C).
- Overleg met een pijnspecialist of consulent palliatieve zorg bij weinig ervaring met (es)ketamine (1D).
- Geef ter voorkoming van een pain flare bij radiotherapie, vooraf corticosteroiden voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker (2C).
- Overweeg het kortdurend toevoegen van corticosteroiden bij pijn bij patiënten met kanker (2D).

- Overweeg het gebruik van cannabinoïden (combinatie tetrahydrocannabinol/cannabidiol, THC/CBD) bij patiënten met pijn bij kanker wanneer deze met de overige middelen onvoldoende behandeld kunnen worden (2D).

### **Geneesmiddeleninteractie met opioïden bij pijn bij kanker (2015)**

- Wees extra alert op geneesmiddeleninteracties met opioïden bij patiënten met polyfarmacie en/of patiënten ouder dan 70 jaar (1A).
- Voor apotheker: Overleg bij een klinisch relevante interactie met opioïden met de voorschrijvend arts (1D).
- Voor voorschrijvend arts: Overleg bij een klinisch relevante interactie met opioïden met de apotheker (1D).

### **Invasieve behandeling**

#### **Chordotomie (2019)**

- Voer een unilaterale chordotomie uit als er sprake is van eenzijdig gelokaliseerde pijn, onder het niveau van het dermatoom C5, mits (1D):
  - de levensverwachting ten hoogste één tot twee jaar bedraagt;
  - de ingreep plaatsvindt in centra met ruime ervaring met deze behandeling
- Een bilaterale chordotomie wordt niet aanbevolen.

#### **Plexus coeliacusblokkade (2019)**

- Verricht een plexus coeliacusblokkade bij patiënten met bovenbuikpijn ten gevolge van een maligniteit, m.n. ter vermindering van het opioïdgebruik. Deze behandeling wordt aanbevolen zodra er sprake is van behandeling met opioïden (1A).
- Over de keuze voor de techniek (endoscopisch versus uitwendig; plexus coeliacusblokkade versus splanchnicusblokkade) kan geen uitspraak worden gedaan.
- Een plexus-coeliacusblokkade kan zo nodig worden herhaald.

#### **Neuraxiale (intrathecale of epidurale) toediening van opioïden (2019)**

- Overweeg intrathecale toediening van opioïden, zo nodig in combinatie met een lokaalanestheticum en/of clonidine, voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker indien orale, transdermale of parenterale behandeling met opioïden leidt tot onvoldoende pijnstillend effect en/of gepaard gaat met ernstige bijwerkingen (1D).
- Overweeg epidurale toediening van opioïden, zo nodig in combinatie met een lokaalanestheticum en/of clonidine, indien intrathecale behandeling niet mogelijk is of bij een zeer korte levensverwachting (korter dan 4 weken) (1D).

#### **Plexus hypogastricusblokkade (2019)**

- Overweeg een plexus hypogastricusblokkade bij patiënten met kanker in de palliatieve fase en viscerale pijn, veroorzaakt door tumoren in het bekken (2C).

#### **Lower end blok of zadelblok (2019)**

- Overweeg een lower end blok bij perineale pijn bij patiënten met kanker indien andere behandelingen falen (2C).
- Voer een lower end blok alleen uit bij patiënten die geen blaas- en rectumfunctie meer hebben.

#### **Neurolyse perifere zenuw (2019)**

- Overweeg een perifere zenuwblokkade bij lokale pijn door kanker (2D).

Speciale patiëntengroepen 

#### **Patiënten met nierfunctiestoornissen (2008)**

- Aanbevelingen volgen in een later stadium.

### **Patiënten met leverfunctiestoornissen (2019)**

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie (Child-Pugh score A-C):

- Pas de dosering van paracetamol niet aan (niet meer dan 3 g/24 uur).
- Schrijf bij voorkeur geen NSAID's voor.
- T.a.v. opioïden:
  - Gebruik opioïden voorzichtig en monitor bijwerkingen zorgvuldig
  - Start altijd met de laagste dosering en hoog langzaam op op geleide van het effect en de bijwerkingen. Schrijf bij voorkeur fentanyl voor met morfine als alternatief (mits creatinineklaring >50 ml/min). Het gebruik van tapentadol wordt niet aangeraden.

### **Oudere patiënten (2008)**

- Aanbevelingen volgen in een later stadium.

### **Patiënten in de stervensfase (2019)**

Bij patiënten met pijn en kanker in de stervensfase:

- Minimaliseer pijn gerelateerd aan beweging door langzaam en behoedzaam te handelen en onnodige bewegingen te vermijden. Wisselgging en dagelijks lichamelijke verzorging vinden alleen plaats als dat wenselijk is; dien 15-30 minuten tevoren preventief medicatie tegen doorbraakpijn toe.
- Begeleid de naasten van een bewusteloze patiënt in het interpreteren van verschijnselen die kunnen lijken op een uiting van pijn, maar dat niet hoeven te zijn. Dit betreft met name fronsen en kreunen.
- Maak bij onrust in het sterfbed onderscheid tussen onrust door een terminaal delier (verlaag dosering of roteer opioïd) en onrust door pijn (intensieveer pijnbestrijding).
- T.a.v. pijnmedicatie:
  - T.a.v. paracetamol en NSAID's: In principe staken. Rectale toediening is mogelijk, maar meestal niet gewenst.
  - Continueer transdermale toediening van fentanyl of evt. buprenorfine.
  - Zet orale toediening van opioïden om in transdermale toediening van fentanyl of in subcutane of (bij aanwezige toedieningsweg) intraveneuze toediening van opioïden. Continue toediening van morfine heeft niet de voorkeur als er tevoren al een gestoorde nierfunctie (creatinineklaring <50 ml/min) was.
  - Dien doorbraakmedicatie subcutaan of evt. intraveneus toe, of via het mondslimvlies (alleen snelwerkende fentanylpreparaten).

## Historie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Achtergrond

Tot 2019 waren er twee richtlijnen pijn in omloop:

1. de richtlijn 'Pijn in de palliatieve fase';
2. de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker' van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie [NVA 2015].

De eerste versie van de consensus-based richtlijn 'Pijn in de palliatieve fase' werd in 1996 geschreven als onderdeel van de richtlijnen palliatieve zorg van het Integraal Kankercentrum Midden Nederland. In 2005, 2008 en 2010 werd de richtlijn herschreven en opgenomen in de richtlijnenboeken van de Vereniging van Integrale Kankercentra (nu: Integraal Kankercentrum Nederland, IKNL) van 2006 resp. 2010. Sinds 2010 staat de richtlijn tevens op Pallialine, de digitale richtlijnen-database van IKNL.

In 2016 is een kleine aanpassing doorgevoerd in de richtlijn 'Pijn' in verband met de publicatie van de NVA-richtlijn 2015 naar aanleiding van een verandering van de conversiefactoren voor opioïden: daarbij is de conversietabel aangepast.

De eerste versie van de evidence-based NVA-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker' verscheen in 2008. In 2015 verscheen de tweede versie, waarin een aantal van de modules werd herzien. Hierbij werd uitgegaan van de gegevens van een patiënten-enquête (zie [Inleiding](#), bijlage 'samenvatting resultaten patiënten-enquête') en een invitational conference (zie [Inleiding](#), bijlage 'verslag invitational conference').

In 2015 heeft het platform PAZORI (Palliatieve Zorg Richtlijnen) besloten prioriteit te geven aan de revisie van de richtlijn 'Pijn in de palliatieve fase'. PAZORI bestaat uit gemandateerde leden van diverse beroeps-, wetenschappelijke en patiëntenverenigingen. Het platform adviseert IKNL bij richtlijnontwikkeling, -implementatie en -evaluatie. PAZORI signaleert knelpunten, prioriteert richtlijnonderwerpen, stimuleert verbetering van richtlijnmethodiek en de integratie van palliatieve zorg in tumorspecifieke richtlijnen.

De volgende argumenten zijn aangegeven als aanleiding voor de herziening van de richtlijn:

Het onderdeel doorbraakpijn was niet meer up-to-date.

Er was een professionaliseringslag en een breder draagvlak nodig voor de richtlijn 'Pijn'. De vorige versie was een consensus-based richtlijn, opgesteld zonder mandaten van wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen en zonder officiële landelijke commentaar- en autorisatiefase. Het werd noodzakelijk geacht om te komen tot een evidence-based richtlijn, ontwikkeld met mandaten van de relevante wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen, die voldoet aan de hedendaagse kwaliteitscriteria.

Het streven is altijd geweest om te komen tot één gezamenlijke richtlijn (in dit geval de richtlijn van de NVA en die van Pallialine). Ook hiervoor was een revisie de oplossing.

Een aantal (relevante) modules van de NVA-richtlijn 'Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Pijn bij Patiënten met Kanker' was niet meer geüpdated na 2008. Ook hiervoor was een revisie op zijn plaats.

In de huidige richtlijn zijn de inhoud van de NVA-richtlijn van 2015 en die van de richtlijn 'Pijn' van Pallialine samengevoegd. Daarbij zijn de onderdelen van de NVA-richtlijn, die in 2015 niet zijn herzien (en waarbij de teksten van de NVA-versie van 2008 onveranderd zijn gehandhaafd) grotendeels evidence-based (op basis van aanvullend literatuuronderzoek) aangepast. De onderdelen van de NVA-richtlijn die in 2015 zijn herzien, zijn onveranderd overgenomen. Het resultaat is een integrale en actuele richtlijn over de diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker (in de curatieve én de palliatieve fase). De NVA is de eigenaar van de richtlijn en is verantwoordelijk voor de inhoud en het bijhouden van de actualiteit van de richtlijn. IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) is verantwoordelijk voor de procesbegeleiding en de financiering.

De aanbevelingen van de richtlijn komen in veel opzichten overeen met de NHG-standaard Pijn van 2015. Deze laatste heeft echter een bredere doelgroep, namelijk alle patiënten met pijn, ongeacht de onderliggende aandoening.

Naast de huidige richtlijn is ook een richtlijn opgesteld over de diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met gevorderde stadia van COPD of hartfalen. Het grootste deel van de aanbevelingen voor patiënten met kanker is ook van toepassing op patiënten met gevorderde stadia van COPD of hartfalen.

Bij de evidence-based herziene modules (2015 en 2019) zijn de aanbevelingen voorzien van een gradering met cijfers en letters om

de verhouding tussen de kwaliteit van de evidence en de sterkte van de aanbeveling weer te geven (zie tabel Gradering van aanbevelingen). Deze werkwijze is gebaseerd op de methodiek zoals voorgesteld door de GRADE working group (zie <http://www.gradeworkinggroup.org>).

De modules uit 2008 zijn ontwikkeld met de EBRO methodiek (zie [tabel 1](#)). Derhalve zijn de bijbehorende aanbevelingen niet voorzien van een gradering. Consensus-based modules zijn evenmin voorzien van een gradering.

Naast de huidige richtlijn is ook een beslisboom over diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker ontwikkeld. Beslisbomen hebben als doel het ondersteunen van zorgverlener en patiënt bij het nemen van behandelbeslissingen. Een zorgverlener kan op basis van patiëntkenmerken stap voor stap komen tot een behandeladvies conform de richtlijn. Bij elke stap worden in de beslisboom relevante afwegingen aangegeven en kan onderbouwd worden afgeweken van de richtlijn. Deze behandeladviezen zijn ter ondersteuning van de klinische besluitvorming en kunnen ook worden ingezet in de gedeelde besluitvorming met de patiënt, waarin de context en voorkeuren van de patiënt worden meegewogen.

In 2017 is voor de huidige revisie een nieuwe werkgroep samengesteld, waarvoor mandaat is verkregen bij de relevante wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen (zie [Inleiding](#), bijlage 'algemene gegevens' en 'samenstelling werkgroep').

De werkgroep heeft tevens een evidence-based richtlijn opgesteld over de diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met gevorderde stadia van COPD en hartfalen. Deze richtlijn is eveneens opgenomen in de FMS database en is in te zien op Pallialine.

## Doel van de richtlijn

Een richtlijn geeft aanbevelingen ter ondersteuning van de belangrijkste knelpunten uit de dagelijkse praktijk. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek en consensus. De richtlijn 'Pijn' geeft aanbevelingen over begeleiding en behandeling van patiënten met pijn bij kanker (zowel in de curatieve als de palliatieve fase) en beoogt hiermee de kwaliteit van de zorgverlening te verbeteren.

Hoewel de evidentie alleen is verzameld voor de diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker zijn de aanbevelingen ook grotendeels van toepassing voor patiënten met andere levensbedreigende aandoeningen.

## Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met pijn zoals huisartsen, specialisten ouderengeneeskunde, medisch specialisten, apothekers, verpleegkundigen, verzorgenden, verpleegkundig specialisten, physician assistants, fysiotherapeuten, medisch maatschappelijk werkers, geestelijk verzorgers, GZ- en klinisch psychologen. Indien in de richtlijn wordt gesproken over zorgverleners rondom de patiënt met pijn, worden, afhankelijk van de specifieke situatie van de patiënt, alle bovengenoemde professionals bedoeld.

De richtlijn is ook relevant voor zorgverleners van andere disciplines en vrijwilligers die werkzaam zijn in de palliatieve fase. De multidimensionele benadering van de patiënt in de palliatieve fase vergt immers een gezamenlijke, interdisciplinaire verantwoordelijkheid, zoals ook in het Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland is beschreven.

## Werkwijze

In mei 2016 zijn uitgangsvragen opgesteld. Daarbij is een keuze gemaakt voor de volgende onderwerpen.

- Niet-medicamenteuze behandeling (warmte, massage, oefentherapie, ontspanningsoefeningen, cognitieve gedragstherapie en TENS).
- Medicamenteuze behandeling (paracetamol, NSAID's, lokale toediening van opioïden).
- Invasieve behandelingen (chordotomie, plexus coeliacusblokkade, spinale toediening van opioïden).

Vervolgens is systematisch literatuuronderzoek volgens de evidence-based methodiek verricht. Daarbij is voor de onderwerpen die in de NVA-richtlijn van 2015 niet zijn herzien en waarvoor teksten uit 2008 zijn weergegeven (niet-medicamenteuze behandeling paracetamol, NSAID's en invasieve behandelingen) aanvullend (2007-2016) systematisch literatuuronderzoek verricht. Voor lokale toediening van opioïden bij patiënten met kanker is systematisch literatuuronderzoek vanaf 2000 tot 2016 verricht door een literatuuronderzoeker van IKNL. A. de Graeff en R. Vernooij hebben de relevante artikelen geselecteerd. Daarna werd door R. Vernooij een conceptliteratuurbespreking met bijbehorende conclusies en evidence tabellen voor deze uitgangsvragen aangeleverd aan de leden van de werkgroep.

T.a.v. de vragen over plexus hypogasticusblokkade, lower end block en neurolyse perifere zenuw is over de periode 1974-2016

literatuuronderzoek verricht door een literatuuronderzoeker van de NVA.

In 2019 is besloten om alsnog aanvullend literatuuronderzoek te doen t.a.v. zwakwerkende opioïden en bijwerkingen van opioïden.

Voor ieder onderwerp werd uit de richtlijnwerkgroep een subwerkgroep gevormd.

M.b.t. die uitgangsvragen, waarvoor opnieuw systematisch literatuuronderzoek is verricht, pasten de subwerkgroepleden, na interne discussie met de literatuuronderzoeker, zo nodig de conceptliteratuurbespreking en conclusies aan en stelden overwegingen en aanbevelingen op.

De overige onderwerpen uit de richtlijn zijn consensus-based herschreven. De subwerkgroepleden raadpleegden hiervoor de door hen zelf verzamelde relevante literatuur. Op basis hiervan hebben zij teksten geschreven m.b.t. literatuuronderzoek, conclusies, overwegingen en aanbevelingen.

De werkgroep is op 4 juli 2017 voor de eerste maal bijeengekomen en heeft gedurende 8 maanden gewerkt aan de tekst van de conceptrichtlijn. Alle teksten zijn tijdens plenaire vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren door de werkgroep geaccordeerd. De conceptrichtlijn is in maart 2018 ter becommentariëring aangeboden aan alle voor de diagnostiek en behandeling van pijn relevante wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen. Dit commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de conceptrichtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Alle commentaren van de verenigingen werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de richtlijnwerkgroep. Aan de commentatoren is teruggekoppeld wat met de reacties is gedaan.

Op 5 december 2018 is de conceptrichtlijn gestuurd naar de betrokken verenigingen/instanties (zie [Inleiding](#), bijlage 'algemene gegevens'). Omdat er hierna nog inhoudelijk commentaar kwam, is besloten om de conceptrichtlijn alsnog aan te passen.

Op 4 juli 2019 is de aangepaste conceptrichtlijn ter autorisatie/accordering opnieuw gestuurd naar de betrokken verenigingen/instanties. De richtlijn is goedgekeurd op 6 december 2019.

## Begripsbepaling

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

De International Association for the Study of Pain geeft de volgende definitie: 'pijn is een onaangename sensorische of emotionele ervaring samenhangend met actuele of potentiële weefselbeschadiging of beschreven in termen van een dergelijke beschadiging' [IASP 1994].

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' [McCaffery 1968]. Dit benadrukt de subjectieve ervaring van de patiënt als een belangrijk uitgangspunt.

Er bestaan verschillende indelingen en vormen van pijn [Chang 2006, IASP 1994]:

### Nociceptieve versus neuropatische pijn

**Nociceptieve pijn** wordt veroorzaakt door weefselbeschadiging (maar niet van het centrale of perifere zenuwstelsel) en ontstaat door activatie van pijnreceptoren (nociceptoren).

**Neuropatische pijn** is de pijn die veroorzaakt wordt door een beschadiging of een functiestoornis van het somatosensorische zenuwstelsel [Finnerup 2016].

Neuropatische pijn kan veroorzaakt worden door beschadiging of een functiestoornis van:

- het centrale zenuwstelsel (= **centrale pijn**):
  - cerebrum (grote hersenen), bijv. door een cerebrovasculair accident (CVA) of bij multipale sclerose;
  - myelum (ruggenmerg), bijv. door compressie van een tumor op het myelum.
- het perifere zenuwstelsel:
  - radix (wortel), bijv. een radiculopathie bij een hernia nuclei pulposi;
  - plexus (zenuwknoop), bijv. door ingroei in de plexus brachialis van tumor, zoals een Pancoast tumor (in de longtop) of na radiotherapie;
  - perifere zenuwen, bijv. een chemotherapie geïnduceerde polyneuropathie of een mononeuropathie zoals een ulnaris neuropathie.

Neuropatische pijn kan de volgende eigenschappen hebben:

- De pijn wordt vaak als brandend, schietend en/of stekend beschreven.
- De pijn gaat nogal eens gepaard met sensibiliteitsstoornissen. Er kan sprake zijn van een verminderde sensibiteit (afgenomen tastzin, vibratiezin en/of temperatuurszin).
- De pijngewaarwording kan versterkt zijn als gevolg van een verlaagde pijndrempel (**hyperalgesie**). Soms treden pijnklachten op als gevolg van een prikkel die normaliter niet tot een pijnsensatie leidt (**allodynie**).
- De plaats waar de pijn wordt gevoeld hangt af van de plaats waar de zenuwbeschadiging is opgetreden. Voorbeelden:
  - Bij centrale pijn: in de contralaterale lichaamshelft;
  - Bij een radiculopathie: in het corresponderende dermatoom (aan dezelfde zijde);
  - Bij een mononeuropathie: in het verzorgingsgebied van de zenuw;
  - Bij een polyneuropathie: handschoen/sokvormig

Ca. 65% van de pijn bij patiënten met kanker is nociceptief en 10% is zuiver neuropatisch. In 25% van de gevallen is er sprake van mengvormen [Caraceni 1999, Chang 2006, Fainsinger 2010, Grond 1996]. In een recente review werd de totale prevalentie van neuropatische pijn geschat op 31% [Roberto 2016].

### 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

**Doorbraakpijn** wordt gedefinieerd als 'een voorbijgaande toename van pijn, die spontaan optreedt of optreedt als gevolg van een specifieke, voorspelbare of onvoorspelbare factor bij relatief stabiele en voldoende behandelde achtergrondpijn' [Davies 2009]. Doorbraakpijn wordt gezien bij 59% (range 40-80%) van de patiënten met kanker en pijn [Deandrea 2014]. 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 [Davies 2011]:

- **Spontane doorbraakpijn:** pijn, die geen relatie heeft met bepaalde houdingen, bewegingen of activiteiten (42-44%)
- **Incidente pijn:** vorm van doorbraakpijn die optreedt bij bepaalde houdingen, bewegingen of activiteiten (38-44%)
- Mengvormen (15-17%)

**End of dose pijn** is pijn die optreedt kort voor de volgende gift van analgetica. Dit wordt niet beschouwd als een vorm van doorbraakpijn, maar als een uiting van onvoldoende (lang) effect van de onderhoudsmedicatie.

## Opioïdgeïnduceerde hyperalgesie

**Opioïdgeïnduceerde hyperalgesie** is een paradoxale pijngevoeligheid waarbij na verhoging van het opioïd de pijn sterk toeneemt met kenmerken van hyperalgesie, allodynie en/of myoclonieën [Lee 2011].

## Total pain

Ook primair somatisch bepaalde pijn wordt in hoge mate beïnvloed door psychosociale en/of levensbeschouwelijke factoren (zie [Multidimensionele behandeling](#)) [Loeser 1989]. Voor dit allesomvattende concept van pijn wordt ook de term 'total pain' gebruikt [IASP 2008, Saunders 1984].



## Voorkomen

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Pijn is nog altijd een veelvoorkomend symptoom bij patiënten met kanker. 55% van de patiënten tijdens anti-tumor therapie en 66% van de patiënten in de palliatieve fase rapporteren pijn. 38% van de patiënten heeft een pijnscore (NRS) van 5 of hoger [Van den Beuken 2016].

## Oorzaken

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Pijn bij patiënten met kanker kan worden veroorzaakt door [Caraceni 1999, Grond 1996]:

- de tumor en/of metastasen (ca. 90%), en/of
- de behandeling zoals chirurgie, radiotherapie of systemische therapie (ca. 20%), en/of
- bijkomende factoren (bijv. obstipatie, decubitus, spierspasmen, infectie) of niet aan de maligniteit gerelateerde comorbiditeit (ca. 5%).

Pijn ten gevolge van de tumor is meestal het gevolg van [Caraceni 1999, Grond 1996]:

- botmetastasen (lokale botdestructie, fractuur, extraossale infiltratie van weke delen, compressie van ruggenmerg of wortels) (41/30%);
- infiltratie van weke delen (28/34%);
- infiltratie van viscera (28%/29%);
- compressie of infiltratie van zenuwen of zenuwplexus (27%/23%).

In een recent review werd geschat dat er in 31% van de gevallen sprake is van beschadiging of een ziekte van het centrale of perifere zenuwstelsel [Roberto 2016].

## Diagnostiek

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de submodule.

## Anamnese

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

## Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Hoe moet de anamnese worden afgenomen bij pijn bij patiënten met kanker?

Methode: consensus-based

## Aanbevelingen

- Neem de tijd voor de pijnanamnese en neem zo nodig een hetero-anamnese af.
- 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. Maak daarbij onderscheid tussen achtergrondpijn en eventuele doorbraakpijn;
  - de fysieke, psychische, sociale en spirituele dimensie van de pijn (zie ook [Multidimensionele benadering](#));
  - de oorzaak van de pijn;
  - factoren die de pijn veroorzaken of beïnvloeden (in positieve of negatieve zin);
  - de invloed op fysiek, psychisch en sociaal functioneren;
  - de invloed van klachten op het functioneren overdag (sociale contacten, hobby's, werk) en 's nachts (slapen);
  - de betekenis die aan de pijn wordt toegekend;
  - de invloed van klachten op de ervaren kwaliteit van leven;
  - 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. gedachten over bijwerkingen en 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
- Maak op basis van de aard van de pijn en eventuele begeleidende verschijnselen onderscheid tussen nociceptieve en neuropatische pijn.
- Vraag naar comorbiditeit en ga na of deze van invloed is op de (medicamenteuze) behandeling
- Maak bij moeilijk behandelbare pijn gebruik van de gestructureerde pijnanamnese van V&VN.

## Literatuurbespreking

Er is geen literatuur gevonden over de inhoud van de anamnese bij de evaluatie van pijn bij patiënten met kanker.

## Overwegingen

Hoewel er klinisch geen twijfel bestaat over het nut van de anamnese, zijn er bij patiënten met pijn geen gecontroleerde studies die het uitvoeren van een anamnese en de relatie ervan tot de gepresenteerde klachten beschrijven. De werkgroep is van mening dat een adequate behandeling van pijn bij patiënten met kanker pas kan plaatsvinden na een goede anamnese. 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.

Ten aanzien van de anamnese is het volgende van belang

- beschrijving van de pijn in de eigen woorden van de patiënt;
- het betrekken van de omgeving van de patiënt;
- de invloed van somatische, cognitieve, affectieve, sociale, existentiële en culturele factoren die van invloed zijn op de pijn en de pijnbeleving, volgens het concept van 'total pain' (zie ook Multidimensionele benadering);
- afzonderlijke analyse van iedere pijnklacht afzonderlijk;
- aandacht voor:
  - de ernst, het karakter, de duur en het verloop van de pijn;
  - de oorzaak van de pijn;
  - factoren die de pijn veroorzaken of beïnvloeden (in positieve of negatieve zin);
  - de invloed van klachten op het functioneren;
  - de betekenis die aan de pijn wordt toegekend;
  - de invloed van klachten op de ervaren kwaliteit van leven;
  - 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. gedachten over bijwerkingen en 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;
- comorbiditeit.

De Pijnanamnese van V&VN pijnverpleegkundigen is een gestructureerde pijnanamnese waarin bovengenoemde aspecten aan bod komen [Oldenmenger 2006]. Deze pijnanamnese is ontwikkeld door de Werkgroep Pijnanamnese van het Landelijk Verpleegkundig Pijnnetwerk in samenwerking met het Pijnkenniscentrum Rotterdam. De werkgroep is van mening dat er bij moeilijk behandelbare pijn gebruik kan worden gemaakt van deze pijnanamnese.

## Pijnmeting

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

## Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Welke meetinstrumenten zijn het meest geschikt bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met pijn bij kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

- Gebruik bij voorkeur de Numerical Rating Scale en als tweede keus de Visual Analogue Scale of Verbal Rating Scale voor het meten van pijn bij patiënten met kanker (IC).
- Onderneem actie, volgens de beschreven interventies in deze richtlijn, indien de pijnintensiteitscore  $\geq 4$  is (op een 11-punts schaal) en de patiënt hiermee instemt, en evalueer het effect hiervan met een pijnscore (ID).
- Meet pijn regelmatig. Het aantal keer is afhankelijk van de plaats waar de patiënt verblijft:
  - Ziekenhuis: Meet bij opgenomen patiënten pijn eenmaal daags. Meet pijn bij elke poliklinisch bezoek.
  - Verpleeghuis/hospice: Meet bij patiënten met pijn en/of pijnmedicatie de pijn minimaal eenmaal per dag. Meet pijn bij patiënten zonder pijn minimaal eenmaal per week.
  - Thuis: Stimuleer patiënten met pijn om dagelijks een pijndagboek bij te houden.
- Leg alle pijnscores vast in het (elektronisch) patiëntendossier (ID).
- Streef bij de behandeling van pijn naar een afname van de pijnscore met minimaal twee punten of 30% en bij voorkeur naar een pijnintensiteitscore van  $< 4$  (op 11-punts pijnschaal) (ID).
- Informeer altijd bij de patiënt of de aangegeven pijnintensiteit voor hem acceptabel is (ID).
- Gebruik gedragsobservatieschalen bij patiënten met cognitieve beperkingen die hun pijn niet aan kunnen geven met een Numeric Rating Scale, Visual Analogue Scale of Verbal Rating Scale (IC).
- Gebruik de DN4 of de PainDetect om te screenen of een patiënt neuropatische pijn heeft (IC).
- Gebruik de Brief Pain Inventory of de McGill Pain Questionnaire om de invloed van pijn op het dagelijks functioneren uit te vragen (IC).
- Neem naast het gebruik van meetinstrumenten een multidimensionele pijnanamnese af (ID).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Bij het beoordelen van pijn bij patiënten met kanker, en vervolgens bij het behandelen van de klacht en het begeleiden van de patiënt, is het van belang de aard van de pijn goed in kaart te brengen en het beloop van ervaren pijn in de loop van de tijd te vervolgen. Hiertoe kunnen specifieke pijnvragenlijsten gebruikt worden als meetinstrument voor signalering, screening en monitoring. Het doel van de uitgangsvraag is te komen tot meer uniformiteit in hoe pijn uitgevraagd, gemeten en vervolgd wordt, om zo tot een effectieve, integrale pijnbehandeling te komen. Hierbij zijn enkel in de Nederlandse taal beschikbare en gevalideerde meetinstrumenten in beschouwing genomen.

### Literatuur

#### Zoeken en selecteren

Voor dit onderdeel van de herziening van de richtlijn is geen nieuwe systematische literatuuranalyse volgens de GRADE methodiek uitgevoerd. De literatuur is daarom niet systematisch beoordeeld. Wel werd aan de hand van nieuw verschenen systematische reviews, meta-analyses andere relevante literatuur nagegaan of nieuwe bevindingen of inzichten aanleiding geven de aanbevelingen uit de vorige versie van de richtlijn uit 2008 te herzien. Hiervoor werd een literatuursearch uitgevoerd naar studies

die zijn verschenen na de literatuursearch van de vorige versie van de richtlijn. In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials en ander vergelijkend onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven in [Inleiding](#), bijlage 'zoekverantwoording'. De literatuurzoekactie leverde 541 treffers op.

Bij de rapportage van de bevindingen zijn alleen die (meet)instrumenten besproken die beschikbaar zijn in Nederland en zijn gevalideerd in de Nederlandse taal.

## Beschrijving van de studies

Bij de beantwoording van de uitgangsvraag werd net als bij de vorige richtlijn de systematische review van Jensen uit 2003 als uitgangspunt gebruikt, aangevuld door een systematische review van Hjerstad uit 2011, een review van Oldenmenger [2013] en een studie van Van Seventer [2013]. De review van Jensen gaf een uitgebreide beschrijving van de literatuur betreffende de validiteit en betrouwbaarheid van verschillende meetinstrumenten voor pijn bij kanker. De meer recente studie van Hjerstad onderzocht eveneens de validiteit en betrouwbaarheid van de meetinstrumenten, zowel in een bredere patiëntengroepen dan Jensen als in een subanalyse voor studies met patiënten met kanker en pijn. Oldenmenger gaf een overzicht van recente literatuur betreffende de overgangen (afkapwaarden) tussen milde en matige pijn en tussen matige en ernstige pijn. De studie van Van Seventer betrof een validatiestudie voor het gebruik van de DN4, een diagnostisch meetinstrument voor neuropatische pijn (zie appendix aan het eind van dit hoofdstuk). Alle uitspraken hieronder komen voort uit Jensen en/of Hjerstad, tenzij anders vermeld.

## Samenvatting literatuur

Voor de pijnmeting bij patiënten met kanker wordt onderscheid gemaakt tussen unidimensionele en multidimensionele pijnvragenlijsten. Bij unidimensionele metingen wordt uitsluitend gevraagd naar de intensiteit van de pijn. Bij multidimensionele metingen wordt ook aandacht besteed aan de psychologische, sociale en functionele dimensies van pijn, ofwel, wat betekent het hebben van pijn voor de patiënt. Dit kan met behulp van een specifieke pijnanamnese of door middel van aanvullende vragen.

### Unidimensionele metingen

Bij de unidimensionele metingen wordt gebruikt gemaakt van verschillende schalen (zie appendix aan het eind van dit hoofdstuk):

- Visual Analogue Scale (VAS). De standaard VAS is een lijn van 10 centimeter, met aan de uiteinden 'geen pijn' en 'ergst denkbare pijn';
- Numerical Rating Scale (NRS). De NRS is een schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (ergst denkbare pijn);
- Verbal Rating Scale (VRS). In de VRS zijn verschillende schalen beschikbaar, van een vier woorden schaal (geen, licht, matig, ernstig) tot een zes punts-schaal (geen, heel licht, licht, nogal, ernstig, heel ernstig). Deze laatste schaal is vertaald en gevalideerd in diverse talen, inclusief het Nederlands.

Beide reviews concludeerden dat alle drie de schalen valide, betrouwbaar en bruikbaar zijn gebleken. De VAS is de meest abstracte schaal en blijkt in de dagelijkse praktijk het moeilijkste te hanteren. De VRS is de minst gevoelige schaal maar is gemakkelijk in gebruik. Bij patiënten met verminderde cognitieve vermogens is een 4-punts VRS de meest optimale keuze. De NRS is gevoelig voor verandering en wordt goed geaccepteerd door patiënten. In onderzoeken waarbij deze schalen onderling vergeleken zijn, komt naar voren dat de schalen in gelijke mate valide en betrouwbaar zijn. Tevens wordt aangegeven dat in de praktijk de NRS de meest bruikbare keuze is.

De betekenis van de uitkomsten van de NRS en de VAS zijn ook onderzocht. Hierbij is onderzocht in welke mate de pijnintensiteit zoals aangegeven door de patiënt zijn dagelijks functioneren beïnvloedt. Meestal wordt de indeling milde pijn (NRS-score 1 tot en met 3-4), matige pijn (score 4-5 tot en met 6) en ernstige pijn (score 7 tot en met 10) gehanteerd [Serlin 1995]. Oldenmenger concludeert dat de literatuur geen eenduidigheid geeft over de overgangen tussen milde en matige pijn en tussen matige en ernstige pijn [Oldenmenger 2013]. De studie concludeert dat bewezen is dat een pijncijfer van 5 en meer een grote invloed heeft op het dagelijks functioneren. Ter evaluatie van een behandeling kan hiernaast ook gebruik gemaakt worden van de klinisch relevante afname van pijn, wat een vermindering in pijnintensiteit van twee punten (op een 0 tot 10 schaal) inhoudt en/of een afname van pijnintensiteit van 30% [Jensen 2003, Farrar 2001].

### Multidimensionele meting

Voor de multidimensionele meting van pijn kan gebruik gemaakt worden van specifieke multidimensionele pijnvragenlijsten, zoals de Brief Pain Inventory (BPI) of de McGill Pain Questionnaire (MPQ) (zie appendix aan het eind van dit hoofdstuk). De BPI wordt momenteel het meest gebruikt en is een simpel en makkelijk instrument dat informatie geeft over de intensiteit van de pijn op een 0 tot 10 schaal, op vier wijzen gemeten; op dit moment, de minst, de ergste en de gemiddelde pijn. De BPI geeft tevens de ingenomen pijnmedicatie, de locatie van de pijn, de invloed van pijn op het dagelijks functioneren (=interferentie) met behulp van zeven vragen en de mate waarin door de interventie de pijn is afgenomen (0 tot 100%) aan. De MPQ is een lange (78 items) vragenlijst die samengestelde metingen van vier dimensies van pijn beschrijft, namelijk sensorisch, affectief, evaluatief en overig. Er is een verkorte (short-form) MPQ ontwikkeld welke 15 items bevat. De associatie tussen de unidimensionele pijnmeting met bijvoorbeeld een NRS en de MPQ is matig. Gebruik van de MPQ geeft meer inzicht in de diverse dimensies van pijn. Overige vragenlijsten zoals de Rotterdamse Symptom CheckList (RSCL) of de SF-36 zijn nog uitgebreider, maar niet pijn-specifiek genoeg.

### **Pijndifferentiatie**

Zoals in [Begripsbepaling](#) beschreven wordt onderscheid gemaakt tussen nociceptieve en neuropathische pijn. Dit onderscheid heeft grote consequenties voor de behandeling.

Om neuropathische pijn te kunnen onderscheiden is de DN4 vragenlijst (Douleur Neuropathique) [Bouhassira 2005] ontwikkeld (zie appendix aan het eind van dit hoofdstuk). De DN4 is vertaald in het Nederlands en gevalideerd bij niet-oncologische patiënten en bestaat uit tien items (zeven voor de patiënt, drie voor de arts) [Van Seventer 2013]. Bij een afkapwaarde van >4 is er hoogst waarschijnlijk sprake van neuropathische pijn.

Een derde aparte entiteit is doorbraakpijn, waaraan aparte aandacht dient te worden besteed. Doorbraakpijn wordt gedefinieerd als een voorbijgaande exacerbatie van pijn die spontaan optreedt, of optreedt in relatie met een specifieke voorspelbare of onvoorspelbare factor, ondanks relatief stabiele en voldoende gereguleerde achtergrondpijn [Davies 2009]. Voor doorbraakpijn zijn geen aparte gevalideerde vragenlijsten beschikbaar in het Nederlands. Brunelli [2010] toonde dat voor het meten van doorbraakpijn de NRS het meest bruikbaar is [Hjermstad 2011, Brunelli 2010].

### **Pijnmetingen door derden**

Bij voorkeur wordt de mate van pijn door de patiënt zelf gescoord. Indien dit niet mogelijk is, bijvoorbeeld bij patiënten die te suf zijn, is het mogelijk de pijn door anderen te laten scoren. Artsen blijken pijn van patiënten met kanker te onderschatten terwijl naasten de pijn overschatten. De inschatting door verpleegkundigen komt het meest overeen met die van de patiënt [Jensen 2003].

## **Conclusies**

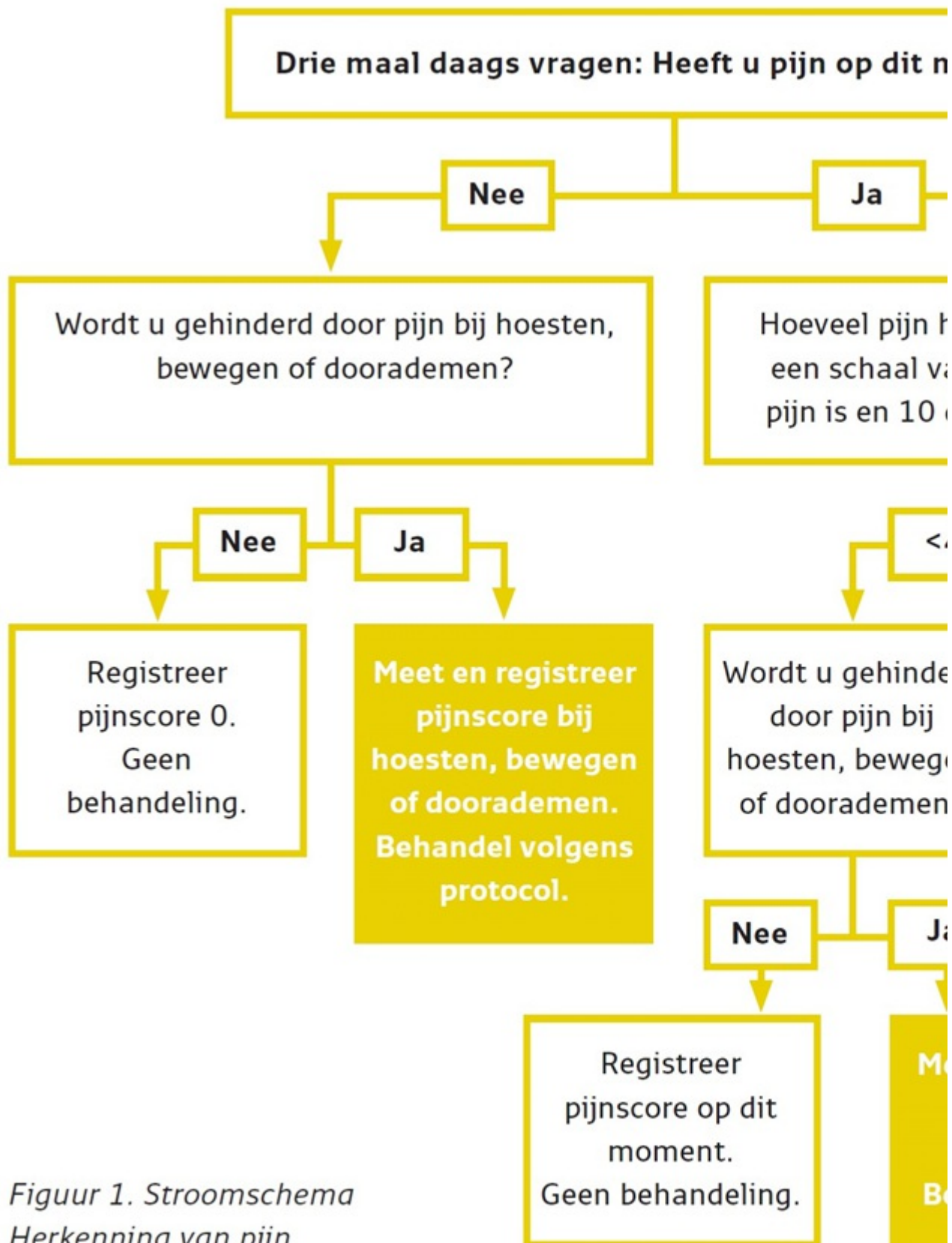
- Voor het meten van pijn bij patiënten met pijn bij kanker zijn zowel de Visual Analogue Scale, de Numeric Rating Scale en de Verbal Rating Scale valide en betrouwbaar. De Numeric Rating Scale is in de praktijk het best bruikbaar (geen beoordeling). [Jensen 2003, Hjermstad 2011]
- Het is aannemelijk dat het gebruik van multidimensionele vragenlijsten inzicht geeft in welke mate de patiënt met pijn bij kanker in zijn dagelijks functioneren door de pijn beperkt wordt (geen beoordeling). [Jensen 2003]
- Het is aannemelijk dat een pijnintensiteit <5 aangeeft dat de pijn voor de patiënt met pijn bij kanker voldoende onder controle is (geen beoordeling). [Oldenmenger 2013]
- Voor het meten van doorbraakpijn bij patiënten met pijn bij kanker is de NRS het meest bruikbaar (geen beoordeling). [Hjermstad 2011, Brunelli 2010]
- Voor het identificeren van neuropathische pijn bij patiënten met pijn bij kanker is de DN4 bruikbaar (geen beoordeling). [Van Seventer 2013]
- Het is aannemelijk dat dokters de intensiteit van pijn bij patiënten met pijn bij kanker onderschatten en dat de inschatting van verpleegkundigen het meest overeenkomst met die van de patiënt (geen beoordeling). [Jensen 2003]



## Overwegingen

### Unidimensionele pijnmetingen

In 2009 is in het kader van het VMS Veiligheidsprogramma het thema pijn beschreven voor in het ziekenhuis opgenomen patiënten. Dit betreft echter veelal postoperatieve patiënten. In het programma wordt de 11-punts pijnschaal (NRS) gebruikt en een afkapwaarde van  $\geq 4$  voorgesteld waarboven tot actie dient te worden overgegaan. Om eenduidig te zijn, stelt de werkgroep voor om ook bij de patiënten met kanker en pijn een afkapwaarde van  $\geq 4$  te hanteren en om onderstaand stroomschema te gebruiken (zie figuur 1 Stroomschema Herkenning van pijn). Deze figuur over de herkenning van pijn is ook van toepassing op pijn bij kanker.



Figuur 1. Stroomschema  
Herkennina van pijn

Bron: VMS Veiligheidsprogramma het thema pijn

De populatie zoals door VMS voorgesteld betreft veelal postoperatieve patiënten. In het programma wordt drie keer per dag naar de pijn op dat moment gevraagd. In de verpleegkundige praktijk is dit niet altijd haalbaar en bij patiënten met stabiele pijn niet altijd noodzakelijk. Voor opgenomen patiënten met kanker stelt de werkgroep voor om twee tot drie keer daags pijn te meten. Bij elk polikliniek bezoek moet er naar pijn gevraagd worden en dient dit in het patiëntendossier vastgelegd te worden. In

verpleeghuizen, hospices en dergelijke dient bij patiënten die bekend zijn met pijn, of die pijnmedicatie gebruiken dagelijks eenmalig naar pijn gevraagd te worden. Indien er geen pijn gemeld wordt door de bewoner, kan de meting wekelijks gedaan worden. In de thuissituatie kan het dagelijks gebruik van een zogenaamd pijndagboek gestimuleerd worden waarin de patiënt zelf de mate van pijn noteert (zie ook [Educatie en voorlichting](#)).

## Multidimensioneel: de invloed van pijn op dagelijks functioneren

Omdat pijn veelal niet op zichzelf staat maar beïnvloedt wordt door andere symptomen is de werkgroep van mening dat naast pijn er ook altijd gevraagd moet worden naar de invloed van pijn op het dagelijks functioneren en naar alle dimensies van pijn (zie [Multidimensionele benadering van pijn](#)). Hiertoe kan de landelijke Pijnanamnese gebruikt worden. Deze praktische, goed bruikbare Nederlandstalige vragenlijst is ontwikkeld door V&VN.

Pijnverpleegkundigen en heeft een acceptabele validiteit [Oldenmenger 2006]. De vragenlijst is gestoeld op vragen uit de BPI en de McGill questionnaire, omvat in totaal 15 vragen over diverse aspecten van pijn en geeft de patiënt en de hulpverlener meer inzicht in de ervaren pijn en de invloed van pijn.

Specifiek voor wetenschappelijk onderzoek wordt regelmatig gebruik gemaakt van de zeven vragen uit de BPI over zogenaamde interference: de invloed van ervaren pijn op bijvoorbeeld. slapen, stemming, omgang met anderen en algemene activiteiten.

## Doorbraakpijn

Voor doorbraakpijn zijn er tot nu toe geen aparte Nederlandstalige gevalideerde en gepubliceerde vragenlijsten beschikbaar.

## Neuropatische pijn

Andere vragenlijsten naast de DN4, zijn de PainDETECT en de LANSS. De PainDETECT bevat 62 items en is recent vertaald, gevalideerd en gepubliceerd (zie appendix aan het eind van dit hoofdstuk) [Timmerman 2013]. De vragenlijst is nog niet gevalideerd voor oncologische patiënten. De LANSS is een vragenlijst die wel in de praktijk gebruikt wordt, maar waarvan de Nederlandse vertaling nog niet gevalideerd en gepubliceerd is [Bennet 2001]. De werkgroep is van mening dat voor het screenen van neuropatische pijn zowel de DN4 als de PainDETECT kunnen worden gebruikt.

## Specifieke groepen

Voor het beoordelen van pijn bij patiënten met bijvoorbeeld uitingsbeperkingen, of bij de groep fragiele ouderen met milde cognitieve stoornissen, is het afnemen van een NRS of VAS veelal wel mogelijk. Bij patiënten waarbij dit niet mogelijk is moet vooral gekeken worden naar pijngedrag. Specifieke meetinstrumenten voor het observeren en interpreteren van pijngedrag kunnen hiervoor worden gebruikt, zoals beschreven in de Verenso Richtlijn Pijn [Verenso 2011].

De pijnschalen en meetinstrumenten die in deze richtlijnmodule zijn opgenomen:

- [DN4](#) (Doleur Neuropatique - 4)
- [BPI](#) (Brief Pain Inventory)
- [MPQ](#) (McGill Pain Questionnaire)
- [Landelijke pijnanamnese](#) verpleegkundigen
- [PainDETECT](#)

## Lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

#### Uitgangsvraag

Wat is de bijdrage van lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek aan de evaluatie van pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

#### Aanbevelingen

- Verricht een lichamelijk onderzoek om een totaalbeeld te krijgen van de pijn van de patiënt en over de mogelijke oorzaken ervan (1D).
- Verricht aanvullende diagnostiek naar oorzaken van pijn indien dit noodzakelijk is voor een betere analyse en indien er consequenties voor behandeling of begeleiding zijn (1D). Haalbaarheid en wenselijkheid zijn hierbij eveneens van groot belang.

#### Literatuurbespreking

Er is geen literatuur gevonden over de bijdrage van lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek aan de evaluatie van pijn bij patiënten met kanker.

#### Overwegingen

Pijn bij patiënten met kanker noopt tot een zorgvuldige medische evaluatie door middel van anamnese, lichamelijk onderzoek (inclusief neurologisch onderzoek), het verzamelen van gegevens uit eerder onderzoek en zo nodig gerichte verdere diagnostische procedures. Uit onderzoek van Grond [1996] blijkt dat er bij patiënten met pijn bij kanker vaak verschillende somatische oorzaken van pijn aanwezig zijn; bij 30% was er sprake van één pijnsyndroom, bij 39% waren dat er twee en bij 31% meer dan twee. Meer dan bij patiënten met pijn ten gevolge van een niet-oncologische oorzaak dient men alert te zijn op veranderingen in de pijn. Pijn bij patiënten met kanker kent een grilliger beloop: plotselinge veranderingen in het karakter en de ernst van de pijn kunnen duiden op situaties waarin acuut ingrijpen overwogen moet worden (bijvoorbeeld chirurgie bij spontane fracturen). Een anticiperende, proactieve houding van hulpverleners is bij de behandeling van pijn van eminent belang. Er is geen onderzoek gedaan in hoeverre lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek bijdraagt aan een goede evaluatie van pijn. De werkgroep is er echter van overtuigd dat lichamelijk onderzoek en onderzoek naar onderliggende oorzaak en, in sommige situaties aanvullende diagnostiek (bijvoorbeeld röntgenfoto's) bijdraagt aan goede diagnostiek en daarmee mede een basis kan zijn voor een optimale behandeling. Uitzondering is indien de oorzaak al duidelijk is of dit geen consequenties zal hebben in sommige situaties aanvullende diagnostiek (bijvoorbeeld röntgenfoto's) bijdraagt aan goede diagnostiek en daarmee mede een basis kan zijn voor een optimale behandeling.

## **Integrale benadering**

Vastgesteld: 06-12-2019    Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de submodule.

## Multidimensionale benadering van pijn

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

#### Uitgangsvraag

Op welke wijze dient de multidimensionele benadering van pijn bij patiënten met kanker te worden vormgegeven?

Methode: evidence-based

#### Aanbevelingen

- Voor iedere zorgverlener betrokken bij de behandeling van patiënten met kanker en pijn: schenk aandacht aan de vier dimensies (somatisch, psychisch, sociaal en spiritueel) bij de diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Stel de oorza(a)k(en) en beïnvloedende factoren van de pijn vast (1D).
- Voor de huisarts: informeer en betrek zo nodig de medisch specialist bij de diagnostiek en behandeling van pijn bij kanker (1D).
- Schakel een geschikte gespecialiseerde psychosociale zorgverlener in (zoals een psycholoog, psychiater, maatschappelijk werker en/of geestelijk verzorger, bij voorkeur met ervaring met patiënten met kanker) als uit de pijnanamnese blijkt dat psychische, sociale en/of spirituele aspecten een belangrijke bijdrage aan de pijn (lijken te) leveren (2D).
- Overweeg een verwijzing naar een revalidatiearts wanneer chronische pijnklachten bij kanker samengaan met aanzienlijke beperking in het dagelijks functioneren en waarbij eerdere behandelingen, gericht op het verbeteren van het functioneren bij pijn, onvoldoende resultaat hebben gehad en wanneer er sprake is van complexe samenhangende problematiek t.a.v. meerdere ICF-domeinen (2D).

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Bij de behandeling van pijn bij kanker is het belangrijk om niet alleen de ziekte, maar de hele patiënt te begrijpen en dit bij de beoordeling en behandeling van de pijn te betrekken. Daarbij onderscheiden wij een somatische, psychische, sociale en spirituele dimensie. Dit concept van pijn wordt 'total pain' genoemd. In de huidige situatie worden de niet-somatische dimensies onderbelicht en wordt pijn mede daardoor niet optimaal behandeld. Doel van deze uitgangsvraag is om te komen tot aanbevelingen hoe de pijn van de patiënt holistisch, namelijk als geheel van meerdere dimensies, begrepen en behandeld kan worden.

#### Literatuur

##### Zoeken en selecteren

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en originele artikelen. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 6. De literatuurzoekactie leverde 125 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische review of origineel onderzoek;
- waarin het effect van de multidimensionele benadering van pijn (zoals beschreven door Cicely Saunders) op pijnintensiteit werd beschreven;
- bij patiënten met pijn bij kanker.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 16 studies voorgeslecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 16 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en nul studies definitief geselecteerd.

#### Samenvatting literatuur

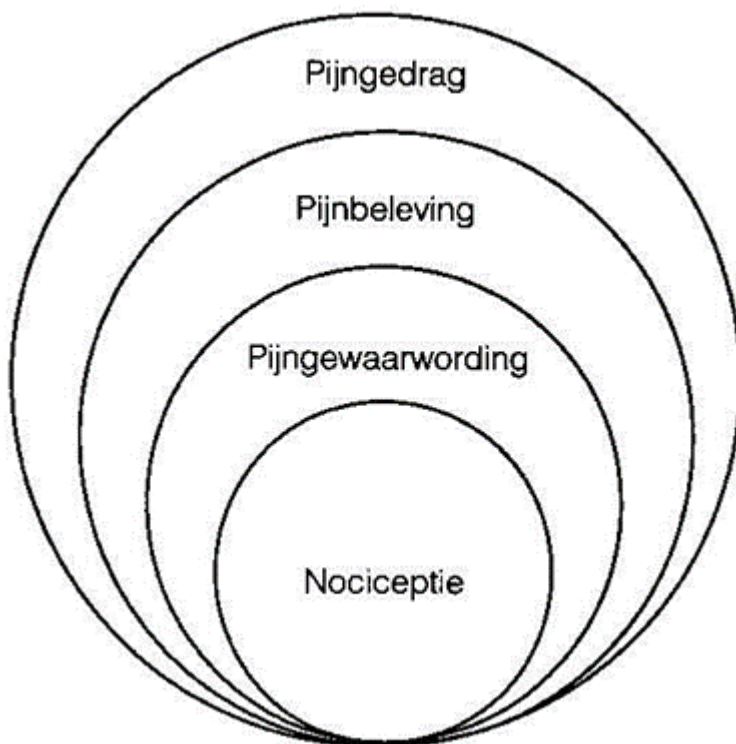
Er zijn geen onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse.

## Conclusies

Op basis van de literatuur kan geen uitspraak worden gedaan over de multidimensionele benadering van pijn bij patiënten met kanker.

## Overwegingen

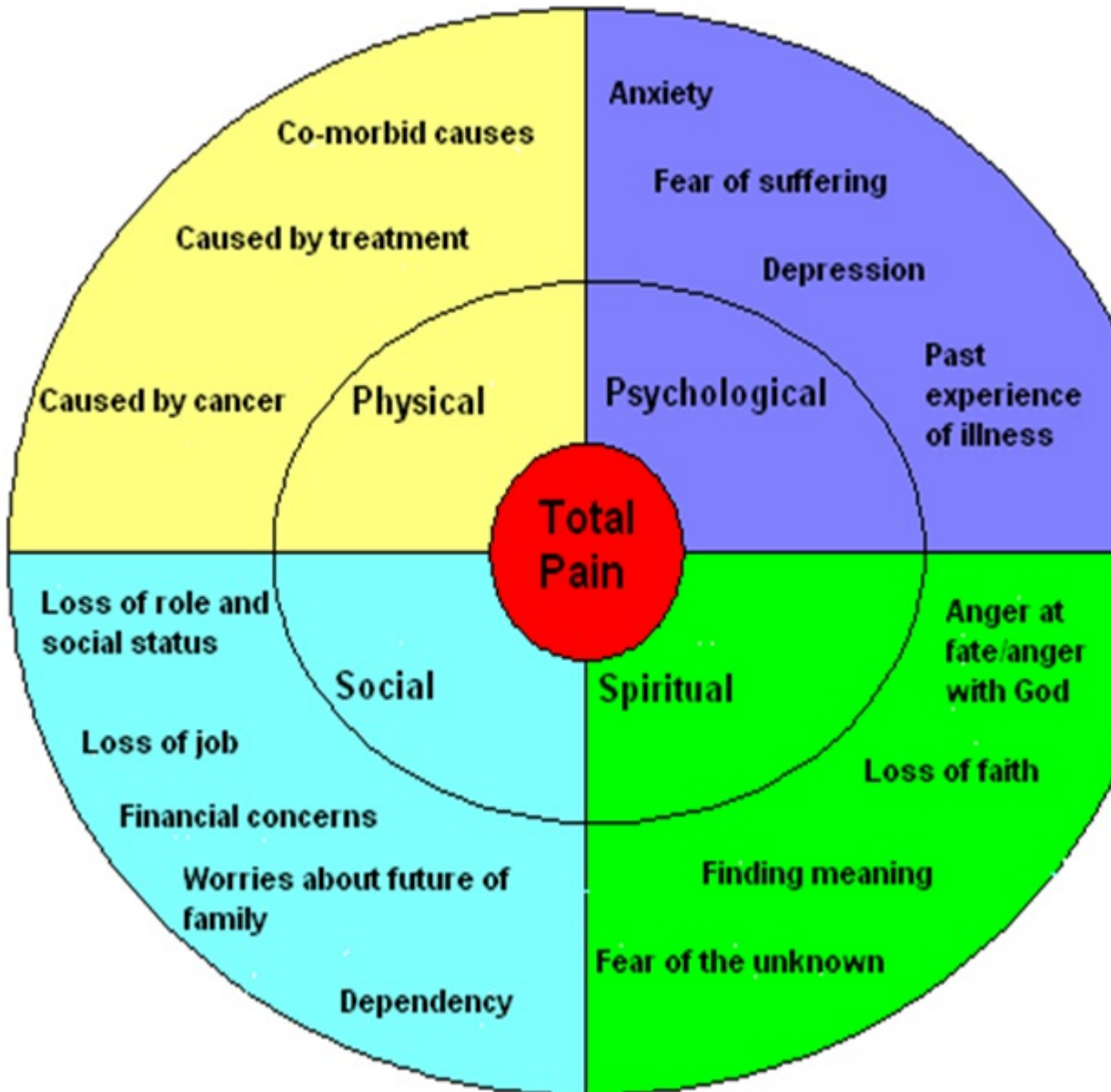
Pijn is meer dan een lichamelijke gewaarwording. Pijn beïnvloedt ook het psychisch, sociaal en spiritueel welbevinden en het functioneren van de patiënt. Omgekeerd hebben niet-somatische factoren ook invloed op de ervaren pijn. Dat geldt voor elke pijn, maar des te meer voor pijn bij patiënten met kanker. Er zijn meerdere modellen waarin deze samenhang tussen de verschillende aspecten van pijn goed tot uitdrukking gebracht wordt. Het model van Loeser (figuur 1) bestaat uit vier elkaar omvattende, steeds grotere cirkels die de vier niveaus van pijn weergeven. De kleinste cirkel is de weefselbeschadiging. Deze wordt door Loeser de nociceptieve component genoemd. Daaromheen ligt de tweede cirkel, de pijngewaarwording, datgene wat het centraal zenuwstelsel als somatische pijn waarneemt. De derde cirkel is de pijnbeleving: hoe de patiënt de pijn ervaart door beïnvloeding van de somatische pijn door psychische, sociale en spirituele factoren. Tenslotte de grootste cirkel, het pijngedrag [Loeser 1999].



Figuur 1. Pijnmodel Loeser

Een begrip dat in de palliatieve zorg al tientallen jaren gebruikt wordt is 'total pain' (figuur 2). Het werd reeds in de zestiger jaren geïntroduceerd door Saunders en later door de WHO omarmd. 'Total pain' is ook buiten de palliatieve zorg een bruikbaar concept. Het is van toepassing op alle patiënten met pijn, dus ook op patiënten met kanker die curatief behandeld worden. Saunders onderscheidt vier dimensies, de somatische, psychische, sociale en spirituele dimensie, die elkaar wederzijds beïnvloeden en tezamen de door de patiënt ervaren pijn, de 'total pain', vormen. De somatische dimensie betreft de door de ziekte of de behandeling veroorzaakte pijn ten gevolge van weefselbeschadiging. Ook de functionele status van de patiënt valt onder de somatische dimensie. Met functionele status wordt bedoeld de mate van comfort in verschillende houdingen en bij verschillende bewegingen. Gebrek aan comfort kan pijn veroorzaken. Het comfort kan vergroot worden door aan de omstandigheden aangepaste kleding en (zo nodig) incontinentiemateriaal, door optimaal gebruik van hulpmiddelen zoals een dekenboog, rollator en tillift en

door interventies die door de ergo- en fysiotherapeut ingezet worden. De psychische dimensie heeft betrekking op affectieve en cognitieve kenmerken van de patiënt. Depressie en rouw behoren tot de psychische dimensie, evenals emoties zoals angst, verdriet, boosheid, schuldgevoelens, schaamte, spanning (onvoldoende) acceptatie van de ziekte, wanhoop en eenzaamheid. Ook het gevoel niet serieus genomen te worden door een hulpverlener kan een belangrijke psychische factor zijn. Het uitvragen van de biografie van de patiënt is belangrijk voor het begrijpen van de psychische dimensie. Zo kunnen eerdere negatieve ervaringen van de patiënt met andere patiënten met (pijn bij) kanker veel angst veroorzaken. De sociale dimensie heeft betrekking op de relatie van de patiënt tot zijn omgeving en de invloed daarvan op de pijn. Het betreft bijvoorbeeld culturele aspecten, financiële problemen, arbeidsgerelateerde problemen, conflicten, zorgen om naasten en de reactie van naasten op de ziekte of op de pijn. De spirituele dimensie betreft zingeving en levensbeschouwing, bijvoorbeeld in het kader van religie, van (verlies of verandering van) identiteit, (verlies van) hoop, existentiële angst, confrontatie met sterfelijkheid of verandering van de betekenis van het bestaan. Het samenspel van de vier dimensies bepaalt de pijnbeleving en het pijngedrag.



Figuur 2. 'Total pain' model Saunders

Als de vier dimensies van pijn door één zorgverlener beoordeeld worden, spreekt men van een holistische benadering. Er is geen wetenschappelijke literatuur gevonden die de effectiviteit van een holistische benadering van pijn bij kanker aantoonde. Dit is een onderwerp dat zich niet goed leent voor het doen van wetenschappelijk onderzoek. De werkgroep is van mening dat er bij behandeling van pijn bij kanker aandacht besteed dient te worden aan de vier dimensies van pijn (somaatich, psychisch, sociaal, spiritueel) en dat dit zal leiden tot betere controle van de pijn.



Huisartsen, specialisten ouderengeneeskunde, gerieters en revalidatieartsen zijn, veel meer dan orgaanspecialisten, gewend aan een holistische benadering. Vaak is een multidisciplinaire benadering noodzakelijk. Naast artsen en verpleegkundigen kunnen bijvoorbeeld een psycholoog, maatschappelijk werker, geestelijk verzorger, fysiotherapeut en/of ergotherapeut bij de diagnostiek en behandeling van de pijn betrokken worden. (H)erkenning en behandeling van niet-somatische dimensies van pijn zijn essentieel voor adequate pijnbestrijding. De patiënt voelt en beleeft de pijn als fysieke pijn en is zich vaak niet bewust van andere dan fysieke aspecten van de pijn. Het betrekken van hulpverleners die zich bedienen van uiteenlopende referentiekaders bevordert een brede, multidimensionele kijk op de (pijn van) de patiënt. Goede communicatie met de patiënt, maar vooral ook tussen de verschillende hulpverleners, is belangrijk voor het welslagen van een multidisciplinaire aanpak.

## Voorlichting en educatie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Hoe dient de voorlichting en educatie (pijninstructie, omgaan met pijn) van de patiënt gegeven te worden bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

- Geef patiënten met pijn bij kanker en hun naasten voorlichting over pijn en de eventuele behandeling ervan (1B).
- Pas de gegeven informatie aan op het kennis- en opleidingsniveau van de patiënt, de pijnbehandeling en diens conditie (1C).
- Betrek ook de naasten bij de voorlichting wanneer mogelijk en na akkoord van de patiënt (1C).
- Zorg ervoor dat pijnvoorlichting en educatie zo veel mogelijk gegeven wordt door zowel de arts als de verpleegkundige (2D).
- Gebruik voor de inhoud van de voorlichting tenminste de onderwerpen zoals beschreven in [Tabel 1. Samenvatting van de uitkomstmaten pijnintensiteit en kennis over pijn/barrières van de geïncludeerde studies](#) van de NVA-richtlijn (2D).
- Geef mondelinge voorlichting en educatie en vul deze aan met schriftelijke en/of digitale informatie over pijn en pijnbehandeling (1C).
- Zorg voor herhaalde voorlichting en educatie (bij voorkeur wekelijks) voor een optimaal effect (2D).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Het geven van doelgerichte voorlichting en educatie specifiek over pijn en pijnbeleving is niet structureel in de werkwijze van zorgverleners ingebed. Uit de diverse onderzoeken die zijn verricht naar het effect van voorlichting en educatie bij patiënten met kanker en hun naasten komt nog onvoldoende naar voren welke (kern-) elementen essentieel zijn om pijn te verminderen. Het doel van deze uitgangsvraag is aan te geven welke elementen in de voorlichting en educatie van toegevoegde waarde zijn voor gebruik in de dagelijkse praktijk.

### Literatuur

#### Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag: Hoe en op welke wijze dient de voorlichting en educatie van de patiënt met pijn bij kanker gegeven te worden?  
Onderliggende vraag: wat is de effectiviteit van voorlichting en educatie op pijn bij een patiënt met kanker?

P	(welke patiëntcategorie)	patiënten met pijn bij kanker
I	(welke interventie)	psycho-educatie, voorlichting en educatie over pijn bij kanker
C	(welke comparison)	placebo, andere interventie met aandachtsc compensatie
O	(welke uitkomstmaten)	1) pijnintensiteit 2) kennis of barrières met betrekking tot pijn 3) medicatie trouw 4) Zelfeffectiviteit (self-efficacy)

## Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte pijnintensiteit een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat en kennis over pijn, invloed van pijn op dagelijks functioneren, self-efficacy en medicatietrouw voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Per uitkomstmaat: de werkgroep definieerde een verschil in pijnintensiteit van 1 punt tussen controle- en interventiegroep na interventie als een klinisch relevant verschil.

## Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en randomized controlled trials. De zoekverantwoording is weergegeven in [Inleiding](#) bijlage 'zoekverantwoording'. De literatuurzoekactie leverde 512 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- randomized controlled trial;
- patiënten met pijn bij kanker;
- voorlichting over pijn bij kanker versus standaardzorg of een andere vorm van voorlichting
- uitkomstmaat: verschil in pijnintensiteit, pijn invloed van pijn op dagelijks functioneren, kennis over pijn, pijn barrières, self-efficacy en therapietrouw.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 47 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 20 studies geëxcludeerd (zie exclusie tabel) en 27 studies definitief geselecteerd.

## Resultaten

27 onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidence tabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in [Inleiding](#) bijlage 'evidence tabellen' vinden.

## Samenvatting literatuur

### Beschrijving studies

Aantal gevonden studies; globale beschrijving van de patiëntengroepen, andere voor de uitgangsvraag belangrijke studiekarakteristieken, interventies en uitkomsten.

Anderson [2004] is een Randomised Controlled Trial (RCT) die het effect onderzocht van pijnvoorlichting (n=47) versus standaardzorg (n=40) op pijnintensiteit en medicatietrouw bij Afro-Amerikaanse en “Hispanic” patiënten met kanker (in de Verenigde Staten). De pijnvoorlichting bestond uit een cultuur-specifieke video en folder, gevolgd door een 30- minuten durende gesprek hierover met een studieverpleegkundige. De controlegroep kreeg een video en folder over voeding. Pijn werd gemeten middels de Brief Pijn Intensity (BPI) score. Medicatietrouw werd door de studieverpleegkundige gevraagd en genoteerd. Patiënten werden gedurende tien weken gevolgd.

Jahn [2014] beschrijft in een RCT de effectiviteit van een voorlichtingsprogramma (Self Care Improvement through Oncology Nursing: SCION-PIJN, n=128) versus standaardzorg (n=135) op pijnintensiteit en kennis over pijn in patiënten met pijn bij kanker die opgenomen liggen in het ziekenhuis. De SCION-PIJN interventie bestond uit een voorlichtingsgesprek met een studieverpleegkundige op dag één en twee na inclusie (beiden 30 minuten), gevolgd door een herhaalgesprek tijdens de opname elke derde dag, met een duur van 20 minuten. Op de dag voor ontslag en twee tot drie dagen na ontslag vonden tevens gesprekken met een verpleegkundige plaats gericht op het afspreken van pijn management na ontslag en schriftelijke informatie, pijn dagboek en cd met ontspanningsoefeningen. De pijnintensiteit werd gemeten middels de Brief Pain Inventory. Barrières over pijnbehandeling werden gemeten met Barriers Questionnaire II. Medicatietrouw werd gemeten met een vragenlijst, de Medication Adherence Scale. Patiënten werden tot één week na ontslag uit het ziekenhuis gevolgd.

Kim [2004] is een secundaire analyse van de RCT over PRO-SELF van Miaskowski [2004]. In deze analyse wordt het effect van PRO-SELF (n=93) versus controle (n=81) gemeten op kennis over pijnbehandeling. Kennis wordt gemeten met de Pijn Experience Scale (PES) [Ferrell 1993].

Kim [2013] is een RCT die het effect van patiëntvoorlichting met telemonitoring (n=54) versus alleen patiëntvoorlichting (n=54) op pijnintensiteit bij patiënten met kanker beschrijft. De voorlichting bevat video's en schriftelijke informatie over pijn en

daarnaast coaching van een verpleegkundige (30 min). Telemonitoring bestaat uit dagelijks telefonisch contact over de pijn. Pijn en invloed van pijn op dagelijks functioneren worden gemeten met de Brief Pain Inventory. Patiënten worden gedurende één week gevolgd.

Koller [2013] is een pilot RCT die het effect van PRO-SELF (n=19) versus standaardzorg (n=20) beschrijft op pijnintensiteit, kennis over pijn en self-efficacy bij patiënten met pijn bij kanker. De interventie houdt in dat de patiënt gedurende tien weken zes bezoeken (van max één uur) en vier telefoongesprekken (van ca. tien minuten) krijgt van de studieverpleegkundige, waarin de patiënt wordt gecoached om doelen te stellen en de eigen pijn te managen. Pijn wordt gemeten middels een 0 tot 10 Numeric Rating Scale. Kennis over pijn werd gemeten met de Patiënt Pijn Questionnaire [Ferrell 1993]. Self-efficacy wordt gemeten middels de Self Efficacy Questionnaire. Patiënten worden gedurende 22 weken gevolgd.

Kravitz [2011/2012] beschrijft een RCT waarin de effectiviteit van “tailored education and coaching” (TEC, n=130) wordt vergeleken met intensievere standaardzorg (n=135) wat betreft kennis over pijn en self-efficacy. De TEC bestaat uit een consult van één uur, gevolgd door telefoongesprekken na twee, zes en 12 weken. Deze gesprekken zijn erop gericht dat de patiënt zelf zijn pijn leert managen en gestimuleerd wordt om hierover te communiceren met de behandelaar. Pijnintensiteit wordt gemeten op een 0 tot 10 schaal (NRS). Pijn barrières worden gemeten middels de Short Barriers Questionnaire (BQ). Self-efficacy wat betreft pijn communicatie wordt gemeten middels de Perceived Efficacy in Patient-Physician Interactions Scale. Self-efficacy wat betreft controle over pijn wordt gemeten middels de Chronic Pijn Self-Efficacy Scale. Patiënten worden gedurende 12 weken gevolgd.

Lai [2004] is een RCT die de effectiviteit van voorlichting over pijn bij kanker versus standaardzorg onderzoekt op pijnintensiteit en kennis over pijn bij patiënten met kanker. Patiënten die opgenomen liggen in het ziekenhuis worden gerandomiseerd voor voorlichting (vijf sessies van 10 tot 15 minuten gericht op het bespreken op een folder over pijn bij kanker, vijf dagen achter elkaar, n=15) of standaardzorg (patiënten werden ook vijf keer 10 tot 15 minuten bezocht door een studieverpleegkundige, maar niet met het doel om over pijn bij kanker te praten, n=15). De pijnintensiteit wordt gemeten op de Brief Pain Inventory. Kennis over opioïden wordt gemeten middels de Pijn Opioid Analgesic Beliefs Scale – Cancer (POABS-CA). Patiënten worden gedurende vijf dagen gevolgd.

Lin [2006] is een RCT die het effect van voorlichting van patiënt (n=31) plus familie versus standaardzorg op pijnintensiteit, pijn barrières en therapietrouw beschrijft. Patiënten met pijn bij kanker krijgen samen met een familielid voorlichting gedurende 30 tot 40 minuten, waarin misvattingen over pijn worden besproken en de patiënt en familie vragen mogen stellen. Tevens krijgen de patiënten een folder mee naar huis.

Pijnintensiteit wordt gemeten middels de Chinese versie van de Brief Pain Inventory (0 tot 10). Pijn barrières worden gemeten middels de BQ. Therapietrouw wordt gemeten met een 0 tot 4 scoresysteem, ontwikkeld door Morisky, waarbij een score van 4 hoge therapietrouw betekende, een score van 2 tot 3 matige therapie trouw en 0 tot 1 lage therapietrouw. Deze gegevens worden door de patiënt zelf gerapporteerd. Patiënten worden gedurende vier weken gevolgd.

Lovell [2010] beschrijft een RCT waarin het effect van voorlichting (video en folder, n=61) versus alleen folder (n=51) of alleen video (n=51) of standaardzorg (n=54) op pijnintensiteit en pijn barrières bij patiënten met pijn bij kanker wordt onderzocht. Pijn wordt gemeten met de Brief Pain Inventory. Pijn barrières worden gemeten met de BQ. Patiënten worden gedurende vier weken gevolgd.

Miaskowski [2004] is een RCT die het effect van de “PRO-SELF Pain Control Programme” (n=93) meet bij patiënten met pijn bij kanker versus een controle interventie (n=81). Patiënten in de PRO-SELF-groep worden specifiek getraind in het zelfstandig managen van pijn door een studieverpleegkundige. Patiënten krijgen schriftelijke informatie en uitleg hoe zij een medicatiedoos moeten gebruiken en hoe zij het beste met hulpverleners kunnen communiceren over pijn. De voorlichting is aangepast aan de behoeften van de patiënt en wordt gegeven in de aanwezigheid van een familielid of verzorger. Tevens worden zij door een getrainde verpleegkundige thuis bezocht in week één, drie en zes en gebeld in week twee, vier en vijf. Patiënten in de controlegroep krijgen een algemene folder over pijn en werden gezocht en gebeld in dezelfde frequentie door een studieverpleegkundige. Pijnintensiteit wordt gemeten met de Numeric Rating Scale (0 tot 10). Patiënten worden gedurende zes weken gevolgd. Medicatietrouw wordt gemeten door bijhouden van het voorschrift- en medicatiedagboek waarin de patiënt dagelijks aangeeft welk medicament, dosis en tijdstip van inname.

Oldenmenger [2011] is een RCT die het effect van een combinatie van een pijn educatie programma (PEP, n=35) en een pijn consult (PC) beschrijft versus standaardzorg (n=38) op pijnintensiteit, kennis over pijn en therapietrouw. PEP bestaat uit op maat voorlichting over pijn en pijnbehandeling door een verpleegkundige, wekelijkse monitoring van pijn en bijwerkingen en schriftelijke informatie over pijn. Pijnintensiteit en invloed van pijn op dagelijks functioneren worden gemeten aan de hand van de Brief Pain

Inventory. De kennis over pijn wordt vastgesteld aan de hand van de Ferrell Patient Pijn Questionnaire. Therapietrouw wordt gemeten met behulp van de Medication Event Monitoring System. Patiënten worden gedurende 8 weken gevolgd.

Van der Peet [2009] is een RCT die het effect van een pijn educatie programma (PEP, n=58) beschrijft versus standaardzorg (n=62) op pijnintensiteit en kennis over pijn bij patiënten met pijn bij kanker. De PEP bestond uit drie huisbezoeken door een studieverpleegkundige, op baseline, in week drie en in week zes van elk 1 tot 1,5 uur, waarin patiënten worden geïnformeerd en gestimuleerd om zelf de pijn te managen en daarnaast schriftelijke informatie over pijn. Pijnintensiteit wordt gemeten middels de Brief Pain Inventory. Kennis over pijn wordt gemeten met de Ferrell's Pain Questionnaire (0 tot 100). Patiënten worden gedurende acht weken gevolgd.

Rustøen [2014] is een RCT die het effect van de "PRO-SELF Pain Control Programme" (n=87) meet bij patiënten met pijn bij kanker versus een controle interventie (n=92). Patiënten in de PRO-SELF-groep worden specifiek getraind in het zelfstandig managen van pijn door een studieverpleegkundige. Tevens worden zij door een getrainde verpleegkundige thuis bezocht in week één, drie en zes en gebeld in week twee, vier en vijf. Patiënten in de controlegroep krijgen een algemene folder over pijn en worden gezocht en gebeld in dezelfde frequentie door een studieverpleegkundige. Pijnintensiteit wordt gemeten met de Numeric Rating Scale (0 tot 10). Patiënten worden gedurende zes weken gevolgd. Rustøen, 2012 beschrijft dezelfde RCT, maar dan de uitgangsmat kennis over pijn management. Kennis over pijn wordt gemeten met de Pain Experience Scale (PES).

Smith [2010a] is een RCT die de effectiviteit van een "Pain education/communication skills" (PECS, n=47) interventie (een voorlichtingssessie van 30 minuten) versus een controle interventie (voorlichting over voeding n=42) op het bestaan van kennis barrières over pijn beschrijft bij patiënten met pijn bij borstkanker. Verlichting van pijn werd gemeten middels de vraag naar de pijn verlichting uit de Brief Pain Inventory (0 tot 100%). Kennis van barrières werd met de Barrières Questionnaire (BQ) gemeten. Patiënten werden gedurende 12 weken gevolgd.

Syrjala [2008] is een RCT die het effect van patiëntenvoorlichting over pijn middels een video en folder (n=46) vergelijkt met standaardzorg (n=43) op pijnintensiteit en kennis over pijn bij patiënten met kanker. Patiënten in de interventiegroep kregen een 15 minuten durende videoband en folder over pijn management, terwijl de controlegroep een video en folder over voeding kreeg. Tevens kregen de patiënten in de beide groepen coaching gedurende 20 tot 30 minuten door een studieverpleegkundige (in de interventiegroep over pijn, in de controlegroep over voeding), gevolgd door een telefoongesprek 72 uur na de coaching. Pijnintensiteit werd gemeten middels de Brief Pain Inventory. Barrières werden gemeten met de BQ. Patiënten werden gedurende 6 maanden gevolgd.

Thomas [2012] is een RCT die het effect van voorlichting (n=103) versus coaching (n=105) versus standaardzorg (n=109) onderzoekt op pijnintensiteit en pijn barrières bij patiënten met kanker. De patiënten in de voorlichtingsgroep kregen een video te zien over het managen van pijn bij kanker en kregen na afloop een folder mee. Daarnaast kregen zij vier maal een telefonische afspraak van 30 minuten. Patiënten in de coachinggroep kregen ook een video, folder en telefoongesprekken, alleen waren de telefoongesprekken specifiek gericht op het zelfstandig managen van pijn en de strategieën daarvoor. De patiënten in de controlegroep kregen een algemene video over kanker te zien. Pijnintensiteit werd gemeten met de Brief Pain Inventory. Pijn barrières werden gemeten met de BQ. Patiënten werden gedurende zes maanden gevolgd.

Tse [2012] is een RCT die het effect van een Pain Management Program (PMP, n=20) versus standaardzorg (n=18) op pijnintensiteit en pijn barrières beschrijft. De PMP bestond uit een folder over pijn en een gesprek van ca. 30 minuten met een onderzoeker over het zelfstandig managen van pijn. Op dag drie en vijf werd een herhaalbezoek van ca. 15 minuten uitgevoerd. De patiënten uit de controlegroep kregen eenzelfde folder en een "friendly visit" van de onderzoekers op dag één, drie en vijf. Pijnintensiteit werd gemeten middels de Numeric Rating Scale (0 tot 10). Pijnbarrières werden gemeten middels de BQ. Patiënten worden gedurende acht weken gevolgd.

Vallieres [2006] beschrijft in een RCT het effect van een voorlichtingsinterventie (n=33) versus standaardzorg (n=31) op pijnintensiteit bij patiënten met pijn bij kanker. De interventie bestond uit een voorlichtingsbrochure, bijhouden van een pijn dagboek en het stimuleren van patiënten om contact op te nemen met een behandelaar wanneer de pijn matig of ernstig werd. Pijn werd op een 0 tot 10 schaal gemeten. Patiënten werden gedurende drie weken gevolgd.

Ward [2008] is een RCT die het effect van een voorlichtingsinterventie (Representational intervention to decrease (RID) Cancer Pain) (n=118) versus standaardzorg op pijnintensiteit en pijn barrières in patiënten met pijn bij kanker (SEI, n=104). De interventie bestond uit een coaching-sessie met een verpleegkundige, waarmee de patiënt zelfstandig zijn/haar pijn leerde managen en een telefoongesprek met een verpleegkundige twee tot drie dagen na interventie. De controle-interventie bestond uit het lezen

van een folder over pijn, mogelijkheid over het stellen van vragen en een telefoongesprek met een verpleegkundige twee tot drie dagen na interventie. Pijnbarrières werden gemeten middels de BQ-II. Pijnintensiteit werd gemeten met BPI (0 tot 10), waarbij voor de ernst van de pijn een samengestelde pijnscore wordt gebruikt van het gemiddelde van ‘ergste, minste en pijn op dit moment’. Pijn invloed van pijn op dagelijks functioneren werd gemeten met de BPI. Patiënten werden gedurende twee maanden gevolgd.

Ward [2009a] is een RCT die het effect van een “tailored brief intervention” (TBI) op pijnintensiteit en pijn barrières bij patiënten met pijn bij kanker bestudeert. Patiënten worden gerandomiseerd naar een groep die TBI (n=391; geïndividualiseerde uitleg aan de hand van een ingevulde pijnbarrièresvragenlijst plus schriftelijke bevestiging van het uitleg), een groep die alleen de barrièresvragenlijst invulde (n=431) en een controlegroep die alleen bij follow-up de barrièresvragenlijst te zien kreeg (n=434). Pijnintensiteit werd gemeten met BPI (0 tot 10), waarbij voor de ernst van de pijn een samengestelde pijnscore wordt gebruikt van het gemiddelde van ‘ergste, minste en pijn op dit moment’. Pijnbarrières werden gemeten aan de hand van de Barriers Questionnaire-II (BQ-II). Patiënten werden gedurende 28 dagen gevolgd.

Ward [2009b] is een RCT die het effect van een geïndividualiseerde voorlichting bij pijn bij kanker vergelijkt voor patiënt met partner (n=51), versus alleen patiënt (n=53) of versus controle (n=57). De voorlichting bestaat uit een gesprek met een hulpverlener van 20 tot 80 minuten over pijnbarrières, ondersteund met een schriftelijke samenvatting gevolgd door twee telefoongesprekken van vijf tot tien minuten, twee en vier weken na de interventie. Voor het meten van de pijnintensiteit werd een samengestelde pijnscore gebruikt. Deze score bestond uit een combinatie van de hoeveelheid tijd dat de patiënt matig/ernstige pijn ondervond (1 tot 5 schaal), gebruikelijke pijn deze week (0 tot 3 schaal) en de ergste, minst erge en huidige pijn (allen 0 tot 10 schaal). Voor elke van de vijf onderdelen werd de z-score van de meting berekend, de z-score werden opgesomd en hier werd een t-score op een 0 tot 100 schaal van berekend. Pijnbarrières werden gemeten aan de hand van de BQ-II. Patiënten werden gedurende negen weken gevolgd.

Wells [2003] is een RCT die de effecten van intensieve follow-up versus geen follow-up na een geïndividualiseerde voorlichtingsinterventie over pijn bij kanker onderzoekt. Bij deze studie kregen alle geïnccludeerde patiënten samen met een primaire verzorgende een video (15 minuten) te zien genaamd “Taking Charge of your Pain”, gevolgd door een geïndividualiseerde gesprek (20 tot 30 minuten) over de inhoud van de video en een schriftelijk verslag van dat gesprek en geschreven informatie. Daarna werden de patiënten gerandomiseerd voor of gebruikelijke zorg (n=24), of toegang tot een “pijn hotline” (n=21), of een wekelijks telefoongesprek (n=19). Pijnintensiteit werd gemeten middels de Brief Pain Inventory (BPI) en de barrières middels de Barriers Questionnaire. Patiënten werden gedurende zes maanden gevolgd.

De Wit [1997] beschrijft een RCT waarin het effect van een PEP (n=159) versus standaardzorg (n=154) op pijnintensiteit en kennis over pijn wordt gemeten bij patiënten opgenomen in het ziekenhuis met pijn bij kanker. De PEP houdt in dat patiënten persoonlijk uitleg kregen door studieverpleegkundigen tijdens de opname (zowel informatie, als stimulatie om hulp te zoeken bij pijn) en nog gebeld werden op dag drie en zeven na het ontslag. Pijn werd gemeten middels de McGill Pain Questionnaire (0 tot 10). Kennis over pijn werd gemeten middels de Ferrell’s Patient Pain Questionnaire (0 tot 100). Patiënten werden na ontslag uit het ziekenhuis gedurende acht weken gevolgd.

Wright Oliver [2001] is een RCT die het effect van individuele educatie (n=34) vergelijkt met standaard voorlichting (n=33) op pijnintensiteit, kennis over pijn en therapietrouw van patiënten met pijn bij kanker. Patiënten in de interventiegroep kregen een 20 minuten durende persoonlijke voorlichting, en gingen een dialoog aan over misvattingen over pijn bij kanker en hoe de nieuw verworven kennis toe te passen in hun eigen management van pijn, eigenlijk een vorm van coaching. Patiënten in de controlegroep kregen ook een gesprek van 20 minuten, maar hierbij werd de patiënt niet gestimuleerd om problemen/misvattingen in zijn eigen situatie op te lossen. Gemiddelde pijnintensiteit werd gemeten met een Visual Analogue Scale (0 tot 100). Kennis over pijn werd gemeten met de American Pain Society Guidelines for treatment of Pain Patient Outcome Questionnaire. Therapietrouw werd gemeten met een vraag: “hebt u de afgelopen week alle medicijnen genomen die de arts aan u heeft voorgeschreven” te beantwoorden met ja/nee/n.v.t. Patiënten werden gedurende twee weken gevolgd.

Yates [2004a] is een RCT die de effecten van een gepersonaliseerde “Pain Management Intervention” (PMI) op pijnintensiteit, kennis en barrières bestudeert bij patiënten met pijn bij kanker. In deze studie werden 189 patiënten geïnccludeerd, die werden gerandomiseerd voor een PMI (een gepersonaliseerde interventie, die gericht was op het identificeren van kennislacunes en integratie van specifieke kennis en vaardigheden in het dagelijks leven, n=97) versus een controle interventie (algemene gesprekken over leven met kanker, n=92). In beide gevallen bestond de interventie uit een gesprek van 30 minuten op de polikliniek, gevolgd door een telefoongesprek van 15 minuten een week later en een folder. Pijn werd gemeten middels de Brief Pain Inventory (BPI). Tevens werd de aanwezigheid van barrières gemeten middels een 1 tot 5 schaal. Patiënten werden gedurende twee maanden

gevolgd.

Yildirim [2009] is een RCT die het effect van een PEP (n=20) beschrijft versus standaardzorg (n=20) op pijnintensiteit en pijnbarrières bij patiënten opgenomen in het ziekenhuis met pijn bij kanker. De PEP houdt in dat patiënten een uitleg van 30 tot 40 minuten krijgen ondersteund door audiovisuele hulpmiddelen over pijn en een brochure mee kregen. Op dag drie en zeven werd tevens de sessie kort (5 tot 15 minuten) herhaald. Pijnintensiteit werd gemeten middels de NRS (0 tot 10) voor de huidige pijn en met de MPQ (1 tot 5) voor de ergste en de minst erge pijn. Barrières werden gemeten middels de BQ-r. Patiënten werden gedurende acht weken gevolgd.

## Resultaten

### Pijnintensiteit

Anderson [2004] beschrijft dat de pijnintensiteit zowel in de interventie als de controlegroep afname over tijd, maar dat er geen significant verschil was in afname tussen de groepen.

Jahn [2014] beschrijft dat er geen significant verschil was in pijnintensiteit score tussen de SCION-PIJN-groep en de controlegroep, één week na ontslag uit het ziekenhuis.

Kim [2013] beschrijft dat de gemiddelde pijnintensiteit na één week niet significant verschilde tussen de voorlichting + telemonitoring en de voorlichtingsgroep. Het verschil in afname in gemiddelde pijn was -0,7 in de standaard voorlichtingsgroep en -1,2 in de interventiegroep op een 0 tot 10 schaal (p=0,24). Voor ergste pijn was dit -1,2 voor de controlegroep en -1,9 voor de interventiegroep (p=0,11).

Koller [2013] beschrijft dat de daling in pijnintensiteit niet significant verschilde tussen de PRO-SELF-groep en de controlegroep. Dit gold zowel voor de gemiddelde als de ergste pijn.

Kravitz [2011] beschrijft dat de ernst van de pijn (compositiescore van gemiddelde en ergste pijn) na 2 en 12 weken niet significant verschilde tussen de TEC-groep en de controlegroep (p=0,27).

Lai [2004] beschrijft dat na vijf dagen pijnvoorlichtingsprogramma er een significant lagere gemiddelde en huidige pijnintensiteit werd gemeten tussen de interventie en de controlegroep. Er was geen significant verschil tussen de groepen wat betreft ergste en minst erge pijn.

Lin [2006] beschrijft dat de ergste pijn in de interventiegroep significant meer daalde na de behandeling dan in de controlegroep (p=0,0386 interventie: 6,02 bij baseline, 3,19 na vier weken; controle: 6,19 bij baseline 4,69 na vier weken, op een 0 tot 10 schaal).

Lovell [2010] beschrijft dat zowel de gemiddelde als de ergste pijn significant meer afnamen in de folder plus videogroep versus de standaardzorggroep. Op een 0 tot 10 schaal was het verschil in afname in pijnintensiteit voor gemiddelde pijn 1,17 (95% BI 0,17 – 2,17 p=0,02) en voor ergste pijn 1,12 (95% BI: 0,00 tot 2,23 p<0,001). De gemiddelde pijn was borderline significant groter in de alleen-folder (p=0,07) en de alleen-videogroep (p=0,09) in vergelijking met de standaardzorggroep. Er waren geen significante verschillen tussen de alleen-foldergroep of de alleen-videogroep versus de standaardzorg voor ergste pijn. Indien er een partner aanwezig was tijdens de voorlichting, dan was er een grotere afname in pijnintensiteit wat betreft gemiddelde pijn (p=0,01) als ergste pijn (p=0,04) vergeleken met de patiënten die voorlichting kregen zonder een partner.

Miaskowski [2004] beschrijft dat er zes weken na een PRO-SELF interventie een statistisch significant lagere pijnintensiteit werd gemeten wat betreft de gemiddelde pijn, ergste pijn en minste pijn. De pijnscores worden niet exact weergegeven.

Oldenmenger [2011] beschrijft dat er acht weken na interventie een lagere gemiddelde pijnintensiteit werd gemeten in de PC-PEP-groep versus standaardzorg op een 0 tot 10 schaal ( $\Delta$ BPI in PC-PEP: 1,95 (31%), controle: 1,13 (20%), p=0,03). Tevens was de huidige pijnintensiteit lager in de PC-PEP-groep vergeleken met de controle (30% vs. 19%, p<0,016), al was er geen significant verschil in ergste pijn.

Van der Peet [2009] beschrijft dat er na vier weken een significant verschil was in huidige pijn tussen de PEP en de interventiegroep op een 0 tot 10 schaal (verschil 1,34; PEP:  $3,78 \pm 2,63$ ; controle:  $4,84 \pm 2,62$  p=0,02). Na acht weken was de pijnintensiteit in de PEP-groep niet significant lager dan in de controlegroep (verschil: 0,9; PEP:  $4,00 \pm 2,17$ ; controle:  $4,62 \pm 2,25$  p=0,14).

Rustøen [2012] beschrijft dat er zes weken na aanvang van de PRO-SELF interventie geen significant verschil is in pijnintensiteit tussen de PRO-SELF-groep en de controlegroep, noch in gemiddelde, ergste als minst erge pijn. Deze resultaten worden nogmaals genoemd in Rustøen [2014].

Smith [2010a] beschrijft dat er geen significante verlichting van pijn over tijd optrad in noch de PCES noch de controlegroep ( $p=0,13$ ).

Syrjala [2008] beschrijft dat het verschil in daling van pijnintensiteit significant was tussen de interventie- en controlegroep. In de interventiegroep daalden de patiënten met  $-0,81 \pm 0,36$  ( $p=0,03$ ) punt meer dan in de controlegroep wat betreft de gemiddelde pijn op een 0 tot 10 schaal. Er was geen significant verschil in ergste pijn tussen de behandel- en de controlegroep.

Thomas [2012] beschrijft dat de gemiddelde pijnintensiteit na zes maanden niet significant verschilde tussen de beide groepen ( $p=0,08$ ).

Tse [2012] beschrijft dat er zowel in de PMP als de controlegroep een daling van de pijnintensiteit optreedt, maar geen significant verschil in pijnintensiteit werd geconstateerd tussen de behandelgroepen.

Vallieres [2006] beschrijft dat er een significant verschil was in daling van pijnintensiteit tussen de interventie en controlegroep wat betreft zowel de gemiddelde pijn ( $p<0,001$ ) als ergste pijn ( $p=0,03$ ). De daling was groter in de interventiegroep.

Ward [2008] beschrijft dat er na twee maanden geen significant verschil is in samengestelde pijnscore tussen de interventiegroep en de controlegroep na zowel één als twee maanden.

Ward [2009a] beschrijft dat er geen significant verschil is in samengestelde pijnscore tussen de TBI-groep, de “alleen BQ-II vragenlijstgroep” en de controlegroep.

Ward [2009b] beschrijft dat er na negen weken geen significant verschil is in samengestelde pijn score tussen de patiënten die een geïndividualiseerde voorlichting samen met hun partner krijgen, versus voorlichting alleen of de controlegroep.

Wells [2003] beschrijft dat er geen verschil was in gemiddelde of ergste pijn in patiënten die intensieve follow-up kregen na een geïndividualiseerde voorlichting over pijn, versus patiënten die op eigen initiatief contact opnamen of gebruikelijke zorg kregen.

De Wit [1997] beschrijft dat de daling in pijnintensiteit niet significant verschilde tussen de interventie- en controlegroep. Dit gold zowel voor de gemiddelde als de ergste pijn.

Wright Oliver [2001] beschrijft dat na twee weken er een significant verschil was in daling van de gemiddelde pijnintensiteit tussen de interventie en controlegroep ( $p=0,014$ ). Na correctie voor de confounders, leeftijd, opleiding en eigenschappen van de tumor was het verschil in de gemiddelde pijnintensiteit 6,26 tussen de controle en interventiegroep ( $p=0,084$ ) op een 0 tot 100 schaal.

Yates [2004a] beschrijft dat patiënten na het ondergaan van een gepersonaliseerde PMI geen significant lagere gemiddelde pijnintensiteit rapporteerden twee maanden na het ondergaan van de interventie. Ook één week na de interventie was er geen significant verschil in pijnintensiteitscores tussen de interventie- en controlegroep.

Yildirim [2009] beschrijft dat er na acht weken een significant lagere pijnscore wordt gemeten in de PEP-groep versus de controlegroep wat betreft huidige pijn op een 0 tot 10 schaal (PEP  $-1,9$ ; controle  $-0,35$   $p<0,001$ ) en minst erge pijn op een 0 tot 5 Likert schaal (PEP:  $-0,60$  controle:  $-0,10$   $p<0,01$ ). Er was geen verschil in ergste pijn tussen de groepen op een 0 tot 5 Likertschaal (PEP:  $-0,85$ ; controle:  $-0,15$ ;  $p>0,05$ ).

#### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met twee niveaus verlaagd gezien grote heterogeniteit in studie opzetten. Er werden grote variaties gezien in type en intensiteit van de interventie, de duur van de interventie, de duur van de follow-up, de wijze waarop de pijn werd gemeten (gemiddelde, ergste, minst erge pijn en allerlei combinatieschalen) en variatie in controle interventies. Om deze redenen was het dan ook niet mogelijk om de studieresultaten te poolen.

#### **Invloed van pijn op dagelijks functioneren**

Anderson [2004] beschrijft dat er geen significant verschil is in invloed van pijn op dagelijks functioneren met dagelijkse activiteiten tussen de interventiegroep en de controlegroep.



Kim [2013] beschrijft dat de invloed van pijn op dagelijks functioneren niet significant verschilt tussen de controlegroep en interventiegroep (verschil in invloed van pijn op dagelijks functioneren op een 0 tot 10 schaal als een verandering tussen de groepen: 0,3  $p=0,44$ ).

Lai [2004] beschrijft dat de pijn invloed van pijn op dagelijks functioneren niet significant verschilt tussen de controlegroep en interventiegroep (verschil in invloed van pijn op dagelijks functioneren, verandering tussen de groepen: 0,76 op een 0 tot 10 schaal,  $p>0,05$ ).

Lin [2006] beschrijft dat de invloed van pijn op dagelijks functioneren-scores significant lager zijn in de interventiegroep vergeleken met de controlegroep, vier weken na interventie ( $p=0,030$  interventie: 4,33 bij baseline, 1,58 bij vier weken; controle 4,37 bij baseline, 2,86 bij vier weken op een 0 tot 10 schaal).

Lovell [2010] beschrijft dat gegevens over de invloed van pijn op dagelijks functioneren worden verzameld, maar er worden geen resultaten gerapporteerd.

Oldenmenger [2011] beschrijft dat de pijn invloed van pijn op dagelijks functioneren- score in de interventiegroep significant meer afneemt dan in de controlegroep (verschil in verandering van invloed van pijn op dagelijks functioneren tussen de groepen: 0,80 op een 0 tot 10 schaal,  $p=0,01$ ).

Thomas [2012] beschrijft dat in de coachinggroep de invloed van pijn op dagelijks functioneren significant meer daalde in vergelijking met de controlegroep ( $p=0,02$ ). Daarnaast had de coachinggroep een significant lagere invloed van pijn op dagelijks functioneren in vergelijking met de groep die enkel voorlichting kreeg ( $p=0,03$ ). De exacte getallen worden niet gerapporteerd.

Ward [2008] beschrijft dat de invloed van pijn op dagelijks functioneren niet significant verschilt tussen de controlegroep en interventiegroep (verschil in verandering van invloed van pijn op dagelijks functioneren tussen de groepen: 0,25 op een 0 tot 10 schaal,  $p>0,05$ ).

Ward [2009a] beschrijft dat de invloed van pijn op dagelijks functioneren niet significant verschilt tussen de controlegroep en interventiegroep (verschil in verandering van invloed van pijn op dagelijks functioneren tussen de groepen: 0,1 op een 0 tot 10 schaal,  $p>0,05$ ).

Ward [2009b] beschrijft dat de invloed van pijn op dagelijks functioneren niet significant verschilt tussen de controlegroep en interventiegroep (verschil in verandering van invloed van pijn op dagelijks functioneren tussen de groepen: 0,03 op een 0 tot 10 schaal,  $p>0,05$ ).

Wells [2003] beschrijft dat de invloed van pijn op dagelijks functioneren niet significant verschilt tussen de interventie en controlegroep na zes maanden. De exacte getallen worden niet gerapporteerd.

Yates [2004a] beschrijft dat de invloed van pijn op dagelijks functioneren niet significant verschilt tussen de controlegroep en interventiegroep (verschil in verandering van invloed van pijn op dagelijks functioneren tussen de groepen: 3,3 op een 0 tot 10 schaal,  $p>0,05$ ).

### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat invloed van pijn op dagelijks functioneren is met twee niveaus verlaagd gezien grote heterogeniteit in opzetten van de studie. Er werden grote variaties gezien in type en intensiteit van de interventie, de duur van de interventie, de duur van de follow-up, de wijze waarop interference werd gemeten en variatie in controle interventies. Om deze redenen was het dan ook niet mogelijk om de studieresultaten te poolen.

### **Kennis over pijn/barrières met betrekking tot pijn**

Jahn [2014] beschrijft dat de patiënten in de SCION-PIJN-groep significant lager scoorden op de BQ-II vragenlijst (-0,49 95% BI: -0,87 - -0,12  $p=0,02$ ) in vergelijking met de controlegroep na de interventie.

Kim [2004] beschrijft dat de kennis over pijn significant was toegenomen in de PRO- SELF-groep (21%) versus de controlegroep (0,5%) ( $P<0,0001$ ).

Koller [2013] beschrijft dat de kennis over pijn significant hoger was in de PRO-SELF- groep ( $7,22 \pm 1,00$  29% verbetering) versus de controlegroep ( $6,03 \pm 1,02$  1% verbetering) na 22 weken follow-up ( $p<0,01$ ).

Kravitz [2011] beschrijft dat er na twee weken significant minder misvattingen waren over pijn in beide groepen ( $p < 0,001$ ), maar geen significant verschil was tussen de groepen ( $p = 0,78$ ).

Lai [2003] beschrijft dat na vijf dagen patiëntvoorlichting de kennis over opioïdgebruik bij kanker significant beter was in de interventiegroep versus de controlegroep. In de voorlichtingsgroep was de POABS-CA score op baseline  $2,92 \pm 0,63$  en na de voorlichting  $1,72 \pm 0,80$ . In de standaardzorggroep was de POABS-CA score op baseline  $2,91 \pm 0,67$  en na de controle-interventie  $2,80 \pm 0,51$  verschil tussen de groepen  $p < 0,005$  (hoe lager de score, hoe beter de kennis over pijn).

Lin [2006] beschrijft dat de pijnbarrièrescores significant meer daalden in de interventiegroep versus de controlegroep: interventie: 2,19 baseline, 1,15 na vier weken; controle: 2,58 baseline; 2,32 na vier weken,  $p = 0,040$ ).

Lovell [2010] beschrijft dat na vier weken de totale daling van de BQ-score niet significant verschilde in de vier groepen.

Oldenmenger [2011] beschrijft dat na twee weken de patiënten in de PC-PEP-groep een significant betere kennis hadden over pijn (0 tot 100 schaal) vergeleken met controle: PC-PEP:  $71 \pm 13$ , controle:  $64 \pm 10$ ,  $p = 0,002$ .

Van der Peet [2009] beschrijft dat na acht weken de patiënten in de PEP-groep significant hoger scoorden dan de controlegroep wat betreft kennis over pijn (PEP:  $63 \pm 13$ ; controle:  $57 \pm 15$ ,  $p < 0,001$ ).

Rustøen [2012] beschrijft dat na zes weken de PES significant hoger was in de PRO-SELF- groep vergeleken met de controle: gemiddelde PES + SD PRO-SELF bij baseline:  $53,5 \pm 1,6$  na zes weken:  $74,9 \pm 1,8$   $p$  voor verandering over tijd:  $< 0,001$ ; controlegroep bij baseline:  $54,4 \pm 1,5$  na zes weken:  $51,4 \pm 1,7$   $p$  voor verandering over tijd:  $0,03$   $p$  voor verschil tussen de verandering van de groepen over tijd  $p < 0,001$ . Ofwel de kennis over pijn bij kanker nam significant meer toe in de PRO-SELF-groep versus de controle interventiegroep.

Smith [2010a] beschrijft dat de patiënten die PCES ondergingen een significant lagere pijnbarrières hadden in vergelijking met de controlegroep. De BQ score van de PCES- groep was bij baseline 57 (95% BI: 47 – 65) en bij de controlegroep 56 (47 – 64),  $p = 0,90$ . Na 12 weken was de BQ score in de PCES-groep 43 (37 – 49) en in de controlegroep 53 (46 – 60),  $p = 0,04$ .

Syrjala [2008] beschrijft dat het kennisniveau over barrières significant meer afnam tijdens de follow-up in de interventiegroep versus de controlegroep:  $-0,32 \pm 0,09$  ( $p < 0,001$ ).

Thomas [2012] beschrijft dat de BQ scores niet significant verschilden tussen de drie groepen na zes maanden.

Tse [2012] beschrijft dat patiënten in de PMP-groep significant lager scoorden op de BQ-T vragenlijst in vergelijking met controle acht weken na behandeling. De significante verschillen waren te wijten aan een verschil in score op de volgende punten: verslaving wens om een goede patiënt te zijn en bijwerkingen.

Ward [2008] beschrijft dat er na twee maanden significant lagere barrièrescores worden gemeten in de voorlichtingsgroep versus de controlegroep (na één maand  $p = 0,003$  en na twee maanden  $p = 0,014$  individuele scores niet weergegeven).

Ward [2009a] beschrijft dat er na 28 dagen een significant lagere barrièrescore werd gemeten in de TBI-groep versus de controlegroep ( $p < 0,001$  individuele scores niet weergegeven) en ook versus de assessmentgroep ( $p < 0,001$ ). Er was geen significant verschil tussen de assessment en de controlegroep in barrièrescores ( $p = 0,25$ ).

Ward [2009b] beschrijft dat er na negen weken een significant lagere barrières score wordt gemeten (verandering in BQ-II in patiënt + partnergroep:  $0,72 \pm 0,88$  ( $p < 0,001$  vs. controle); patiënt alleen:  $0,43 \pm 0,64$  ( $p = 0,018$  vs. controle), controle:  $0,08 \pm 0,75$ ) bij patiënten die de interventie ondergingen versus de controle. Er was geen significant verschil in BQ-II score tussen de patiënten die de voorlichting alleen of met partner kregen.

Wells [2003] beschrijft dat patiënten die een intensievere follow-up krijgen na een geïndividualiseerde voorlichting over pijn bij kanker niet beter scoorden op de Barriers Questionnaire dan patiënten die gebruikelijke zorg kregen of op eigen initiatief contact konden opnemen over pijn.

De Wit [1997] beschrijft dat de PEP-groep significant hoger scoort wat betreft kennis over pijn versus de controlegroep (PEP: 63; controle: 56,  $p < 0,01$ ) twee weken na ontslag uit het ziekenhuis.

Wright Oliver [2001] beschrijft dat er geen significant verschil werd gemeten in pijn- gerelateerde kennis tussen de interventie en controlegroep twee weken na baseline.

Yates [2004a] beschrijft dat patiënten na het ondergaan van een gepersonaliseerde PMI niet significant hogere scores wat betreft kennis over pijn, vergeleken met de controle-interventie. Wel is het zo dat de barrières in de interventiegroep op de vlakken verslaving (gemiddeld verschil voor-na PMI: -7,7 (SEM: 0,9), controle: -2,4 (SEM: 0,9),  $p < 0,01$ ), bereidheid om pijn te accepteren (gemiddeld verschil voor-na PMI: -2,6 (SEM: 0,5), controle: -0,6 (SEM: 0,5),  $p < 0,01$ ), tolerantie (gemiddeld verschil voor-na PMI: -4,5 (SEM: 0,7), controle: -2,3 (SEM: 0,7),  $p < 0,05$ ) en fatalisme (gemiddeld verschil voor-na PMI: -4,3 (SEM: 0,7), controle: -1,6 (SEM: 0,7),  $p < 0,01$ ), een verbetering optrad ten opzichte van de controlegroep. Er was geen significant verschil in barrièrescore op de vlakken: een goede patiënt zijn, bijwerkingen, afleiding, progressie en individualisme.

Yildirim [2009] beschrijft dat patiënten twee weken na de PEP een significant lagere BQ-r score rapporteren in vergelijking met de controlegroep (PEP:  $1,29 \pm 0,74$ ; controle:  $2,28 \pm 0,79$   $p < 0,001$ ).

#### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kennis over pijn/pijnbarrières is met twee niveaus verlaagd gezien grote heterogeniteit in opzetten van de studie. Er werden grote variaties gezien in type en intensiteit van de interventie, de duur van de interventie, de duur van de follow-up, de wijze waarop kennis over pijn werd gemeten en variatie in controle interventies. Om deze redenen was het dan ook niet mogelijk om de studieresultaten te poolen.

### **Medicatie-trouw**

Anderson [2004] beschrijft dat in de voorlichtingsgroep meer patiënten aangaven dat zij hun medicijnen adequaat innamen (83%) dan in de controlegroep (69%), al was dit verschil niet significant ( $p = 0,13$ ).

Jahn [2014] beschrijft dat de therapietrouw significant beter was in de interventiegroep versus de controlegroep. De odds ratio voor therapietrouw voor de interventiegroep versus de controlegroep was: 8,58 (95% BI: 1,66 tot 44,40),  $p = 0,02$ .

Lin [2006] beschrijft dat de therapietrouw scores significant meer toenamen in de interventiegroep versus de controlegroep gemeten met de Morisky Scale (interventie: 0,61 op baseline, 2,86 na vier weken; controle: 0,88 op baseline; 1,35 na vier weken;  $p < 0,001$ ). Echter, gekeken naar medicatie voorschrift en wat de patiënt heeft ingenomen is medicatie-trouw in interventiegroep hoger dan in controlegroep ( $p < 0,05$ ).

Miaskowski [2004] beschrijft dat er geen significant verschil is in inname van opioïden tussen PRO-SELF-groep en controlegroep.

Oldenmenger [2011] beschrijft dat de therapietrouw in de laatste twee weken beter was in de PC-PEP-groep (85%) in vergelijking met de standaardzorggroep (74%),  $p = 0,028$ .

Wright Oliver [2001] beschrijft dat de voorlichting niet leidde tot een grotere verbetering in therapietrouw (7/34 patiënten verbeterden in therapietrouw) dan de standaardzorg (9/33 verbeterden in therapietrouw),  $p = 0,52$  na twee weken zoals deze door de patiënten zelf werd gerapporteerd.

#### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat medicatie-trouw is met twee niveaus verlaagd gezien grote heterogeniteit in studie opzetten. Er werden grote variaties gezien in type en intensiteit van de interventie, de duur van de interventie, de duur van de follow-up, de wijze(en betrouwbaarheid van de methode) waarmee medicatie-trouw werd gemeten en variatie in controle interventies. Om deze redenen was het dan ook niet mogelijk om de studieresultaten te poolen.

### **Self efficacy**

Kravitz [2011] beschrijft dat in de TEC-groep na twee weken de self-efficacy wat betreft communicatie significant toenam (met 0,23 punten, 95% BI: 0,15 tot 0,31) ten opzichte van controle (toename van 0,02 punten, 95% BI: -0,04 tot 0,08),  $p$  voor verschil tussen de groepen  $< 0,001$ . De verandering van self-efficacy scores wat betreft pijncontrole verschilden niet significant tussen de groepen ( $p = 0,76$ ). De TEC score nam toe met 0,16 (95% BI: 0,01 tot 0,31). De controlegroep score nam toe met 0,19 (95% BI: 0,07 tot 0,31).

Koller [2013] beschrijft dat de PRO-SELF patiënten na 22 weken follow-up niet significant hogere scoorden op de SEQ (70,0 95% BI 59,2 tot 85,0) versus de controlegroep (64,3 95% BI 54,2 tot 78,7),  $p = 0,21$ . Ook bij eerdere follow-up momenten (6, 10, 14 weken) was er geen significant verschil in SEQ tussen de groepen.

## Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat self-efficacy is met twee niveaus verlaagd gezien grote heterogeniteit in opzetten van de studie. Er waren aanzienlijke verschillen in type en intensiteit van de interventie, de duur van de interventie, de duur van de follow-up, de wijze waarop de mate van self-efficacy werd gemeten en variatie in controle interventies. Om deze redenen was het dan ook niet mogelijk om de studieresultaten te poolen.

Tabel 1. Samenvatting van de uitkomstmaten pijnintensiteit en kennis over pijn/barrières van de geïncludeerde studies van de NVA-richtlijn.

## Conclusies

- Over het effect van voorlichting over pijn bij patiënten met pijn bij kanker kan geen uitspraak worden gedaan (geen beoordeling).  
[Anderson 2004, Jahn 2014, Kim 2013, Koller 2013, Kravitz 2011, Lai 2004, Lovell 2010, Miaskowski 2004, Oldenmenger 2011, Van der Peet 2009, Rustøen 2014, Smith 2010a, Syrjala 2008, Thomas 2012, Tse 2012, Vallieres 2006, Ward 2008, Ward 2009a, Ward 2009b, Wells 2003, De Wit 1997, Wright Oliver 2001, Yates 2004a, Yildirim 2009]
- Er is bewijs van lage kwaliteit dat wekelijkse herhaalde begeleiding en voorlichting leidt tot een positief effect op pijnintensiteit, invloed van pijn op dagelijks functioneren, kennis en medicatietrouw bij patiënten met pijn bij kanker (laag GRADE).  
[Oldenmenger 2011, Miaskowski 2004, Rustøen 2014, Wells 2003]
- Over het effect van voorlichting op pijn en dagelijks functioneren bij patiënten met kanker kan geen uitspraak worden gedaan (laag GRADE).  
[Anderson 2004, Kim 2013, Lai 2004, Lin 2006, Lovell 2010, Oldenmenger 2011, Thomas 2012, Ward 2008, Ward 2009a, Ward 2009b, Wells 2003, Yates 2004a]
- Er is bewijs van lage kwaliteit dat voorlichting over pijn bij patiënten met pijn bij kanker leidt tot een verbetering in kennis over pijn bij kanker (laag GRADE).  
[Jahn 2014, Kim 2004, Koller 2013, Kravitz 2011, Lai 2004, Lin 2006, Lovell 2010, Oldenmenger 2011, Van der Peet 2009, Rustøen 2012, Smith 2010a, Syrjala 2008, Thomas 2012, Tse 2012, Ward 2008, Ward 2009a, Ward 2009b, Wells 2003, De Wit 1997, Wright Oliver 2001, Yates 2004b, Yildirim 2009]
- Er is bewijs van lage kwaliteit dat voorlichting over pijn bij patiënten met pijn bij kanker leidt tot een verbetering in medicatietrouw (laag GRADE).  
[Anderson 2004, Jahn 2014, Lin 2006, Miaskowski 2004, Oldenmenger 2011, Wright Oliver 2001]
- Het is niet duidelijk of voorlichting over pijn bij patiënten met pijn bij kanker leidt tot een verbetering van de self-efficacy (laag GRADE).

## Overwegingen

### Voorlichting en educatie

Voorlichting en educatie zijn behulpzame middelen om patiënten actief te betrekken bij de pijnbehandeling. Daarmee kunnen patiënten bijvoorbeeld behandelvoorstellen beter inschatten en keuzes maken die bij hen passen. Om deze zogenaamde empowerment mogelijk te maken dient iedere patiënt met pijn bij kanker en zijn naaste uitleg krijgen over pijn en pijnbehandeling en handvatten krijgen hoe hiermee om te gaan. Pas wanneer patiënten hierin geïnstrueerd zijn, hebben zij de mogelijkheid een partner te zijn in hun pijnbehandeling en de regie te kunnen nemen over hun pijnbehandeling.

Er zijn 25 RCTs gepubliceerd die de effecten van voorlichting en educatie op pijnintensiteit, kennis over pijn, self-efficacy en medicatietrouw bestuderen bij patiënten met pijn bij kanker. De overall resultaten van de studies zijn moeilijk te interpreteren doordat de heterogeniteit van de studies groot is.

Allereerst bestaat er een grote heterogeniteit in de aard van de gevonden voorlichtingsinterventies met betrekking tot de omvang van de interventie qua inhoud, de intensiteit en de duur. In enkele onderzoeken bevat de interventie voornamelijk mondelinge

voorlichting en educatie, terwijl de meeste onderzoeken gebruik maken van samengestelde programma's waarbij combinaties worden gebruikt van mondelinge, schriftelijke en audiovisuele voorlichtingstechnieken. In niet alle studies worden de interventies helder omschreven, wat onderscheid tussen de verschillende typen interventies ook bemoeilijkt.

Ten tweede verschilt de follow-up duur na de interventie enorm, van één week tot zes maanden.

Ten derde is er een grote variatie in hoe de uitkomstmaten, en dan met name pijnintensiteit, worden gerapporteerd. Zo wordt er gekeken naar gemiddelde pijn, ergste pijn, minst erge pijn op een dag maar worden er ook allerlei combinaties van deze metingen gerapporteerd.

Tot slot zijn er grote verschillen in de controle-interventies, variërend van geen controle of wel extra zorg maar geen voorlichting tot een voorlichtingsinterventie over voeding.

Gezien de grote heterogeniteit in meetmethoden, typen interventies en verschillende typen en duur van follow-up was het dan ook niet mogelijk om de resultaten van de RCTs te poolen. Het effect van voorlichting op pijnintensiteit is niet duidelijk. Uit de literatuur valt ook niet af te leiden dat een (bepaalde) type voorlichtingsinterventie superieur is om de pijnintensiteit te verminderen. Voorlichting lijkt wel een gunstig effect te hebben op de kennis over pijn en pijnbehandeling van de patiënt.

## Inhoud van de voorlichting

Bij aanvang van de voorlichting en educatie dient een uitgebreide inventarisatie plaats te vinden om de problemen goed in kaart te brengen en daar voorlichting over te geven (zie tabel 2). Bij vervolgspraken dient ingegaan te worden op de knelpunten en onduidelijkheden die de patiënt in zijn dagelijks leven ervaart.

Tabel 2. Onderwerpen van voorlichting bij pijn

<p><b>a. pijn algemeen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• definities pijn;</li> <li>• oorzaken van pijn;</li> <li>• soort pijn;</li> <li>• invloed van pijn op het dagelijks functioneren en hoe hiermee om te gaan;</li> <li>• hoe pijn metingsschalen te gebruiken ter bevordering van communicatie met hulpverleners;</li> <li>• hoe pijnintensiteit zelf bij te houden in pijn dagboek;</li> <li>• afspraken maken wie de pijn evalueert.</li> </ul>
<p><b>b. farmacologische pijnbehandeling</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doel voorgeschreven (co-)analgetica;</li> <li>• werking en werkingsduur van voorgeschreven (co-)analgetica;</li> <li>• doel, procedure en werkingsduur andere gebruikte pijnbestrijdingstechnieken;</li> <li>• bijwerkingen als gevolg pijnbehandeling en hoe hiermee om te gaan;</li> <li>• misverstanden en vooroordelen met betrekking tot pijn en pijnbehandeling</li> <li>• belang van goed gebruik van medicatie;</li> <li>• uitleg over de bijsluiters van de medicatie.</li> </ul>
<p><b>c. niet-farmacologische pijnbehandeling</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bevorderen van gebruik van niet-farmacologische technieken om de pijn te verlichten.</li> </ul>
<p><b>d. bevorderen van zelfmanagement indien pijn niet meer adequaat behandeld wordt, door het stimuleren van hulpzoek gedrag van de patiënt.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• informatie over welke acties een patiënt kan nemen als pijn toeneemt of niet meer draaglijk is;</li> <li>• aanleren hoe met hulpverleners te communiceren over pijn.</li> </ul>

## Omstandigheden om voorlichting te geven

Hieronder worden voorwaarden en overwegingen omschreven die volgens de werkgroep essentieel zijn om tot een adequate voorlichting te komen, zowel vanuit het perspectief van de hulpverlener als van de patiënt en naaste beschreven.

- Hoewel er een negatieve studie is over de aanwezigheid van naasten bij de voorlichting [Ward 2009b] is deze studie niet van goede kwaliteit. Daarnaast is in alle andere studies het al dan niet aanwezig zijn van naasten bij de uiteindelijke voorlichting of niet onderzocht of niet goed beschreven. De werkgroep is van mening dat, wanneer mogelijk en na akkoord van de patiënt, naasten altijd uitgenodigd moeten worden om bij de voorlichting betrokken te worden. Dit vergroot het effect van de voorlichting, immers, naasten kunnen helpen informatie te onthouden en te herhalen en verzorgen vaak mede de inname van medicatie.
- De gegeven informatie dient te worden aangepast aan het kennis- en opleidingsniveau van de patiënt, de pijnbehandeling die de patiënt krijgt en diens conditie. Hierbij dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheden en tijd die de patiënt heeft om zich te kunnen concentreren. Creëer altijd een rustige plek waar de voorlichting gegeven wordt.
- Het is belangrijk om voor het geven van voorlichting en educatie na te gaan hoe de pijn adviezen en/of behandeling in te passen zijn in het dagelijks leven van de patiënt. Medicatie dient zodanig gekozen te worden, dat het voor de patiënt mogelijk is de adviezen ook op te volgen. Deze informatie dient op maat gegeven te worden, bijvoorbeeld de uitleg over 'zo nodig/ rescue' medicatie; dat dit ook preventief ingenomen kan worden zodat pijn minder invloed heeft op het dagelijks functioneren of wat iemand zelf kan doen om de pijn te beïnvloeden. Daarnaast dienen patiënten ook handvatten te krijgen hoe over pijn en pijn medicatie met hun betrokken zorgverleners te communiceren.
- Voorlichting en educatie lijken alleen zinvol te zijn wanneer tegelijkertijd ingezet wordt op een adequate (medicamenteuze) pijnbehandeling.
- Indien verpleegkundigen mede betrokken zijn bij de begeleiding van patiënten met pijn bij kanker, kunnen zij een belangrijke rol spelen bij de voorlichting en educatie aan patiënten met pijn bij kanker en hun familie. Bij voorkeur dient de voorlichting van de arts aangevuld te worden met voorlichting en begeleiding door een verpleegkundige.
- De recente Nederlandse studies zijn positief over het effect van voorlichting en educatie op zowel kennis als pijnintensiteit [Oldenmenger 2011, van der Peet 2009], waarbij met name de herhaalde begeleiding en voorlichting van meerwaarde lijkt te zijn.
- Voorlichting kan ervoor zorgen dat patiënten kritischer worden. Patiënten waarderen het om voorlichting te krijgen. Echter, de voorkeur van de patiënt voor het type voorlichting is nooit onderzocht; maar lijkt te liggen bij persoonlijke, mondelinge voorlichting (eventueel aangevuld met schriftelijke informatie) en het vervolgen in de tijd.
- De werkgroep is van mening dat de voorlichting dient te bestaan uit mondelinge voorlichting en educatie, aangevuld met schriftelijke informatie over pijn en pijnbehandeling.

## Therapietrouw

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Welke interventies zijn het meeste effectief voor het bevorderen van therapietrouw bij patiënten met pijn bij kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

- Geef uitleg over indicatie, werking en bijwerkingen van het geneesmiddel (1D).
- Evalueer samen met de patiënt of hij zijn medicatie conform het voorschrift gebruikt. Hier is een rol weggelegd voor de voorschrijver en de apotheker (2D).
- Wees altijd alert op medicatiefouten en therapie-ontrouw (2D).
- Wees alert op (eventueel door angst ingegeven) misverstanden en onjuiste gedachten over het gebruik van pijnmedicatie (2D).
- Maak de doseerschema's van de verschillende geneesmiddelen zo eenvoudig mogelijk, waarbij de geneesmiddelen zo veel mogelijk op dezelfde momenten worden ingenomen (2D).
- Houd extra rekening met therapie-ontrouw bij ouderen, patiënten met een cognitieve beperking, patiënten die de Nederlandse taal niet beheersen en patiënten die ingewikkelde doseerschema's hebben (2D).
- Maak voor de onderhoudsbehandeling zo nodig gebruik van een medicatiecassette of geneesmiddeldoseersysteem en/of schakel een mantelzorgverpleegkundige in voor het aanreiken van de medicatie (2D).
- Voor de apotheker, voorschrijver en patiënt: Zorg voor een correct, up-to-date medicatieoverzicht (1D). NB Aanbeveling aangepast t.o.v. richtlijn van 2015.
- Informeer de patiënt dat hij verantwoordelijk is voor het doorgeven van medicatiewijzigingen aan de apotheek (2D).
- Vermeld bij intercollegiale correspondentie altijd de huidige medicatie (1D).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Patiënten met pijn kunnen met een veelheid aan niet-medicamenteuze therapieën en medicamenteuze middelen behandeld worden. Van medicamenteuze behandelopties is bekend dat deze veelal niet optimaal gebruikt worden, waardoor patiënten onnodig pijn kunnen ervaren. Enerzijds dienen hulpverleners op de hoogte te zijn van de mogelijke barrières bij patiënten en de mogelijkheden om deze te overwinnen. Anderzijds dienen patiënten goed geïnformeerd te zijn over de (on)mogelijkheden van de behandelingen, zodat ze de medicatie zo adequaat mogelijk kunnen gebruiken. Het doel van deze uitgangsvraag is interventies te benoemen/beschrijven die hulpverleners in staat stellen de therapietrouw van patiënten bij medicamenteuze behandeling te bevorderen.

### Literatuur

#### Samenvatting literatuur

Voor de beschrijving van de studies, samenvatting van de resultaten en evidencetabellen, zie module [Voorlichting en educatie](#) van patiënten met pijn bij kanker.

#### Zoeken en selecteren

Voor de uitgangsvraag, relevante uitkomstmaten en beschrijving van het zoekproces, zie module [Voorlichting en educatie](#) van

patiënten met pijn bij kanker.

## Conclusies

Er is bewijs van lage kwaliteit dat voorlichting geven over pijn aan patiënten met pijn bij kanker leidt tot een verbetering in therapietrouw (laag GRADE).

[Anderson 2004, Jahn 2014, Lin 2006, Miaskowski 2004, Oldenmenger 2011, Wright Oliver 2001]

## Overwegingen

### 2015

Therapietrouw is de mate waarin de patiënt zijn behandeling uitvoert in overeenstemming met de afspraken die hij heeft gemaakt met zijn behandelaar. Adherence is de mate waarin patiënten afspraken nakomen. Compliance is het opvolgen van instructies. Behandelaren hebben vaak een onrealistisch, te gunstig, beeld van de therapietrouw van hun patiënten. De mate van therapietrouw is afhankelijk van de patiënt, maar ook van de aandoening en van het geneesmiddel. Bij patiënten met pijn bij kanker is extra aandacht nodig voor therapietrouw. De aandoening veroorzaakt immers in het algemeen meerdere soorten pijn, waarvoor meerdere soorten geneesmiddelen nodig zijn. De geneesmiddelen die in het algemeen voorgeschreven worden, kunnen aanzienlijke bijwerkingen veroorzaken, bijvoorbeeld opioïden en de geneesmiddelen die bij neuropatische pijn worden voorgeschreven. Deze bijwerkingen, bijvoorbeeld obstipatie bij het gebruik van opioïden, worden dan weer met andere geneesmiddelen bestreden. De ziektegerichte therapieën kunnen pijn veroorzaken, bijvoorbeeld neuropatische pijn door chemotherapie. De medicatie wordt bij veel patiënten frequent bijgesteld op geleide van effect, bijwerkingen en ontwikkeling van de ziekte. De verschillende geneesmiddelen hebben verschillende werkingsnelheden en daarmee verschillende indicaties, bijvoorbeeld opioïden die als onderhoudstherapie en opioïden die tegen doorbraakpijn gebruikt worden. De verschillende geneesmiddelen kunnen verschillende toedieningswegen hebben, bijvoorbeeld de fentanylpreparaten voor doorbraakpijn. Al met al kan voor de patiënt een onoverzichtelijk geheel ontstaan van verschillende soorten medicijnen die in de loop van de tijd frequent gewijzigd worden. De indruk bestaat dat bij patiënten met pijn bij kanker inname van zowel te weinig als van te veel medicatie relatief veel voorkomt.

Artsen, apothekers - en hun assistenten - en verpleegkundigen die bij de patiënt met pijn bij kanker betrokken zijn, dienen zich bewust te zijn van therapietrouw en -ontrouw. De extra aandacht die bij deze patiëntengroep nodig is voor het garanderen van therapietrouw kan op verschillende manieren vorm krijgen:

- altijd alert zijn op medicatiefouten en therapie-ontrouw;
- uitleg geven over indicatie, werking en bijwerkingen van het geneesmiddel;
- beslissingen over medicatie samen met de patiënt nemen;
- bij chronisch gebruik van medicatie steeds controleren of het tijdstip van de medicatie-aanvraag overeenkomt met de termijn van het vorige recept. Hier is een rol weggelegd voor de voorschrijver en de apotheker en, met name, voor de dokters- en apothekersassistente; bij gebruik van een weekdoseersysteem (Baxterrollen) vindt deze controle automatisch plaats;
- in principe medicatie voor korte periodes voorschrijven, gezien frequente veranderingen in medicatiegebruik;
- bij “zo nodig”-medicatie bij elke medicatie-aanvraag steeds controleren hoeveel medicatie de patiënt in de afgelopen periode heeft gebruikt en zo nodig onderhoudsbehandeling inzetten dan wel verhogen;
- alert zijn op angst voor medicijnen, eventueel ingegeven door andere, onbetrouwbare informatiebronnen; zonedig onjuiste gedachten over medicijngebruik bespreekbaar maken;
- alert zijn op extra risico van therapie-ontrouw bij patiënten die starten met een nieuw geneesmiddel;
- de doseerschema's zo eenvoudig mogelijk maken met zo weinig mogelijk inname-momenten per dag;
- alert zijn op extra risico van therapie-ontrouw bij bepaalde patiëntengroepen, zoals ouderen, patiënten met een cognitieve beperking, patiënten die de Nederlandse taal niet beheersen, patiënten die ingewikkelde doseerschema's hebben;
- zo nodig inventariseren welke drempels de patiënt ervaart bij het (op tijd) gebruiken van medicatie;
- aanbevelen van medicijn-cassette of weekdoseersysteem (“baxterrol”), bij vermoeden van therapie-ontrouw en/of uitgebreide medicatie;



- inschakelen van mantelzorger of wijkverpleegkundige voor het aanreiken van de medicatie;
- zorgen voor een correct medicatie-overzicht. De patiënt heeft de verantwoordelijkheid altijd het meest recente medicatieoverzicht mee te nemen als hij zijn behandelaars bezoekt;
- bij elk contact van de behandelaar met de patiënt de medicatie bespreken en effect, bijwerkingen en therapietrouw aan de orde stellen;
- zorgen voor een correcte medicatieoverdracht tussen de verschillende hulpverleners: bij correspondentie altijd de huidige medicatie vermelden;
- duidelijk afspreken en vastleggen wie de hoofdbehandelaar van de pijn is;
- alert zijn op misbruik c.q. verkeerd gebruik van medicatie.

Uit de gevonden literatuur over therapietrouw bij patiënten met pijn bij kanker kunnen nauwelijks conclusies getrokken worden. De door de diverse onderzoekers gebruikte studiemethodes en uitkomstmaten zijn daarvoor te divers en de uitkomsten te verschillend. De aanbevelingen van de werkgroep berusten daarom vrijwel geheel op ervaringen uit dagelijkse praktijk met zowel de algemene patiëntenpopulatie als patiënten met pijn bij kanker, aangevuld met adviezen van het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik.

## 2019

De tekst ten aanzien van het medicatie-overzicht is in 2019 op advies van de KNMP en NVZA aangepast, mede gezien de leidraad 'Overdracht van medicatiegegevens in de keten' van de FMS (2017178). De voorschrijver, apotheek en patient zijn samen verantwoordelijk voor het up-to-date houden van het medicatie/overzicht. De aanbeveling van 2015 is overeenkomstig aangepast.

## Zelfmanagement

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Hoe stellen zorgverleners de patiënt met kanker in staat zo zelfstandig mogelijk de pijn te managen?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

- Nodig de patiënt uit zelf zoveel mogelijk de regie van de pijnbehandeling op zich te nemen. Doe dat op basis van de wensen en mogelijkheden van de patiënt (1D).
- Spreek met alle betrokken zorgverleners af wie voor de patiënt het eerste aanspreekpunt is voor de behandeling van pijn en leg dit vast in de diverse afzonderlijke patiëntendossiers (huisarts, ziekenhuis, verpleeghuis, thuiszorg etc. (1D)).
- Spreek af hoe de taakverdeling en verantwoordelijkheden van de betrokken zorgverleners verdeeld zijn bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker (2D).
- Zorg ervoor dat de doelen van de behandeling worden genoteerd in een zorgplan, evenals afspraken over verantwoordelijkheden en beleid, wie wanneer aanspreekpunt is bij problemen, zoals een pijncrisis, en hoe die zorgverlener bereikbaar is (2D).
- Houd contact met de patiënt, maak controleafspraken, evalueer en toets het effect van het zelfmanagement op gezette tijden, stel bij gewijzigde omstandigheden de mate van zelfmanagement bij (1D).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Zelfmanagement is nog geen wijd verbreid concept in de oncologische zorg. Bij de behandeling en begeleiding van chronisch zieken heeft het wel een duidelijke plaats gekregen. Dat blijkt onder andere uit de oprichting van ENOPE (European Network On Patient Empowerment) in 2012 en het verschijnen van de Zorgmodule Zelfmanagement 1.1 [CBO 2014]. Beide richten zich voornamelijk op chronisch zieken.

Het concept zelfmanagement is, behalve op chronisch zieken, ook goed toepasbaar op patiënten met pijn bij kanker. Bovendien valt een deel van de patiënten met pijn bij kanker onder de categorie chronisch zieken. Daarom heeft zelfmanagement een plaats in deze richtlijn gekregen. De definitie van de Zorgmodule Zelfmanagement 1.0 [CBO 2014], die patiënten met één of meerdere chronische ziekten betreft, luidt: 'Zelfmanagement is het zodanig omgaan met de chronische aandoening (symptomen, behandeling, lichamelijke, psychische en sociale consequenties en bijbehorende aanpassingen in leefstijl) dat de aandoening optimaal wordt ingepast in het leven. Zelfmanagement betekent dat chronisch zieken zelf kunnen kiezen in hoeverre men de regie over het leven in eigen hand wil houden en mede richting wil geven aan hoe beschikbare zorg wordt ingezet, om een optimale kwaliteit van leven te bereiken of te behouden.' Het is dus geen middel om symptomen beter te beheersen en gaat ook niet over aanpassing van het leven aan de ziekte.

In het kader van zelfmanagement worden verschillende termen gebruikt, die elkaar overlappen. Patiënt empowerment betreft het stimuleren van patiënten om een actieve rol op zich te nemen bij de besluitvorming over eigen gezondheid en gezondheidszorg. Shared decision making is gezamenlijke besluitvorming, een manier van werken waarbij arts en patiënt samen tot een beleid komen dat het beste bij de patiënt past. Self efficacy of zelfeffectiviteit is het vertrouwen van een persoon in de eigen bekwaamheid om met succes een bepaalde taak te volbrengen of een probleem op te lossen.

Patiënten zijn in het algemeen onvoldoende op de hoogte van de oorzaken van en de therapeutische mogelijkheden bij pijn bij kanker. Hierdoor wordt hun behandeling vaak teveel beïnvloed door misvattingen die er ten aanzien van dit onderwerp bestaan. Patiënten zijn voor de behandeling van pijn afhankelijk van verschillende artsen en verpleegkundigen. De frequentie, inhoud en

continuïteit van de contacten met die verschillende hulpverleners kunnen sterk verschillen. De inhoud bestaat in het algemeen voornamelijk meer uit adviezen en voorschriften, dan uit informatieoverdracht. Het doel van deze uitgangsvraag is om interventies te benoemen die de patiënt de regie van zijn eigen pijnbehandeling in handen geven en de effectiviteit van deze interventies te beoordelen.

## Literatuur

### Zoeken en selecteren

Voor de uitgangsvraag, relevante uitkomstmaten en beschrijving van de zoekstrategie zie module [Voorlichting en educatie](#).

### Samenvatting literatuur

Voor de beschrijving van de studies, samenvatting van de resultaten en evidencetabellen zie module [Voorlichting en educatie](#).

## Conclusies

Het is onduidelijk of het geven van voorlichting over pijn aan patiënten met pijn bij kanker leidt tot een verbetering van het zelfmanagement voor pijn van deze patiënten (laag GRADE).

[Koller 2013, Kravitz 2011]

## Overwegingen

Zelfmanagement is een manier om een compromis te vinden tussen de eisen van de ziekte en de eisen van het leven. Het leven staat centraal, niet de ziekte. De context waarin dat leven zich afspeelt en (de steun van) de naasten van de patiënt spelen een belangrijke rol bij zelfmanagement en eigen regie. De taak van de hulpverlener in het kader van zelfmanagement is om mensen te helpen voor zichzelf te zorgen. Het uitgangspunt daarbij is de patiënt, in samenhang met zijn omgeving, met gebruikmaking van zijn sterke kanten, maar ook met aandacht voor zijn kwetsbaarheden.

Zelfmanagement is altijd maatwerk: persoonsgerichte, geïndividualiseerde zorg. De zorgverlener is behandelaar en coach. De patiënt is, in meerdere of mindere mate, medebehandelaar en regisseur. Bij de gezamenlijke besluitvorming ligt de nadruk op de behoeften en persoonlijkheid van de patiënt. Zelfmanagement dient een integraal onderdeel van de behandeling te zijn. Het doel is het verbeteren van de gezondheid en de kwaliteit van leven, in de veronderstelling dat toename van autonomie ook toename van kwaliteit van leven betekent. Zelfmanagement betekent niet alleen grip krijgen of houden, maar ook kunnen loslaten, accepteren dat sommige dingen niet meer kunnen, daardoor ruimte maken voor wat nog wel kan. Het betekent ook aangepaste doelen stellen en niet gevangen blijven in het treuren om wat verloren is.

Bij patiënten die proactief zijn past een coachende zorgverlener. Bij patiënten met lage gezondheidsvaardigheden, met een afhankelijke persoonlijkheid en bij andere barrières die optimaal zelfmanagement in de weg staan past een meer directieve zorgverlener. Barrières kunnen zijn: cognitieve, fysieke, emotionele, sociale en financiële beperkingen, taalbarrière, laaggeletterdheid, culturele achtergrond en onvoldoende draagkracht van naasten, maar ook het voortschrijden van de ziekte waardoor de zelfredzaamheid afneemt.

Zelfmanagement speelt zich grotendeels in het dagelijks leven af, buiten de bezoeken aan zorgverleners om. Bij een maximale vorm van zelfmanagement is de zorgverlener behandelaar en coach. De patiënt is medebehandelaar en regisseur. Uiteraard moet helder zijn hoe de verantwoordelijkheden verdeeld zijn. Daarom wordt gebruik gemaakt van een individueel zorgplan. Daarin worden doelen van de behandeling genoteerd, evenals afspraken over verantwoordelijkheden en beleid, wie wanneer aanspreekpunt is bij problemen, zoals een pijncrisis en hoe die hulpverlener bereikbaar is. Zelfmanagement is een proces dat zich ontwikkelt in de loop van de tijd. Het staat onder invloed van veranderende factoren, zoals toe- en afname van de pijn en toe- en afname van de zelfredzaamheid van patiënt en naasten.

Men verwacht dat e-health in de toekomst een belangrijke rol zal gaan spelen bij zelfmanagement.

Bij de invoering van zelfmanagement zouden de zorgkosten kunnen toenemen, omdat er meer ondersteuning aan de patiënt gegeven moet worden. Naar verwachting nemen de kosten na verloop van tijd af, omdat de patiënt zelf bij zijn zelf-behandeling geen kosten genereert. Over het kostenaspect is echter, zeker in het kader van pijn bij kanker, nog niets bekend. De kwaliteit van zorg dient altijd voorrang te hebben boven de kosten. Zelfmanagement past in de huidige tijdsgeschiedenis, waarin immers autonomie en individualisme hoog aangeschreven staan. Er bestaat een risico dat zelfmanagement gaat botsen met evidence-based medicine, omdat niet alle patiënten zich naar wetenschappelijk bewijs wensen te voegen.

Zelfmanagement is momenteel in Nederland nog geen vast onderdeel van de behandeling van patiënten met pijn bij kanker. Er is in de literatuur geen bewijs te vinden voor een rechtstreeks positief effect van zelfmanagement op pijn bij kanker. Een groot deel van de hedendaagse patiënten lijkt zich prettig te voelen bij en behoefte te hebben aan het voeren van regie over de behandeling van hun eigen pijn. De werkgroep vindt het dan ook belangrijk zelfmanagement te integreren in de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

## Communicatie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van communicatie tussen de zorgverleners en de patiënt op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbeveling

- Goede communicatie tussen hulpverleners en patiënten met pijn bij kanker en diens naasten is essentieel voor het effect van behandeling op pijnklachten.

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Het is aannemelijk dat een goede communicatie zal leiden tot betere besluitvorming, meer 'compliance' bij de patiënt en uiteindelijk betere resultaten bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

### Literatuur

Wat betreft de communicatie tussen hulpverlener en patiënt maakt het tweede nationale onderzoek naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk [Den Brink-Muinen 2004] in de communicatie tussen (professionele) hulpverlener en patiënt onderscheid tussen affectgerichte en taakgerichte communicatie. Affectgerichte communicatie bestaat uit persoonlijke opmerkingen, bezorgdheid of geruststelling, parafrazen. Dit speelt zich af op gevoelsniveau. Taakgerichte communicatie bestaat uit vragen stellen, informatie geven of inwinnen, advisering over medische, therapeutische en/of psychosociale problemen. Dit speelt zich af op rationeel niveau. De hulpverlener dient zich ervan te vergewissen op welk niveau de communicatie tussen hem en de patiënt wordt gevoerd.

Bij de meerderheid van de patiënten bestaat behoefte aan informatie over ziekte en behandelingsmethoden (zie module over voorlichting). Voor hulpverleners heeft patiëntenvoorlichting echter niet alleen als doel het beantwoorden van vragen en het overdragen van kennis. De hulpverlener geeft ook voorlichting om de patiënt in staat te stellen samen met de hulpverlener keuzen te maken en beslissingen te nemen ('shared decision making'). Dit moet ertoe leiden dat de patiënt zo veel mogelijk zelf de regie blijft voeren. Er is een aantal algemene praktische adviezen waardoor de communicatie tussen hulpverlener en patiënt kan worden geoptimaliseerd [Stam 2001]:

- Zoek actief contact met de patiënt, nadat de diagnose is gesteld, maar vooral ook later tijdens de behandeling, ook over niet direct medisch-inhoudelijke zaken;
- Zorg voor een goede kennis van de ziekte, de prognose en de behandel mogelijkheden;
- De 'waarheid' voor de patiënt met kanker is niet zwart-wit. Tot op het laatst houden mensen hoop. Sluit daarbij aan als hulpverlener en sluit aan bij het taalgebruik van de patiënt en zijn familie;
- Maak uw hulpaanbod concreet: wat kan men van u verwachten, wat zijn de mogelijkheden;
- Wissel informatie uit met alle andere hulpverleners en verzorgers.

Het is aannemelijk dat een goede communicatie met inachtneming van de bovengenoemde adviezen zal leiden tot betere besluitvorming, meer 'compliance' bij de patiënt en uiteindelijk betere resultaten bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Dit geldt ook voor de communicatie tussen hulpverleners en de naasten van de patiënt [Keefe 2003, Miaskowski 1997, Yates 2004b].

## Conclusies

De werkgroep is van mening dat een goede communicatie tussen hulpverleners en patiënten met pijn bij kanker en hun naasten bijdraagt aan een betere behandeling van pijn.

(D: Werkgroep)

## Ondersteunende zorg

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Hoe dient ondersteunende zorg te worden vormgegeven bij patiënten met pijn bij kanker?

Methode: consensus-based

### Aanbevelingen

- Nodig de patiënt uit zelf zoveel mogelijk de regie van de pijnbehandeling op zich te nemen. Doe dat op basis van de wensen en mogelijkheden van de patiënt.
- Spreek met alle betrokken zorgverleners af wie voor de patiënt het eerste aanspreekpunt is voor de behandeling van pijn en leg dit vast in de diverse afzonderlijke patiëntendossiers (huisarts, ziekenhuis, verpleeghuis, thuiszorg, etc.).
- Voor de apotheker, voorschrijver en patiënt: Zorg voor een correct, up-to-date medicatieoverzicht (zie ook [Therapietrouw](#)).
- Spreek af hoe de taakverdeling en verantwoordelijkheden van de betrokken zorgverleners verdeeld zijn bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.
- Zorg ervoor dat de doelen van de behandeling worden genoteerd in een zorgplan, evenals afspraken over verantwoordelijkheden en beleid, wie wanneer aanspreekpunt is bij problemen, zoals een pijncrisis, en hoe die zorgverlener bereikbaar is.
- Houd contact met de patiënt, maak controleafspraken, evalueer en toets het effect van het zelfmanagement op gezette tijden, stel bij gewijzigde omstandigheden de mate van zelfmanagement bij.
- Bied zo nodig ondersteuning van patiënt en diens naasten aan door:
  - lotgenoten (vaak ondersteunend door de herkenning en de erkenning van gevoelens en ervaringen), bij kanker via de Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten organisaties (<https://nfk.nl/>);
  - anesthesioloog/pijnbestrijder c.q. pijnteam;
  - oncologie-, hartfalen-, long- of palliatief verpleegkundige of verpleegkundig specialist van ziekenhuis of thuiszorgorganisatie;
  - fysiotherapeut (zie [Niet-medicamenteuze behandeling van pijn](#));
  - maatschappelijk werk of psycholoog (bij psychische klachten als angst en spanning);
  - apotheker (voor instructie over medicatie (-gebruik));
  - voor ondersteuning van de mantelzorg, zie:
    - <http://www.mezzo.nl/> (landelijke vereniging voor iedereen die zorgt voor een naaste);
    - <http://www.agora.nl/> ('zorg kiezen': vrijwilligers per provincie, adressen van hospices);
    - <http://www.vptz.nl/> (landelijk overzicht + contactpersonen van vrijwilligers palliatieve zorg);
    - geestelijk verzorger voor steun bij existentiële vragen (zoals schuldgevoelens, vragen over zinverval/zinverlies, vragen rond beslissingen rond het levenseinde, vragen in relatie tot religie, angst voor wat er na de dood zou kunnen zijn), gesprekken over hoop en afscheid, rituelen rond het levenseinde en het sterven.
- Vraag zo nodig advies bij een consultatieteam voor ondersteunende of palliatieve zorg (via IKNL of eigen ziekenhuis).

### Literatuurbespreking

Onderzoek laat zien dat patiënten met kanker behoefte hebben aan ondersteunende c.q. palliatieve zorg, maar dat deze zorg vaak onvoldoende wordt geleverd [Beernaert 2013, Gardiner 2010, Gore 2000, Joshi 2012]. In de literatuur wordt ook het belang van naastenbegeleiding benadrukt [Gardiner 2010].

Er is geen specifieke literatuur gevonden over ondersteunende zorg bij patiënten met kanker en pijn.

## Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met pijn bij kanker onvoldoende ondersteuning door professionele zorgverleners ervaren. [Beernaert 2013, Gardiner 2010, Gore 2000, Joshi 2012]

## Overwegingen

Lotgenotencontact kan voor een deel van de patiënten met pijn een belangrijke rol spelen door de herkenning en erkenning van gevoelens en ervaringen. Patiënten met kanker kunnen bij de Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten organisaties (<https://nfk.nl/>) terecht. Ter ondersteuning van de patiënt kan een scala aan zorgverleners worden ingeschakeld: anesthesioloog/pijnbestrijder c.q. pijnteam, gespecialiseerd verpleegkundigen of verpleegkundig specialisten, fysiotherapeuten, ergotherapeuten, apothekers, maatschappelijk werkende, psychologen, geestelijk verzorgers en/of vrijwilligers. In het hoofdstuk Niet-medicamenteuze behandeling wordt besproken welke interventies in welke situatie zinvol zijn. Die informatie, in combinatie met de wensen van de patiënt en naasten en de lokale mogelijkheden, bepaalt welke ondersteunende zorg wordt ingeschakeld. Ondersteuning van de mantelzorg is ook van groot belang [IKNL/Palliactief 2017, zie ook richtlijn Mantelzorg].

Het Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland [IKNL/Palliactief 2017] hanteert de volgende standaard t.a.v. interdisciplinaire zorg:

- De multidimensionele benadering van de patiënt en zijn zorgvragen in de palliatieve fase vraagt om kennis en betrokkenheid van meerdere disciplines die in een interdisciplinair werkend team verenigd zijn. Dit team wordt gevormd door zorgverleners en vrijwilligers in nauwe samenwerking met de patiënt en diens naasten.

Zo nodig kan de patiënt worden verwezen naar een pijnteam of kan advies gevraagd worden bij een palliatief team (via IKNL of eigen ziekenhuis).



## Continuïteit en coördinatie van zorg

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Hoe dienen continuïteit en coördinatie van zorg te worden vormgegeven bij patiënten met pijn en kanker?

Methode: consensus-based

### Aanbevelingen

Bij pijn bij patiënten met kanker:

- Gebruik een individueel zorgplan, dat voor iedereen toegankelijk en inzichtelijk is.
- Realiseer, indien mogelijk, dat er één centrale zorgverlener is, die regie houdt en de zorg coördineert.
- Draag zorg voor goede overdracht en overleg tussen verschillende betrokken zorgverleners. Leg afspraken over wel/geen ziekenhuisopname, wel/niet reanimeren en beademing vast op een voor betrokkenen toegankelijke plaats. Informeer of overleg bij 'kantelmomenten' in het ziekteproces of bij nieuwe/gewijzigde behandelafspraken.
- Bespreek met de patiënt/naasten bij welke problemen welke zorgverlener geraadpleegd kan worden. Leg afspraken vast over beschikbaarheid en bereikbaarheid van zorgverleners voor patiënt en mantelzorg.
- Overweeg deelname aan een zogenaamde PaTz-groep, waarin huisartsen en wijkverpleegkundigen op gestructureerde wijze bespreken hoe de zorg aan palliatieve patiënten vormgegeven kan worden.

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Deze module is een consensus-based update van de module van de NVA-richtlijn van 2015.

In 2015 kwam de werkgroep tot de volgende aanbevelingen:

- Spreek de taakverdeling en verantwoordelijkheden af van de betrokken hulpverleners bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker (1D).
- Zorg voor een directe digitale of schriftelijke overdracht van de aanpassingen aan de pijnbehandeling (1D).
- Bespreek met de patiënt dat de pijnmeting en de behandeling van pijn een gezamenlijke verantwoordelijkheid is van de patiënt en alle betrokken hulpverleners, inclusief de afspraken over de continuïteit van de zorg omtrent pijn (1D).
- Voor de medisch specialist: zorg dat de huisarts zo spoedig mogelijk wordt geïnformeerd en betrokken is bij het verloop van de behandeling van pijn bij kanker (1D).
- Spreek met alle betrokken hulpverleners af wie voor de patiënt het eerste aanspreekpunt is voor de behandeling van pijn en leg dit vast in de diverse afzonderlijke patiëntendossiers (huisarts, ziekenhuis, verpleeghuis, thuiszorg etc.) (1D).
- Bespreek bij ieder contactmoment met de patiënt zijn/haar actueel medicatieoverzicht (1D).
- De patiënt dient bij elk contact met een hulpverlener een actueel medicatieoverzicht bij zich te hebben (1D).
- Informeer bij aanpassingen van de pijnbehandeling (inclusief medicatievoorschrift) altijd het eerste aanspreekpunt (1D).
- Overleg met een pijnspecialist of consulent palliatieve zorg als u weinig ervaring heeft het desbetreffende middel c.q. de desbetreffende behandeling (1D).

## Literatuur

### Tot 2007

Er is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

## 2008-2016

Moore onderzocht de rol van de gespecialiseerd verpleegkundige in de follow-up [Moore 2002]. Ze verrichtte een gerandomiseerde studie bij 203 patiënten met longkanker, die hun behandeling hadden afgerond en een levensverwachting hadden van minstens drie maanden [Moore 2002]. Er werd gerandomiseerd tussen follow-up door een gespecialiseerd verpleegkundige (tenminste 1x per maand een telefonisch of poliklinisch consult; mogelijkheid om dezelfde dag gezien te worden) of follow-up door de longarts (standaard 1x per 2-3 maanden, op indicatie vaker). Na 3, 6 en 12 maanden waren respectievelijk 150, 111 en 55 patiënten evalueabel. Na 3, 6 en 12 maanden was volgens de patiënten de organisatie van de zorg significant beter bij begeleiding door de gespecialiseerd longverpleegkundige. De tevredenheid over de zorg was na 3 maanden eveneens significant hoger bij begeleiding door de gespecialiseerd longverpleegkundige; na 6 en 12 maanden was er wel een trend voor meer tevredenheid maar deze was niet significant.

## Conclusies

Het inzetten van een gespecialiseerd longverpleegkundige bij patiënten met longkanker leidt tot betere organisatie van de zorg na 3, 6 en 12 maanden en tot grotere tevredenheid van de patiënten na 3 maanden, maar niet na 6 en 12 maanden. [Moore 2002]

## Overwegingen

2008

### Dossiervoering

In elke fase van de behandeling en eigenlijk op elk moment moet voor de actuele hulpverlener duidelijk zijn welke behandeling(en) de patiënt met kanker ondergaat, wie bij welke behandeling betrokken is en wie de hoofdbehandelaar is. Hiervoor kan gebruik worden gemaakt van een zorgdossier.

Een al bestaand dossier dat ook voor de behandeling van patiënten met pijn en kanker kan worden gebruikt, is het Zorgdossier Intensieve Thuiszorg van het NHG. Dit (schriftelijke) dossier wordt momenteel uitsluitend in de eerste lijn gebruikt en bevindt zich bij de patiënt [Teunissen 2002].

De werkgroep acht het waarschijnlijk dat de coördinatie en daarmee de kwaliteit van de zorg voor de patiënt met kanker hierdoor worden verbeterd. Het is aannemelijk dat dit ook geldt voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker, zowel in de eerste als in de tweede lijn. In dat geval zouden de volgende veranderingen in het zorgdossier moeten worden aangebracht:

- aanpassing voor gebruik in eerste én tweede lijn;
- specifieke aandacht voor de huidige en eerdere pijnbehandelingen (waarbij zowel het effect als de bijwerkingen daarvan worden beschreven);
- toevoeging van een pijnscorelijst en een pijnanamnese [Schumacher 2002];
- In de toekomst kan en moet het schriftelijk zorgdossier wordt vervangen door een elektronische variant, waardoor een betere communicatie wordt bereikt.

## Taakverdeling en verantwoordelijkheden

Bij het begeleiden en behandelen van patiënten met kanker en pijn zijn veelal verschillende hulpverleners betrokken die of tegelijkertijd of opeenvolgend de patiënt van adviezen voorzien. Hierdoor kan er langs elkaar heen gewerkt worden wat kan leiden tot ongewenste situaties en inefficiënte hulpverlening. Het doel van deze uitgangsvraag is te formuleren hoe de verantwoordelijkheden rondom de gezamenlijke behandeling van pijn te organiseren.

### Verantwoordelijkheid

Het meten en het behandelen van pijn is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van zowel hulpverlener als van de patiënt en

naaste zelf. De patiënt en naaste zorgen voor een up-to-date medicatieoverzicht van de apotheek en nemen deze mee naar de contactmomenten met de diverse hulpverleners. De hulpverleners adviseren patiënt en naaste om de medicatielijst bij veranderingen aan te laten passen.

### **Eerste aanspreekpunt en dossiervoering**

In de diverse afzonderlijke patiëntendossiers (huisarts, ziekenhuis, verpleeghuis, thuiszorg etc.) dient expliciet vermeld te worden wie het eerste aanspreekpunt voor de behandeling van pijn is. Bij voorkeur is dit één persoon, namelijk de meest capabele hulpverlener voor deze specifieke klacht op dit moment tijdens het ziektebeloop. Dit kan dan ook een ander persoon zijn dan de hoofdbehandelaar/regievoerder. Het is behulpzaam hierbij te denken in de stadia van ziekte volgens Lynn Adamson waarbij in beloop van de ziekte achtereenvolgens de ziektegerichte, de symptoomgerichte en de stervensfase worden onderscheiden [Lynn 2003].

De taakverdeling wordt dan als volgt:

- Indien de patiënt nog ziektegerichte behandelingen krijgt, bepalen de huisarts en de behandelend specialist(-en) in het ziekenhuis in samenspraak wie voor de behandeling van pijn het eerste aanspreekpunt is.
- Indien de patiënt in de symptoomgerichte fase is, is de huisarts –bij voorkeur– het eerste aanspreekpunt voor pijn. Indien de patiënt voor bijvoorbeeld palliatieve radiotherapie verwezen wordt, overlegt de radiotherapeut-oncoloog bij gewenste aanpassing van medicatie met de huisarts om continuïteit te waarborgen. Andersom is dit ook wenselijk.
- In de stervensfase is in de thuissituatie de huisarts, in het verpleeghuis de specialist ouderengeneeskunde, en in het ziekenhuis de zaalarts, het eerste aanspreekpunt voor de behandeling van pijn. De betrokken verpleegkundigen spelen hierbij een zeer belangrijke signalerende rol.
- Indien in één van bovenstaande fases het gespecialiseerd pijnteam of palliatief advies team betrokken is, wordt expliciet afgesproken of zij de rol als eerste aanspreekpunt overnemen of alleen een adviserende rol hebben voor de andere betrokken hulpverleners.

### **Aanpassing van pijnmedicatie**

Te allen tijde moet worden voorkomen dat elke afzonderlijke hulpverlener bij contactmomenten aanpassingen doet aan pijnmedicatie zonder dit te overleggen met het eerste aanspreekpunt. Bij het starten van pijnmedicatie of een pijnbehandeling dient het voor iedere betrokken hulpverlener duidelijk te zijn wat zijn of haar rol is in de continue keten van zorg. Iedere betrokken hulpverlener dient zich te verdiepen in de eerder ingezette interventies en in de effectiviteit hiervan. Iedere betrokken hulpverlener is verantwoordelijk voor adequate rapportage. Het eerste aanspreekpunt zorgt er vervolgens voor dat er een overzicht is van alle gedane interventies (medicamenteus en niet-medicamenteus). De hulpverlener die pijnmedicatie voorschrijft dient zich ervan te vergewissen dat de patiënt de instructies begrijpt en dat de pijnmedicatie ook daadwerkelijk op de juiste manier wordt ingenomen dan wel toegediend. Indien er vermoedens zijn van ‘shoppen’ door de patiënt overlegt de hulpverlener altijd met het eerste aanspreekpunt over veranderingen in pijnbeleid.

### **Continuïteit van zorg**

Nieuw betrokken hulpverleners hebben de plicht zich te informeren van eerder gedane interventies en de effectiviteit hiervan, bij voorkeur door middel van een door de eerdere hulpverleners opgestelde overdracht waarin de reeds genomen stappen staan omschreven. Indien het eerste aanspreekpunt niet bereikbaar is, zorgt de betrokken hulpverlener voor een directe schriftelijke overdracht over de aanpassingen die gedaan zijn of voorgesteld worden. Voor de patiënt moet het te allen tijde duidelijk tot welke hulpverlener(s) hij zich kan richten met vragen over pijn. De betrokken hulpverleners voelen zich hier verantwoordelijk voor en zorgen er actief voor dat dit voor de patiënt en naaste duidelijk is.

De hulpverlener is zich bewust van de eigen bereikbaarheid overdag, 's avonds en 's nachts. Mocht de hulpverlener onbereikbaar zijn dan dient deze te zorgen voor een ander aanspreekpunt (bijvoorbeeld de huisartsenpost in het weekend, of een collega medisch specialist in het ziekenhuis) inclusief een goede overdracht.

Indien de pijn binnen redelijke termijn (<2 weken) met inzet van adequate interventies niet of onvoldoende onder controle komt, dient de betrokken hulpverlener, in overleg met het eerste aanspreekpunt, specifieke expertise in te roepen, bijvoorbeeld van een gespecialiseerd pijnteam of palliatief advies team dat aandacht heeft voor de multidimensionele diagnose en behandeling van pijn (bij kanker).

In de palliatieve zorg zijn goede coördinatie van de zorg en goede overdracht, documentatie en afspraken over beschikbaarheid en bereikbaarheid van groot belang [IKNL/Palliactief 2017, Eizenga 2006].

Het [Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland](#) [IKNL/Palliactief 2017] geeft ten aanzien van coördinatie en continuïteit de volgende standaard aan:

- Rondom de patiënt en diens naasten wordt een persoonlijk en dynamisch team van zorgverleners gevormd dat op ieder moment beschikbaar is. Beschikbare voorzieningen en expertise worden daadwerkelijk benut en ingeschakeld. Noodzakelijke transfers dienen naadloos te verlopen. Dit team werkt op basis van het individueel zorgplan, met de centrale zorgverlener als verbindende schakel.

De centrale zorgverlener is in principe een BIG-geregistreeerde zorgverlener met concrete taken en verantwoordelijkheden op het gebied van palliatieve zorgverlening, coördinatie en continuïteit van de zorg. In samenspraak met de patiënt en diens naasten worden de taken van de centrale zorgverlener uitgevoerd door de hoofdbehandelaar, dan wel gedelegeerd aan een ander (in palliatieve zorg gespecialiseerd) teamlid.

Het [Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland](#) benadrukt verder het belang van:

- Het gebruik van een individueel zorgplan, voor iedereen toegankelijk en liefst elektronisch.
- Goede en continue bereikbaarheid van zorgverleners.
- Multidisciplinair overleg en samenwerking.
- Het werken met protocollen, richtlijnen en zorgpaden.

Naar de mening van de werkgroep lijkt het geen twijfel dat de bovengenoemde standaard en criteria ook gelden voor patiënten met pijn bij kanker in de palliatieve fase.

Coördinatie van zorg kan onder andere vorm krijgen door deelname aan een zogenaamde PaTz-groep, waarin huisartsen en wijkverpleegkundigen op gestructureerde wijze bespreken hoe de zorg aan palliatieve patiënten vormgegeven kan worden (zie [www.patz.nu](http://www.patz.nu)).

## Beleid en behandeling

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Inleiding

Het doel van de behandeling is om pijn op een acceptabel niveau te brengen en te houden met aanvaardbare bijwerkingen. De beoordeling en behandeling van pijn vraagt (conform het [Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland](#)) om een interdisciplinaire benadering (zie modules [Communicatie](#) en [Ondersteunende zorg](#)) en multidimensionele benadering (zie module [Multidimensionele benadering van pijn bij kanker](#)), waarbij aandacht wordt besteed aan de fysieke, psychische, sociale en spirituele aspecten van de pijn [IKNL/Palliactief 2017].

Het effect van de behandeling op de pijn en de bijwerkingen ervan dienen regelmatig geëvalueerd te worden, waarbij de frequentie afhankelijk is van de ernst van de pijn en de setting (poliklinisch of klinisch). 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 <4 (zie module [Pijnmeting](#)).

Adequate pijnbestrijding kan bij optimale behandeling in ca. 90% van de gevallen bereikt worden. In de praktijk ligt dit percentage helaas vaak aanzienlijk lager.

Bij de behandeling van de pijn onderscheidt men:

- Behandeling van de oorzaak van de pijn (zie module [Causale behandeling van pijn](#))
- Symptomatische behandeling
  - Niet-medicamenteus (zie module [Niet-medicamenteuze behandeling](#))
  - Medicamenteus (zie module [Medicamenteuze behandeling](#))
  - Invasief (zie module [Invasieve behandeling van pijn bij kanker](#))

Deze benaderingen kunnen in combinatie met elkaar worden toegepast.

## Causale behandeling

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de submodule.

## Systemische therapie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van systemische therapie op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbeveling

- Overweeg systemische therapie bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker bij tumoren die daarvoor potentieel gevoelig zijn.

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Wanneer pijn het directe gevolg is van de ziekte (en dus niet van het gevolg van de behandeling ervan of van comorbiditeit) is behandeling door middel van palliatieve chemotherapie of antihormonale therapie een optie.

## Literatuur

### Zoeken en selecteren

Het literatuuronderzoek leverde een aantal onderzoeken op waarbij op verschillende manieren is gekeken naar het effect van chemotherapie op pijn bij patiënten met kanker. Over het algemeen werd kwaliteit van leven daarbij als primaire [Anderson 2000, Burris 1997, Coates 1987, Osoba 1999, Stockler 1998] of secundaire [Abratt 2004, Assersohn 2004, Breul 1997, Dancey 2004, Fraser 1993, Geels 2000, Glimelius 1996, Glimelius 1997, Medical Research Council Lung Cancer Working Party 1993, Nilsson 2005, Reni 2005, Sullivan 1995, Tannock 2004, Vansteenkiste 2003] uitkomstmaat genomen en was pijnmeting een onderdeel van de meting van kwaliteit van leven.

### Samenvatting literatuur

De onderzoeken zijn verricht bij prostaatcarcinoom [Abratt 2004, Breul 1997, Nilsson 2005, Osoba 1999, Stockler 1998, Tannock 2004], pancreascarcinoom [Burris 1997, Glimelius 1996, Reni 2005], niet-kleincellig (Anderson 2000, Dancey 2004, Vansteenkiste 2003) en kleincellig [Medical Research Council Lung Cancer Working Party 1993] bronchuscarcinoom, manmacarcinoom [Coates 1987, Fraser 1993, Geels 2000], oesofagus-/maagcarcinoom [Assersohn 2004, Glimelius 1997] en colorectaal carcinoom [Sullivan 1995]. Bijna alle onderzoeken waren vergelijkende onderzoeken waarbij werden vergeleken:

- chemotherapie + 'best supportive care' met 'best supportive care' alleen [Anderson 2000, Burris 1997, Glimelius 1996, Glimelius 1997, Dancey 2004];
- chemotherapie + antihormonale therapie met antihormonale therapie alleen [Abratt 2004, Osoba 1999, Stockler 1998];
- verschillende soorten chemotherapie [Breul 1997, Coates 1987, Fraser 1993, Geels 2000, Medical Research Council Lung Cancer Working Party 1993, Reni 2005, Sullivan 1995, Tannock 2004, Vansteenkiste 2003];
- chemotherapie met strontium-89 [Nilsson 2005].

### Chemotherapie

De toevoeging van chemotherapie aan 'best supportive care' of aan antihormonale therapie resulteerde in significant betere pijnbestrijding

Bij de overige onderzoeken werd een significante afname van pijnscores na chemotherapie gezien.

Indien er sprake was van een partiële remissie of stabiele ziekte na chemotherapie, waren de pijnscores lager dan bij patiënten met progressieve ziekte [Geels 2000, Sullivan 1995, Vansteenkiste 2003].

#### Antihormonale therapie

Het literatuuronderzoek leverde slechts drie niet-gerandomiseerde onderzoeken op naar het effect van antihormonale therapie op pijnklachten bij patiënten met een prostaatacarcinoom [Boccardo 1990, Da Silva 1993, Rizzo 1990]. Alle onderzoeken lieten een significante reductie zien van pijnklachten na hormonale behandeling.

Hoewel er geen onderzoeken zijn die het effect van antihormonale behandeling op pijn bij patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom aantonen, is de werkgroep van mening dat de klinische praktijk laat zien dat antihormonale behandeling bij patiënten met een oestrogenreceptor (ER)-positief en/of progesteronreceptor (PR-)positief gemetastaseerd mammacarcinoom leidt tot vermindering van pijn, vooral in de aanwezigheid van botmetastasen.

## Conclusies

- Het is aannemelijk dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met prostaatacarcinoom (niveau 2).  
[A2: Osoba 1999, Stockler 1998]  
[A3: Abratt 2004]  
[C: Breul 1997, Nilsson 2005, Tannock 2004]
- Het is aannemelijk dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met pancreascarcinoom (niveau 2).  
[A2: Burris 1997]  
[B: Glimelius 1996]  
[C: Reni 2005]
- Het is aannemelijk dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (niveau 2).  
[A2: Anderson 2000]  
[B: Dancey 2004]  
[C: Vansteenkiste 2003]
- Er zijn aanwijzingen dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met kleincellig longcarcinoom (niveau 3).  
[C: Medical Research Council Lung Cancer Working Party 1993]
- Er zijn aanwijzingen dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met mammacarcinoom (niveau 3).  
[C: Coates 1987, Fraser 1993, Geels 2000]
- Er zijn aanwijzingen dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met oesofagus-maagcarcinoom (niveau 3).  
[B: Glimelius 1997]  
[C: Assersohn 2004]
- Er zijn aanwijzingen dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met colorectaal carcinoom (niveau 3).  
[C: Sullivan 1995]
- Er zijn aanwijzingen dat antihormonale therapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met een hormoongevoelig prostaatacarcinoom.  
[C: Boccardo 1990, Da Silva 1993, Rizzo 1990]
- De werkgroep is van mening dat antihormonale therapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met een hormoongevoelig mammacarcinoom.  
[D: Werkgroep]

## Overwegingen

De werkgroep is van mening dat chemotherapie en antihormonale therapie een plaats hebben bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Daarbij moeten de gebruikelijke afwegingen worden gemaakt op grond van:



- de potentiële gevoeligheid van de ziekte voor chemotherapie of antihormonale therapie;
- de aanwezigheid van klachten;
- de lichamelijke toestand;
- de wens van de patiënt.

## Radiotherapie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van radiotherapie therapie op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

- Overweeg radiotherapie al dan niet in combinatie met andere behandelingsmodaliteiten, ter behandeling van pijn bij patiënten met kanker als gevolg van de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan).
- Overweeg kortdurende radiotherapie bij de behandeling van pijn veroorzaakt door metastasen bij patiënten met kanker.
- Overweeg bij terugkeer van pijnklachten na een initiële respons een tweede behandeling met radiotherapie.

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Bij radiotherapie als behandeling van pijn bij patiënten met kanker kan onderscheid worden gemaakt tussen bestraling bij pijn veroorzaakt door de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan) en bij pijn door metastasen. In dit hoofdstuk zullen deze indicaties apart worden behandeld. Er wordt hierbij onderscheid gemaakt tussen verschillende bestralingstechnieken ofwel uitwendige radiotherapie ofwel inwendige radiotherapie (brachytherapie).

Bij uitwendige radiotherapie wordt de bestralingsdosis gefractioneerd toegediend, dat wil zeggen het opdelen van de totale dosis in een aantal kleinere dagelijkse bestralingsfracties. Afhankelijk van de opzet van een bestralingsbehandeling curatief (met als doel genezing) of palliatief (met als doel het zo lang mogelijk handhaven van een zo goed mogelijke kwaliteit van leven), wordt gekozen voor een langdurige, respectievelijk een kortdurende of zelfs eenmalige behandeling. Bij een in opzet curatief bestralingschema (bijvoorbeeld 25 tot 35 fracties, 2 Gy per fractie, totale dosis 50 tot 70 Gy, bestralingsduur vijf tot zeven weken) kunnen bestralingsgerelateerde klachten op langere termijn door fractioneren zo veel mogelijk worden voorkomen doordat omliggende gezonde weefsels tussen de fracties veelal een deel van de stralingschade kunnen herstellen. Bij een in opzet palliatieve bestraling (bijvoorbeeld 1 fractie van 8 Gy, of 24 Gy in 6 fracties) wordt gezien de beperkte levensverwachting van de patiënt voor een zo kort mogelijk bestralingschema gekozen, met een zo groot mogelijk palliatief effect en zo min mogelijk bijwerkingen. De bijwerkingen van bestraling op lange termijn spelen hierbij geen rol.

Bij inwendige radiotherapie (brachytherapie) wordt een applicator ingebracht in een lichaamsholte (bijvoorbeeld slokdarm of vagina) ter plaatse van de tumor, zodat lokaal in korte tijd een curatieve of palliatieve dosis wordt afgegeven zonder het omliggende gezonde weefsel al te zeer te belasten. Veelvoorkomende indicaties voor brachytherapie zijn onder andere het oesofaguscarcinoom, het endometriumcarcinoom en het cervixcarcinoom. Een andere vorm van brachytherapie is de permanente plaatsing van radioactieve zaadjes, zoals bij de curatieve behandeling van het prostaatcarcinoom.

### Literatuur

#### Zoeken en selecteren

In het literatuuronderzoek werd een groot aantal onderzoeken gevonden waarin het effect van radiotherapie werd bestudeerd op pijn als gevolg van een primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan). Soms was pijn het primaire eindpunt, maar veelal was het ook onderdeel van metingen van de kwaliteit van leven als primair of als secundair eindpunt. Het merendeel van de onderzoeken heeft een palliatieve invalshoek, maar er zijn ook enkele in opzet curatieve onderzoeken verschenen met pijn als primaire of secundaire uitkomstmaat.

De meeste onderzoeken zijn vergelijkende onderzoeken tussen verschillende fractioneringsschema's. Soms werd uitwendige radiotherapie met brachytherapie vergeleken. Daarnaast is de werking van radiotherapie met of zonder de gelijktijdige toevoeging van een systemische behandeling (met name chemotherapie) onderzocht. Enkele onderzoeken vergeleken radiotherapie met het plaatsen van een stent, het verrichten van een laserbehandeling of het uitvoeren van een chirurgische ingreep. Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken met pijn als uitkomstmaat gevonden waarbij radiotherapie is vergeleken met 'best supportive care' of met placebo (zogenoemde 'shambestraling').

De vergelijkende onderzoeken zijn verricht bij het oesofaguscarcinoom, het niet- kleincellig bronchuscarcinoom, het rectumcarcinoom, het pancreascarcinoom en bij tumoren in het hoofd-halsgebied.

## **Pijn ten gevolge van primaire tumoren (of een lokaal recidief daarvan)**

### Oesofaguscarcinoom

In een Nederlands gerandomiseerd onderzoek uit 2004 bij 209 patiënten met een niet- resectabel oesofaguscarcinoom bleek het effect op retrosternale pijn na een eenmalige behandeling met brachytherapie vergelijkbaar te zijn met het plaatsen van een intraluminale stent [Homs 2004a, Homs 2004b]. Dysfagieklachten verdwenen sneller na stentplaatsing, echter na brachytherapie hield het palliatieve effect significant langer aan (115 ten opzichte van 82 dagen). Ook in andere onderzoeken was dysfagie, en niet zozeer specifiek pijn, de primaire of secundaire uitkomstmaat [Enzinger 2003, Wong 2000]. In het systematische review van Wong uit 2000 werden in totaal 43 onderzoeken beoordeeld, zowel met een curatieve als palliatieve opzet. Opvallend is de veelheid van combinaties van behandelingen. Uitwendige bestraling gaf verbetering van symptomen en een verbeterde progressievrije overleving ten opzichte van stentplaatsing. Uitwendige bestraling in combinatie met inwendige bestraling gaf een beter effect dan uitwendige bestraling alleen, en ook een beter effect dan een laserbehandeling. Over de combinatie van radiotherapie en chemotherapie, al dan niet preoperatief of als primaire behandeling zijn de uitkomsten niet eenduidig [Enzinger 2003, Wong 2000, Cooper 1999].

### Niet-kleincellig bronchuscarcinoom

In 2001 werd in een Cochranereview met in totaal tien gerandomiseerde onderzoeken (n=2.926 patiënten) geconcludeerd dat verschillende radiotherapieschema's een vergelijkbaar palliatief effect hadden bij de behandeling van het niet-resectabel, vergevorderd niet-kleincellig bronchuscarcinoom [Mabeth 2001]. Dit gold ook specifiek voor pijn. De auteurs concludeerden dat de voorkeur uitging naar een kortdurende behandeling van één of twee fracties (totale dosis 8 tot 16 Gy), en eventueel, bij een goede performancestatus en dus een langere levensverwachting, een meer gefractioneerd schema (tien fracties, totale dosis 30 Gy). In een systematische review van Toy naar 12 gerandomiseerde onderzoeken werden dezelfde conclusies getrokken [Toy 2003]. In 2005 verschenen nog twee aanvullende gerandomiseerde onderzoeken; zowel een Nederlands onderzoek bij 297 patiënten [Kramer 2005] als een Engels onderzoek bij 149 patiënten [Erridge 2005] rapporteerden een langduriger palliatief effect op pijn na een hogere totaaldosis (30 Gy in tien fracties ten opzichte van 16 Gy in twee fracties).

### Rectumcarcinoom

In 1996 werden in een systematische review [Wong 1996] omtrent verschillende fractioneringsschema's bij een recidief van rectumcarcinoom alleen retrospectieve onderzoeken gevonden. Er was geen verschil tussen lagere versus hogere bestralingsdoses wat betreft effect op pijn, bloeding en slijmafscheiding. Hierna verschenen één prospectief onderzoek en drie retrospectieve onderzoeken waarbij verschillende modaliteiten werden bekeken bij patiënten met synchrone metastasen op afstand of met recidiefziekte: chemoradiatie +/- chirurgie [Crane 2001, Lingareddy 1997], alleen brachytherapie [Kolotas 2003] en preoperatieve radiotherapie gevolgd door chirurgie met intraoperatieve bestraling [Mannaerts 2001]. De onderzoeken lieten een effect van de behandeling op pijn zien bij 65 tot 94% van de patiënten.

### Pancreascarcinoom

In een gerandomiseerd onderzoek naar chemoradiatie [Li 2003] bij vergevorderd pancreascarcinoom bij 34 patiënten was er een significant verschil in controle van de pijn: 39% voor de combinatie gemcitabine + 50-60 Gy bestraling ten opzichte van 6% voor 5-FU + 50 tot 60 Gy bestraling. Twee fase-I-II-onderzoeken (respectievelijk bij 20 en 23 patiënten) [Nguyen 1997, Ashamalla 2003] en een retrospectief onderzoek bij 25 patiënten [Fisher 1999] lieten bij 50 tot 70% van de patiënten een effect op pijn zien van chemotherapie in combinatie met hooggedoseerde bestraling (cisplatine [Nguyen 1997], paclitaxel [Ashamalla 2003], 5-FU [Fisher 1999]). Een prospectief onderzoek toonde bij 12 patiënten een gemiddelde reductie in inname van analgetica van 63% na bestraling met 30 Gy in tien fracties [Morganti 2003].

### Hoofd-halscarcinomen

Een systematische review uit 1996 omvatte 26 onderzoeken naar palliatieve radiotherapie [Hodson 1996]. Hoewel radiotherapie

zinnig werd geacht voor pijn, konden bij gebrek aan eenduidige data geen aanbevelingen worden gedaan over dosering en juiste fractionering. Hierna verschenen een prospectief fase-II-onderzoek [Corry 2005] en twee retrospectieve onderzoeken [Allal 2003, Mohanti 2004]. Corry rapporteerde bij 30 incurabele patiënten na 14 Gy in vier fracties een verlichting van pijnsymptomen bij 56% van de patiënten en een verbetering in de 'overall' kwaliteit van leven bij 67% [Corry 2005]. Allal zag bij 60 in opzet curatief behandelde patiënten met T3-4-tumoren (mediane dosis 69,9 Gy in 5,5 weken) een verbetering in pijnklachten en kwaliteit van leven na radiotherapie ten opzichte van chirurgie [Allal 2003]. Een retrospectieve analyse van 505 incurabele patiënten die 20 Gy in vijf fracties ontvingen, liet >50% verlichting van pijn zien bij 57% van de patiënten [Mohanti 2004].

Voor andere vormen van kanker dan hierboven genoemd, werden geen meta-analyses, systematische reviews, gerandomiseerde of niet-gerandomiseerde onderzoeken gevonden naar het effect van radiotherapie op pijn als primaire of secundaire uitkomstmaat. De klinische ervaring leert echter dat radiotherapie, al dan niet in combinatie met andere behandelingsmodaliteiten, zowel bij de in opzet curatieve behandeling als bij de palliatieve behandeling van primaire tumoren afname van pijnklachten veroorzaakt. Enkele voorbeelden: radiotherapie heeft een gunstige invloed op pijnlijk ulcererende of bloedende tumoren, zoals veroorzaakt door het 'locally advanced' mammacarcinoom of maligne lymfomen. Na bestraling kan een dergelijk tumorproces in een schone, goed te verzorgen wond veranderen en treedt al dan niet volledige re-epithelialisatie op. Bij inoperabele of niet-curabele T3-T4-tumoren met pijn en/of bloedingen veroorzaakt door doorgroei in zenuwen, organen of weke delen kan een curatieve of palliatieve bestraling reductie van tumorweefsel en daardoor afname van klachten geven. Voorbeelden hiervan zijn het maagcarcinoom, gynaecologische tumoren, het blaascarcinoom en het anuscarcinoom.

## Pijn ten gevolge van metastasen

Als zich in de loop van de ziekte metastasen ontwikkelen die plaatselijk uitgroeien, kan pijn ontstaan door lokale druk op of ingroei in de omgevende weefsels. De meest voorkomende indicatie voor radiotherapie hierbij is pijn ten gevolge van botmetastasen. Andere indicaties zijn bijvoorbeeld pijn door metastasen in lever, hersenen, lymfeklieren, huid of spieren.

### Botmetastasen

De meeste onderzoeken zijn vergelijkende onderzoeken tussen verschillende fractioneringsschema's met pijn als primaire uitkomstmaat. Hierover zijn twee Cochrane reviews verschenen. McQuay vond 20 gerandomiseerde onderzoeken over 43 verschillende radiotherapie-schema's bij in totaal 1.933 evalueerbare patiënten [McQuay 2000]. Sze publiceerde een review met 11 gerandomiseerde onderzoeken bij in totaal 3.435 patiënten [Sze 2004]. Beide reviews concluderen dat een eenmalige bestraling even effectief is als een meer gefractioneerde bestraling met een hogere dosis. Verbetering van pijnklachten trad op bij 60 tot 65% van de patiënten en volledig verdwijnen van de pijn bij 33% van de patiënten. Drie aanvullende systematische reviews [Falkmer 2003, Sze 2003, Wu 2003] en twee recente gerandomiseerde onderzoeken met respectievelijk 898 en 376 patiënten [Hartsell 2005, Kaasaa 2006] onderstrepen deze conclusies. Het maximale pijnstillende effect treedt op na ongeveer drie tot vier weken en de mediane duur van de respons varieert van 11 tot 24 weken [McQuay 2000, Kaasaa 2006, Hartsell 2005, Falkmer 2003, Sze 2003, Wu 2003, Sze 2004]. Bij onvoldoende initiële respons of bij terugkeer van pijnklachten is re-irradiatie te overwegen: de respons varieert van 66% [van der Linden 2004a] tot 84% [Mithal 1994]. Hoewel in de verschillende onderzoeken na eenmalige bestraling meer herbestralingen worden gerapporteerd dan na meervoudige bestraling ( $\pm 25\%$  ten opzichte van 10%), lijkt dit niet zo zeer het gevolg van een geringere effectiviteit, maar meer van de onzekerheid van zowel radiotherapeut-oncoloog als patiënt ten aanzien van de effectiviteit van eenmalige bestralingen [van der Linden 2004a]. Ook is er na eenmalige bestraling nog voldoende 'behandelruimte' over, wat het besluit tot herbestraling vergemakkelijkt.

Er wordt in de onderzoeken geen verschil gemeld in responspercentages tussen de verschillende lokalisaties in het lichaam. In het Nederlandse botmetastasenonderzoek repondeerde 73% van 342 patiënten met pijnlijke wervelmetastasen zonder verschil tussen 8 Gy of 24 Gy [van der Linden 2005]. Ook bij specifiek neuropatische pijn werd in een gerandomiseerd onderzoek bij 272 patiënten naar 1x 8 Gy versus 20 Gy in vijf fracties geen significant verschil gerapporteerd [Roos 2005]. Afname van pijnklachten trad op bij 53 tot 61% van de patiënten.

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken met pijn als uitkomstmaat gevonden waarbij radiotherapie is vergeleken met chemotherapie, bisfosfonaten, 'best supportive care' of placebo (sham-bestraling). Voor vergelijkende onderzoeken met radionucliden wordt verwezen naar de module Radionucliden.

### Levermetastasen

Een retrospectief onderzoek bestudeerde bij 54 patiënten de effectiviteit van gedeeltelijke of totale leverbestraling soms in combinatie met intraveneuze of intrahepatische chemotherapie [Mohiuddin 1996]. De pijnrespons varieerde van 71% tot 100%, waarbij een hogere dosis (van 33 tot 66 Gy) meer respons leek te bewerkstelligen zonder extra morbiditeit. Bydder behandelde 28

patiënten die progressief waren na eerdere chemotherapie met 10 Gy in twee dagen met 'partial' of 'whole liver'-bestraling en noteerden een pijnrespons bij 54% van de patiënten [Bydder 2003].

### Hersenmetastasen

Hoewel radiotherapie voor de palliatie van symptomatische hersenmetastasen met hoofdpijn als onderdeel van de klachten in de praktijk veelvuldig voorkomt, zijn er geen gerandomiseerde onderzoeken verschenen met pijn als primaire of secundaire uitkomstmaat. De VIKC-richtlijn Hersenmetastasen uit 2006 vermeldt dat 60-90% van de patiënten met neurologische klachten een verbetering bemerkt na radiotherapie [Verhagen 2006b]. De tijd tot overlijden brengt 75 tot 80% door in een stabiele of verbeterde neurologische status. Bezjak verrichtte een longitudinaal observationeel onderzoek bij 75 patiënten en rapporteerden na een maand bij 19% verbetering van symptomen (waaronder hoofdpijn) en bij 23% stabiele klachten [Bezjak 2002]. Vijfenvijftig procent van de patiënten had progressieve klachten of was reeds overleden.

### Andere metastasen

Hoewel er voor andere dan bovengenoemde lokalisaties van metastasen geen gerandomiseerde onderzoeken zijn beschreven over de effectiviteit van radiotherapie op pijn, is de werkgroep van mening dat de ervaring leert dat palliatieve bestraling hier ook zinvol kan zijn. Een voorbeeld is de bestraling van oppervlakkig gelegen pijnlijke lymfekliermetastasen met of zonder ulceratie van de huid. Een tweede voorbeeld vormen intra-abdominaal of intrathoracaal gelegen lymfeklierpakketten, zoals bij het vena-cava-inferior-syndroom met onder meer rugpijn, oedeem en/of hoofdpijn tot gevolg. Bestraling kan hierbij een langdurig palliatief effect geven.

## Conclusies

### Pijn ten gevolge van primaire tumoren (of een lokaal recidief daarvan)

- Er zijn aanwijzingen dat radiotherapie een afname geeft van pijn veroorzaakt door de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan) bij patiënten met een oesofaguscarcinoom, niet-kleincellig bronchuscarcinoom, rectumcarcinoom, pancreascarcinoom en hoofd- halscarcinomen (niveau 3).  
[C: Allal 2003, Ashamalla 2003, Corry 2005, Crane 2001, Erridge 2005, Fietkau 1991, Fisher 1999, Hodson 1996, Homs 2004a, Kolotas 2003, Kramer 2005, Li 2003, Lingareddy 1997, Macbeth 2001, Mannaerts 2001, Mohanti 2004, Morganti 2003, Nguyen 1997, Wong 1996]
- De werkgroep is van mening dat radiotherapie ook een afname geeft van pijn veroorzaakt door de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan) bij patiënten met andere vormen van kanker dan hierboven genoemd (niveau 4).  
[D: Werkgroep]
- Het is aannemelijk dat brachytherapie bij het niet-resectabel oesofagus- carcinoom even veel afname van pijn geeft als stentplaatsing. Het effect van brachytherapie houdt langer aan (niveau 2).  
[A2: Homs 2004a en 2004b]
- Het is aangetoond dat een kortdurende bestraling (één of twee fracties) bij het niet-resectabel niet-kleincellig bronchuscarcinoom voor de behandeling van pijn even effectief is als langduriger bestraling, echter de duur van het effect is korter (niveau 3).  
[A1: Macbeth 2001, Toy 2003]  
[A2: Erridge 2005, Kramer 2005]
- Er zijn aanwijzingen dat een lage bestralingsdosis even veel effect heeft op pijn ten gevolge van een recidief van rectumcarcinoom als een hogere bestralingsdosis (niveau 3).  
[B: Wong 1996]
- De werkgroep is van mening dat radiotherapie ook een afname geeft van pijn veroorzaakt door de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan) bij patiënten met andere vormen van kanker dan hierboven genoemd.  
[D: Werkgroep]

### Pijn ten gevolge van metastasen

- Er zijn aanwijzingen dat radiotherapie leidt tot een afname van pijn veroorzaakt door botmetastasen (niveau 3).  
[C: Hartsell 2005, Falkmer 2003, Kaasaa 2006, McQuay 2000, Roos 2005, Sze 2003, Sze 2004, Wu 2003]

- Het is aangetoond dat bij pijn veroorzaakt door botmetastasen een kortdurende bestraling even effectief is als een langdurige bestraling (niveau 1).  
[A1: Falkmer 2003, McQuay 2000, Sze 2003, Sze 2004, Wu 2003]  
[A2: Hartsell 2005, Kaasaa 2006, Roos 2005]
- Er zijn aanwijzingen dat een tweede bestraling bij pijnlijke botmetastasen leidt tot een afname van pijn bij onvoldoende initiële respons, of bij terugkeer van klachten (niveau 3).  
[C: Mithal 1994, van der Linden 2004a]
- Het is aannemelijk dat voor pijnlijke wervelmetastasen een kortdurende bestraling even effectief is als een langdurige bestraling (niveau 2).  
[A2: van der Linden 2005]
- Er zijn aanwijzingen dat radiotherapie verlichting kan geven van pijn veroorzaakt door levermetastasen (niveau 3).  
[C: Bydder 2003, Mohiuddin 1996]
- Het is aannemelijk dat bestraling van hersenmetastasen leidt tot een vermindering van hoofdpijnklachten (niveau 3).  
[C: Bezjak 2002]
- De werkgroep is van mening dat radiotherapie vermindering van pijnklachten geeft bij pijn veroorzaakt door andere metastasen dan in bot, lever of hersenen, die lokale druk veroorzaken of ingroeien in omgevende weefsels (niveau 4).  
[D: Werkgroep]

## Overwegingen

### Pijn ten gevolge van primaire tumoren (of een lokaal recidief daarvan)

In het algemeen moet bij een behandeling met radiotherapie, al dan niet in combinatie met andere behandelingsmodaliteiten, bij patiënten met kanker en pijn een afweging worden gemaakt van de voor- en nadelen van de behandeling in relatie tot de kansen op een zinvol effect (curatie of palliatie), de belasting en gevolgen ervan.

Over het algemeen zijn bijwerkingen van een kortdurende palliatieve bestraling beperkt en van voorbijgaande aard. Afhankelijk van waar het te bestralen gebied zich in het lichaam bevindt, kan een tijdelijke toename van pijn optreden (zogenoemde ‘flare-up’), misselijkheid of diarree, roodheid van de huid of haaruitval (bij bestraling in het hoofd- halsgebied). De werkgroep ziet voor de kortdurende bestralingen in het algemeen geen reden om deze achterwege te laten op grond van te verwachten bijwerkingen.

Voorwaarde voor palliatieve radiotherapie is wel dat er sprake is van een acceptabele performansstatus (WHO-performansstatus 0 tot 2) en een niet al te korte levensverwachting (langer dan enkele weken). Bij meer uitgebreide bestraling zeker indien deze wordt gecombineerd met andere behandelingsmodaliteiten, neemt de kans op bijwerkingen en late complicaties toe. Bij elke patiënt zal de afweging tot behandeling zorgvuldig dienen te worden gemaakt, bij voorkeur in een multidisciplinaire setting.

### Pijn ten gevolge van metastasen

Bij de indicatiestelling voor behandelingen (en zeker voor palliatieve behandelingen) moeten de mogelijke bijwerkingen worden meegewogen. Over het algemeen zijn bijwerkingen van een kortdurende palliatieve bestraling beperkt en van voorbijgaande aard. Afhankelijk van waar het te bestralen gebied zich in het lichaam bevindt, kan een tijdelijke toename van pijn optreden (‘flare-up’), misselijkheid of diarree, roodheid van de huid of haaruitval (bij bestraling van de hersenen). De werkgroep ziet voor de kortdurende bestralingen in het algemeen geen reden om deze achterwege te laten op grond van te verwachten bijwerkingen. Voorwaarde voor palliatieve radiotherapie is wel dat er sprake is van een acceptabele performansstatus (WHO-performansstatus 0 tot 2) en een niet al te korte levensverwachting (langer dan enkele weken). Een palliatieve bestraling kan zo nodig worden herhaald indien pijnklachten opnieuw optreden na eerdere respons of indien een eerste behandeling onvoldoende effect heeft.

## Radionucliden

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van behandeling met radionucliden op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

- Overweeg bij patiënten met multifocale pijnklachten op basis van uitgebreide osteoblastische botmetastasering ten gevolge van primaire tumoren een behandeling met een radionuclide.
- Overweeg bij progressie van pijnklachten na initiële respons een tweede behandeling met een radionuclide.

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Indien een patiënt op diverse plaatsen verspreid in het lichaam pijn ervaart door de aanwezigheid van multiële botmetastasen, kan een systemische pijnbehandeling met radionucliden worden overwogen. Radionucliden zijn radioactieve bronnen (=isotopen, ofwel radioactieve deeltjes) die intraveneus worden toegediend. Ze zijn gekoppeld aan stoffen die in botweefsel en vooral in botmetastasen worden opgenomen. Dit geheel wordt een radiofarmacon genoemd. Radiofarmaca hechten aan plaatsen in het bot met een verhoogd metabolisme (=osteoblastenactiviteit) waar een therapeutische straling gericht wordt afgegeven door middel van bètadeeltjes. Doordat selectief een bestralingsdosis wordt afgegeven aan het zogenoemde ‘target’-weefsel, is er slechts een geringe toxiciteit en worden geen effecten op lange termijn gerapporteerd. Een eerdere behandeling met uitwendige radiotherapie voor meer lokale of locoregionale pijnklachten (zie ook module [Radiotherapie](#)), sluit een radionuclidenbehandeling in een latere fase zeker niet uit.

In tabel 1 staan de courante radiofarmaca die in Nederland op de afdelingen Nucleaire Geneeskunde kunnen worden toegepast: 89 Strontium (Sr-89-chloride), 153 Samarium (Sm-153-EDTMP) en 186 Rhenium (Re-186-HEDP).

Tabel 1. Radiofarmaca [Finlay 2005]

Radionuclide	Carrier ligand	Halfwaardetijd (dagen)	Bèta-energie (MeV)	Gamma-energie (MeV)	Maximale reikwijdte (mm)	Tijd tot repons
89 Strontium	chloride	50,5	1,46	-	7,0	2-4 weken
153 Samarium	EDTMP	1,9	0,81	0,103	2,5	2-7 dagen
186 Rhenium	HEDP	3,8	1,07	0,137	4,5	2-7 dagen

EDTMP = ethyleendiaminetetramethyleenzuur; HEDP = 1-1-hydro-ethyldeendifosfaat.

Voorafgaand aan de behandeling ondergaat de patiënt een botsceintigram (99mTc- methyleendifosfaat) om de foci met verhoogde opname te visualiseren en te matchen met de anamnestic pijnlijke lokalisaties. Dit dient om er zeker van te zijn dat de pijn afkomstig is van osteoblastische metastasen. Bij patiënten met een predominant osteolytische metastasering ten gevolge van matige opname is respons minder waarschijnlijk doordat het radiofarmacon minder of niet wordt opgenomen. Contra- indicaties voor een behandeling met radionucliden zijn: leuko- of trombopenie, matige nierfunctie, zwangerschap, compressie van het

myelum en dreigende fracturen.

De belangrijkste bijwerking die wordt gerapporteerd, is met name passagère trombopenie die meestal vier tot vijf weken van de behandeling de maximale daling laat zien. Passagère leukopenie is meestal zeer mild. Anemie wordt zelden gezien [Bauman 2005, Finlay 2005].

## Literatuur

### Zoeken en selecteren

Er is een groot aantal onderzoeken verschenen waarin naar het effect op pijn is gekeken van een behandeling met radionucliden, al dan niet in combinatie met andere behandelingsmodaliteiten. Er is een verdeling te maken in onderzoeken naar:

1. behandeling met een radionuclide ten opzichte van placebo [Han 2002, Lewington 1991, Maxon 1991, Sartor 2004, Serafini 1998];
2. onderlinge vergelijking tussen diverse radionucliden, aantal toedieningen, doseringen [Piffanelli 2001, Resche 1997, Sciuto 2001, Tian 1999];
3. behandeling met Sr-89-chloride ten opzichte van uitwendige radiotherapie [Oosterhof 2003, Quilty 1994];
4. uitwendige radiotherapie met of zonder aanvullend Sr-89-chloride [Porter 1993, Smeland 2003];
5. behandeling met Sr-89-chloride met of zonder aanvullende chemotherapie [Sciuto 1996, Sciuto 2002];
6. chemotherapie met of zonder aanvullend Sr-89-chloride [Tu 2001];
7. chemotherapie ten opzichte van Sr-89-chloride [Nilsson 2005].

Naast bovengenoemde artikelen zijn er in de literatuur vijf systematische reviews gepubliceerd die een aantal van bovenstaande onderzoeken hebben beoordeeld. In 1995 verscheen een systematische review [Robinson 1995], gevolgd door twee Cochrane reviews [McQuay 2000, Roque 2003]. McQuay rapporteerde naast 20 RCTs over 43 verschillende radiotherapieschema's aanvullend over acht zeer diverse RCTs met betrekking tot pijnbestrijding met radionucliden. Roque behandelde slechts vier onderzoeken met de vraagstelling radionuclide versus placebo. In 2005 verschenen nog een uitgebreide systematische review [Bauman 2005] en een overzichtsartikel [Finlay 2005]. Omdat de vijf reviews het veelvoud van heterogene onderzoeken met diverse combinaties van behandelingen en diverse definities van pijnrespons niet eenduidig rapporteren, heeft de werkgroep ervoor gekozen hieronder alle verschillende combinaties zoals boven uiteengezet apart te bespreken.

### Samenvatting literatuur

#### Behandeling met een radionuclide ten opzichte van placebo

Twee dubbelblind gerandomiseerde onderzoeken vergeleken Sm-153-EDTMP met placebo: Serafini observeerde bij 118 patiënten (prostaat=80, mamma=21, overig=17) na vier weken 30% versus 14% complete response na respectievelijk Sm-153-EDTMP en placebo ( $p < 0,02$ ) [Serafini 1998]. Sartor noteerde bij 152 patiënten met prostaatacarcinoom 37% afname in opioïdgebruik na Sm-153-EDTMP ten opzichte van 26% toename na placebo [Sartor 2004].

Lewington publiceerde een dubbelblind gerandomiseerd cross-overonderzoek waarin 32 patiënten met prostaatacarcinoom een betere respons bereikten na Sr-89-chloride ten opzichte van placebo (respons na vijf weken bij tien patiënten ten opzichte van vijf patiënten,  $p < 0,03$ ) [Lewington 1991]. Twee gerandomiseerde onderzoeken naar Re-186-HEDP toonden beide een verbeterde respons na radionuclide ten opzichte van placebo bij patiënten met diverse primaire tumoren [Maxon 1991] en bij patiënten met prostaatacarcinoom [Han 2002].

#### Onderlinge vergelijking tussen diverse radionucliden, aantal toedieningen, doseringen

Er zijn twee onderzoeken verschenen waarin het pijnstillend effect van diverse radionucliden onderling vergeleken is. Piffanelli publiceerde een retrospectief observationeel onderzoek naar het effect van Sr-89-chloride en Re-186-HEDP bij 510 patiënten met prostaatacarcinoom [Piffanelli 2001]. Ze rapporteerden enige respons bij 90% van de patiënten na beide behandelingen. Sciuto publiceerde een gerandomiseerd onderzoek naar 50 patiënten met mammacarcinoom, waarbij tussen Sr-89-chloride en Re-186-HEDP geen verschil werd gezien in overall response (84% versus 92%) en duur van de respons (gemiddeld 125 versus 107 dagen) [Sciuto 2001]. De mediane tijd tot respons was sneller na Re-186-HEDP dan na Sr-89-chloride (vier dagen versus 21 dagen,  $p < 0,001$ ).

Verschillende sterkten van Sm-153-EDTMP werden bekeken door Tian (37 MBq versus 18 MBq) en Resche (0,5 mCi/kg versus 1,0 mCi/kg). In beide onderzoeken zaten ruim 100 patiënten met prostaatacarcinoom, mammacarcinoom, longcarcinoom en overige



carcinomen. Tian rapporteerde een gelijk effect van 84% met 33% myelotoxiciteit [Tian 1999]. Resche vond echter een verbetering van de respons van 55% naar 70% na vier weken met de hogere dosis [Resche 1997].

#### Behandeling met Sr-89-chloride ten opzichte van uitwendige radiotherapie

Twee gerandomiseerde onderzoeken rapporteerden het effect van uitwendige bestraling ten opzichte van Sr-89-chloride bij patiënten met prostaatacarcinoom [Quilty 1994, Oosterhof 2003]. In het onderzoek van Quilty werden 284 patiënten eerst gestratificeerd naar wenselijkheid voor lokale uitwendige radiotherapie (=RT) of 'hemibody irradiation' (=HBI, half lichaamsbestraling bij uitgebreide botmetastasering) en vervolgens gerandomiseerd tussen RT of Sr-89-chloride, en HBI of Sr-89-chloride [Quilty 1994]. In de vier groepen werd geen verschil gezien in totale pijnafname na drie maanden:  $\pm 67$  tot 70% respons en  $\pm 40\%$  afname van analgetica in alle behandelgroepen. Wel werd een significant lager aantal nieuwe pijnlijke lokalisaties gerapporteerd in de twee groepen met Sr-89-chloride: afwezigheid van pijnlijke overige lokalisaties werd gezien bij 64% na Sr-89-chloride versus 42% na lokale RT en bij 73% na Sr-89-chloride versus 51% na HBI ( $p < 0,05$ ). Na Sr-89-chloride werd een verhoogde hematologische toxiciteit gezien, zich uitend in afname van leukocyt- en trombocytenaantal.

Oosterhof rapporteerde bij 203 patiënten een gelijk pijnstillend effect na Sr-89-chloride en RT: 35% en 33% [Oosterhof 2003]. Hier werd echter geen verschil gemeld in pijn op andere lokalisaties of inname van analgetica. Opvallend was een significant mediaan overlevingsvoordeel na RT (11 maanden ten opzichte van 7,2 maanden,  $p=0,05$ ). Er werd geen verschil in toxiciteit gemeld.

#### Uitwendige radiotherapie met of zonder aanvullend Sr-89-chloride

Er zijn twee dubbelblind gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd naar uitwendige radiotherapie met of zonder toevoeging van Sr-89-chloride [Porter 1993, Smeland 2003]. Porter rapporteerde bij 120 patiënten met een hormonaal uitbehandeld prostaatacarcinoom eenzelfde mediane overleving van 7,1 maanden en een gelijke pijnrespons op de indexsite [Porter 1993]. Na toevoeging van Sr-89-chloride ten opzichte van placebo was er echter een significante verlaging in analgeticagebruik na drie maanden (2% versus 17%) en waren er minder nieuwe pijnlijke sites (40% versus 23% pijnvrij) ( $p < 0,05$ ). In het onderzoek van Smeland kon deze bevinding niet worden bevestigd [Smeland 2003]. Echter, dit onderzoek werd voortijdig beëindigd vanwege een te langzame 'accrual' (benodigd  $n=140$ ). Zij rapporteerden bij 95 patiënten (64=prostaat, 19=mamma en 10=overig) een gelijk pijnstillend effect van 50% voor beide armen, met 32% verbetering in de kwaliteit van leven.

Na toevoeging van Sr-89-chloride werd in beide onderzoeken een verhoogde hematologische toxiciteit gerapporteerd: graad-3 tot 4-toxiciteit 10% versus 0% leukopenie, 32% versus 3% trombopenie [Porter 1993] en graad-1 tot 2-toxiciteit 35% versus 12% leukopenie, 15% versus 4% trombopenie [Smeland 2003].

#### Behandeling met Sr-89-chloride met of zonder aanvullend chemotherapie

Twee onderzoeken zijn gepubliceerd naar het additieve effect van chemotherapie op Sr-89-chloride [Sciuto 1996, Sciuto 2002]. Een prospectief onderzoek van Sciuto bestudeerde bij 30 patiënten met prostaatacarcinoom de toevoeging van carboplatine 100  $\text{mg}/\text{m}^2$  aan Sr-89-chloride [Sciuto 1996]. Er werd hogere kans op respons gerapporteerd van de combinatiebehandeling. Daarna volgde een gerandomiseerd onderzoek: 70 patiënten met prostaatacarcinoom werden gerandomiseerd tussen Sr-89-chloride met cisplatine 50  $\text{mg}/\text{m}^2$  of placebo [Sciuto 2002]. Een overall pijnrespons van 91% versus 63% werd gezien ten gunste van de toevoeging van cisplatine, met een mediane duur van de respons van 120 versus 60 dagen ( $p < 0,01$ ). Ook de performansescore verbeterde bij 66% van de patiënten na cisplatine versus 26% na placebo ( $p=0,002$ ).

#### Chemotherapie met of zonder aanvullend Sr-89-chloride

Een gerandomiseerd fase-II-onderzoek bestudeerde bij patiënten met vergevorderd prostaatacarcinoom de waarde van toevoeging van Sr-89-chloride aan chemotherapie [Tu 2001]. In totaal 103 patiënten kregen inductiechemotherapie. Na twee tot drie cycli werden patiënten die klinisch stabiel of in remissie waren ( $n=72$ ) gerandomiseerd naar doxorubicine (wekelijks, 6x) met of zonder Sr-89-chloride. Er werd zowel een verbeterde mediane overleving (27,7 versus 16,8 maanden,  $p < 0,001$ ) gerapporteerd als een langere mediane tijd tot progressie (onder meer toename PSA, toename klachten zoals pijn) na toevoeging van Sr-89-chloride (13,9 versus zeven maanden,  $p < 0,001$ ).

#### Chemotherapie ten opzichte van Sr-89-chloride

Een gerandomiseerd dubbelblind fase-II-onderzoek bestudeerde de effectiviteit van Sr-89-chloride ten opzichte van FEM-chemotherapie (=5-FU, epirubicine en mitomycine C) [Nilsson 2005]. Bij 35 patiënten met een hormoonrefractair prostaatacarcinoom werd een gelijke pijnreductie gezien na drie weken. Bijwerkingen waren mild na Sr-89-chloride en ernstiger na FEM.

## Conclusies

### Behandeling met een radionuclide ten opzichte van placebo

- Het is aangetoond dat een behandeling met een radionuclide een betere pijnrespons tot stand brengt dan een behandeling met een placebo bij patiënten met pijnlijke botmetastasen van diverse primaire tumoren (niveau 1).  
[A1: Bauman 2005, Finlay 2005, McQuay 2000]  
[A2: Roque 2003, Han 2002, Lewington 1991, Maxon 1991, Sartor 2004, Serafini 1998]

### Onderlinge vergelijking tussen diverse radionucliden, aantal toedieningen, doseringen

- Het is aannemelijk dat er bij patiënten met pijn bij kanker geen verschil is in pijnrespons tussen een behandeling met Sr-89-chloride en Re-186-HEDP (niveau 2).  
[A2: Sciuto 2001]  
[B: Pifanelli 2001]

### Onderlinge vergelijking tussen diverse radionucliden, aantal toedieningen, doseringen

- Het is aannemelijk dat bij botmetastasen bij patiënten met een mammacarcinoom het pijnstillende effect na Re-186-HEDP sneller optreedt dan na Sr-89-chloride (niveau 2).  
[A2: Sciuto 2001]

### Behandeling met Sr-89-chloride ten opzichte van uitwendige radiotherapie

- Het is aangetoond dat er geen verschil is in lokale respons op pijn bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatcarcinoom tussen een behandeling met Sr-89-chloride en uitwendige radiotherapie (niveau 1).  
[A2: Oosterhof 2003, Quilty 1994]

### Uitwendige radiotherapie met of zonder aanvullend Sr-89-chloride

- Op basis van bovengenoemde onderzoeken kan geen eenduidige conclusie worden getrokken over de waarde van toevoeging van Sr-89-chloride aan uitwendige radiotherapie bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatcarcinoom.

### Behandeling met Sr-89-chloride met of zonder aanvullend chemotherapie

- Het is aannemelijk dat de toevoeging van chemotherapie aan een behandeling met Sr-89-chloride een beter pijnstillend effect bewerkstelligt dan behandeling met Sr-89-chloride alleen bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatcarcinoom.  
[A2: Sciuto 2002]  
[C: Sciuto 1996]

### Chemotherapie met of zonder aanvullend Sr-89-chloride

- Er zijn aanwijzingen dat de toevoeging van Sr-89-chloride aan een behandeling met chemotherapie voor botmetastasen ten gevolge van prostaatcarcinoom zowel een overlevingsvoordeel als een langere pijn-respons kan bewerkstelligen.  
[B: Tu 2001]

### Chemotherapie ten opzichte van Sr-89-chloride

- Er zijn aanwijzingen dat er geen verschil in pijnrespons is bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatcarcinoom tussen een behandeling met Sr-89-chloride of chemotherapie.  
[B: Nilsson 2005]

## Overwegingen

Hoewel de meeste onderzoeken naar het effect van radionucliden zijn verricht bij patiënten met pijnlijke botmetastasen van een mammacarcinoom of prostaatacarcinoom, is er geen reden om te verwachten dat het effect anders zal zijn bij osteoblastische botmetastasen bij andere tumoren. De werkgroep is daarom van mening dat een behandeling met een radionuclide valt te overwegen bij multifocale pijnklachten door botmetastasen met verhoogde activiteit op een recente botscintigrafie ongeacht de aard van de primaire tumor.

De keuze voor een bepaald radionuclide hangt af van de gewenste snelheid van het effect (zie tabel 2), de uitbreiding van de metastasen en de grootte van de laesies (in relatie tot de reikwijdte van het radionuclide), de beenmergreserve (zie tabel 2) en de beschikbaarheid en kosten van het radionuclide. Over het algemeen werken kortlevende preparaten zoals Re-186-HEDP en Sm-153-EDTMP sneller (kortere fysische halfwaardetijd, waardoor hoger dosistempo). Ook wordt bij Re-186-HEDP en Sm-153-EDTMP minder hematologische toxiciteit gerapporteerd, zeker bij patiënten met diffuse metastasen die al chemotherapie of uitgebreide radiotherapie hebben gehad. Sm-153-EDTMP en Re-186-HEDP worden meestal als dagbehandeling gegeven, waarbij het merendeel van de radioactiviteit kan worden tijdens de opname opgevangen. Sr-89-chloride werkt vaak pas na een aantal dagen, maar er zou een langere werkingsduur zijn door de langere halfwaardetijd. Bij patiënten met minder pijn, of pijn die redelijk onder controle is met analgetica, en een lagere metastatische 'load' kan Sr-89-chloride worden gebruikt, dat in poliklinische setting kan worden gegeven.

Tabel 2. Criteria voor behandeling [vrij naar Finlay 2005]

Radionuclide	Trombocyten	Leukocyten	Hemoglobine	Serum Creatine	Karnofsky-performance score	Prognose (in weken)
89 Strontium	≥ 100	> 2	NR	< 130	> 40	NR
153 Samarium	≥ 100	≥ 3	NR	< 130	40-70	12-16
186 Rhenium	≥ 100	≥ 3	NR	< 130	45-70	12-24

NR = niet relevant

De meeste patiënten in bovengenoemde onderzoeken waren overigens al uitgebreid voorbehandeld met uitwendige radiotherapie, chemotherapie en/of antihormonale therapie. De werkgroep is van mening dat combinatietherapieën met overige behandelingsmodaliteiten alleen in onderzoeksverband zouden moeten worden toegepast.

## Chirurgie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van chirurgie op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

- Bespreek bij pijn ten gevolge van primaire tumoren (of een lokaal recidief daarvan) is het raadzaam multidisciplinair of een operatieve ingreep zinvol en/of oncologisch wenselijk is, al dan niet in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie. Een operatieve ingreep kan zowel met een curatieve als met een palliatieve intentie worden verricht.
- Overweeg een percutane radiofrequente ablatie bij patiënten met pijnlijke botmetastasen die niet reageren op eerdere behandelingen, waaronder radiotherapie. Dit dient bij voorkeur te geschieden in een gespecialiseerd centrum.
- Voor de behandeling van pijnlijke wervelmetastasen: zie de richtlijn [Wervelmetastasen](#).
- Verricht een stabiliserende osteosynthes bij patiënten met pijnlijke fracturen in lange pijpbeenderen ten gevolge van kanker is een stabiliserende osteosynthese aangewezen. Overweeg een profylactische osteosynthese bij patiënten met pijnlijke niet-gefractureerde botlaesies met een geschat hoog risico op een fractuur. Voorwaarde voor beide indicaties is dat er een levensverwachting is van langer dan een maand.
- Overweeg een operatieve ingreep bij patiënten met pijnlijke metastasen in huid of subcutis.

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Het verrichten van een operatieve ingreep kan bij patiënten met kanker en pijn een verbetering geven van de aanwezige pijnklachten of zelfs leiden tot het verdwijnen ervan. Een onderverdeling valt te maken tussen ingrepen met betrekking tot de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan) en eventuele metastasen.

#### Primaire tumor

In de praktijk blijkt er een aantal indicaties te onderscheiden, waarbij de behandeling van de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan) zowel curatief als palliatief van opzet kan zijn:

- resectie van primaire tumoren (of een lokaal recidief daarvan) die lokale pijn veroorzaken. Te denken valt aan bijvoorbeeld wekedelentumoren of botsarcomen, hoofdhalstumoren, intra-abdominale of retroperitoneale tumoren zoals gastro-intestinale tumoren, het niercelcarcinoom of gynaecologische tumoren;
- aanleggen van een ontlastend stoma bij obstructie van een orgaan ten gevolge van tumoringroei, bijvoorbeeld bij darmtumoren (colostoma) of blaastumoren (urostoma);
- aanleggen van een bypass ter bevordering van de dampassage, bijvoorbeeld bij obstructie van de darm ten gevolge van tumoringroei.

### Literatuur

#### Zoeken en selecteren

Er zijn in de literatuur geen prospectief gerandomiseerde onderzoeken met als primair of secundair eindpunt het effect van een

operatieve ingreep op pijn bij patiënten met kanker ten gevolge van de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan). Wel verschenen er diverse retrospectieve onderzoeken.

## Samenvatting literatuur

Een artikel uit 1996 naar re-resectie voor recidief van rectumcarcinoom vermeldde afname van pijnklachten bij acht van in totaal negen patiënten [Verrees 1996]. Yeung rapporteerde over een totale exenteratie bij recidief en locally advanced colorectale tumoren: 29 van 30 patiënten die met een curatieve intentie werden geopereerd hadden afname van pijn, en 13 van 20 patiënten die met een palliatieve intentie werden geopereerd [Yeung 1993]. Bij 14 patiënten met recidief van prostaatcarcinoom die een totale exenteratie ondergingen, werd in 79% van de gevallen een complete pijnreductie gerapporteerd [Kamat 2003]. Een Cochranereview over chirurgie bij maligne darmobstructie bij gynaecologische en gastro-intestinale tumoren rapporteerde over 24 retrospectieve onderzoeken en één prospectief onderzoek [Feuer 2000]. Alle onderzoeken waren van matige methodologische kwaliteit. Er werd een veelvoud van definities over symptoomcontrole gehanteerd, waaronder ook pijn. Er kon geen eenduidige conclusie worden geformuleerd anders dan de noodzaak tot het ontwikkelen van gevalideerde meetinstrumenten voor symptoomcontrole en het verrichten van gerandomiseerde onderzoeken.

### Metastasen

Operatieve ingrepen die in de Nederlandse ziekenhuizen momenteel worden verricht bij metastasen voor de behandeling van pijn, zijn onder te verdelen naar de lokalisatie in het lichaam:

1. botmetastasen in wervels;
2. botmetastasen in lange pijpbeenderen (femur, humerus);
3. metastasen in huid of subcutis.

Operatieve ingrepen bij andere, minder vaak voorkomende lokalisaties, bijvoorbeeld uitgebreide botaantasting van het acetabulum of bekken met oncontroleerbare pijn ondanks uitwendige radiotherapie, worden sporadisch uitgevoerd en bij voorkeur in gespecialiseerde centra [Wunder 2003]. In een review uit 2006 [Callstrom 2006] worden andere gespecialiseerde ingrepen voor pijnlijke botmetastasen besproken, zoals de percutane cryoablatie, waarbij met behulp van argongas snelle koeling tot min 100 °C wordt bereikt, en de percutane radiofrequente ablatie, waarbij met een hoogfrequente bron via een naald een elektrode wordt ingebracht in weefsel, resulterend in hitte en necrose. In een prospectief onderzoek werd met percutane radiofrequente ablatie een respons van 95% gemeld bij patiënten die niet reageerden op onder meer eerdere radiotherapie [Goetz 2004].

### Botmetastasen in wervels

In de literatuur is één prospectief gerandomiseerd onderzoek verschenen waarin 151 patiënten met klinische en/of radiologische myelumcompressie werden gerandomiseerd tussen chirurgie gevolgd door radiotherapie of radiotherapie alleen [Patchell 2005]. Het betrof meestal een uitgebreide chirurgische ingreep. Inname van analgetica was een secundair eindpunt in dit onderzoek. Naast een significant verbeterde mobiliteit was de mediane morfine-inname significant minder in de gecombineerde arm (0,4 mg (0 tot 60 mg) ten opzichte van 4,8 mg (0 tot 200 mg),  $p=0,002$ ). Bij dit onderzoek zijn enkele methodologische bedenkingen aan te voeren, onder meer dat dit een geselecteerde groep patiënten betreft. Elf retrospectieve onderzoeken en één prospectief, niet-gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van de verschillende chirurgische technieken rapporteerden allemaal verbetering van pijn bij het merendeel van de patiënten [Atanasiu 1993, Bilsky 2000, Colak 2004, Fournay 2001, Fournay 2003a, Gerszten 2005, Golaskan 1998, Holman 2005, Jackson 2001b, Schoeggl 2002, Wang 2004].

### Botmetastasen in lange pijpbeenderen (femur, humerus)

Bij botmetastasen in lange pijpbeenderen valt een onderverdeling te maken in al gefractureerde laesies en zogenoemde ‘impending lesions’, dat wil zeggen botlaesies met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een pathologische fractuur. Na een fractuur leidt een stabilisatie met osteosynthese (een operatie waarbij met platen, schroeven, pennen of een combinatie daarvan botdelen aan elkaar worden vastgezet) meestal tot een vrijwel directe afname van pijn en een herstel van mobiliteit [Algan 1996, Ampil 2001, Assal 2000, Athwal 2005, Bickels 2005, Dijkstra 1994, Talbot 2005, Ward 2003]. Bij chirurgische stabilisatie van een impending lesion wordt voorkomen dat er in de nabije toekomst een pathologische fractuur zal optreden [Dijkstra 1994]. Er zijn echter geen vergelijkende onderzoeken verschenen waarin chirurgie wordt vergeleken met lokale radiotherapie voor impending lesions.

### Metastasen in huid of subcutis

Er zijn geen gerandomiseerde of prospectieve onderzoeken naar operatieve ingrepen bij pijnlijke, bloedende en/of riekende metastasen in de huid of subcutis. De praktijk leert echter dat een ruime lokale excisie of eventueel een plastische correctie effectief

kan zijn, niet alleen voor het behandelen van pijn, maar ook meer algemeen voor de cosmetiek en het welbevinden van de patiënt.

## Conclusies

### Algemeen

#### Primaire tumor

- Er zijn aanwijzingen dat een operatieve ingreep, bijvoorbeeld resectie van de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan), afname van pijn kan bewerkstelligen bij colorectale carcinomen en het prostaatcarcinoom (niveau 3).  
[C: Kamat 2003, Verrees 1996, Yeung 1993]
- De werkgroep is van mening dat het aanleggen van een (uro- of colo-) stoma of gastro-intestinale bypass afname van pijn kan bewerkstelligen (niveau 4).  
[D: Werkgroep]

#### Metastasen

- Er zijn aanwijzingen dat een percutane radiofrequente ablatie leidt tot afname van pijn bij patiënten met botmetastasen (niveau 3).  
[C: Goetz 2004]

#### Botmetastasen in wervels

- Er zijn aanwijzingen dat een laminectomie of een wervelresectie met reconstructie leidt tot afname van rugpijn bij patiënten met wervelmetastasen (niveau 3).  
[B: Patchell 2005]  
[C: Atanasiu 1993, Bilsky 2000, Colak 2004, Fournay 2001, Fournay 2003b, Gerszten 2005, Golaskan 1998, Holman 2005, Jackson 2001b, Schoegg 2002, Wang 2004]

#### Botmetastasen in lange pijpbeenderen (femur, humerus)

- Er zijn aanwijzingen dat een chirurgische stabilisatie van een pathologische fractuur in femur of humerus een vrijwel directe afname van pijn en herstel van mobiliteit geeft (niveau 3).  
[C: Algan 1996, Ampil 2001, Assal 2000, Athwal 2005, Bickels 2005, Dijkstra 1994, Talbot 2005, Ward 2003]
- Er zijn aanwijzingen dat een chirurgische stabilisatie van een 'impending lesion' in femur of humerus het optreden van een pathologische fractuur voorkomt (niveau 3).  
[C: Dijkstra 1994]

#### Metastasen in huid of subcutis

- De werkgroep is van mening dat bij patiënten met pijnlijke metastasen in huid of subcutis een operatieve ingreep afname van pijn kan geven (niveau 4).  
[D: Werkgroep]

## Overwegingen

### Primaire tumor

In het algemeen moet bij een chirurgische ingreep bij patiënten met kanker en pijn een afweging worden gemaakt van de voor- en nadelen van chirurgie in relatie tot de kansen op een zinvol effect (curatie of palliatie), de belasting en de gevolgen van de ingreep en de mogelijke alternatieven (radiotherapie, chemotherapie of een combinatie hiervan). Bij pijn ten gevolge van primaire tumoren

die ingroeien in omliggend weefsel en/of organen, is meestal een combinatiebehandeling met chemotherapie en radiotherapie aangewezen om de kans op lokale controle zo groot mogelijk te maken. Enkele voorbeelden zijn het locally advanced mammacarcinoom en rectumcarcinoom. Tevens is een verschuiving gaande naar zo mogelijk 'orgaansparende' behandelingen, met als doel de morbiditeit van de diverse behandelingen zo veel mogelijk te beperken (bijvoorbeeld 'locally advanced' hoofdhalstumoren [Lefebvre 2006] en cervixtumoren [Eifel 2006]). Een andere benadering is bijvoorbeeld de geïsoleerde regionale perfusie met tumornecrosefactor-alfa (TNF- $\alpha$ ) bij wekedelentumoren in extremiteiten, waarbij mogelijk een amputatie van een ledemaat kan worden voorkomen [Eggermont 1996, Grunhagen 2006]. Vanwege het multidisciplinaire karakter van de behandelingen is het wenselijk dat de keuze tot behandelen in een multidisciplinaire setting wordt gemaakt.

## Botmetastasen in wervels

Omdat bij pijn ten gevolge van wervelmetastasen uit prospectief gerandomiseerde onderzoeken blijkt dat uitwendige radiotherapie een zinvolle afname van pijn kan bewerkstelligen [van der Linden 2005], is de werkgroep van mening dat over het algemeen een laminectomie of uitgebreidere chirurgie alleen meerwaarde heeft boven radiotherapie en te overwegen is bij [De Graeff 2006c]:

- patiënten met neurologische uitval (met name bij instabiliteit van de wervel en/of compressie van het myelum door een wervelfragment) en/of een ingezakte wervel, een goede prognose (minimaal drie tot zes maanden) en een goede performancestatus;
- patiënten met neurologische uitval die tijdens radiotherapie en voldoende hoge doses dexamethason een verslechterend neurologisch beeld laten zien;
- patiënten met pijn die eerder zijn behandeld met in opzet curatieve of palliatieve radiotherapie die tot het maximum gegeven is vanwege bereikte radiatietolerantie van het myelum.

Uit de praktijk blijkt dat slechts een klein deel van de patiënten in aanmerking komt voor een uitgebreide operatieve ingreep. Een dergelijke ingreep moet alleen worden verricht door een (orthopedisch of neuro)chirurg met ervaring op dit gebied.

## Botmetastasen in lange pijpbeenderen (femur, humerus)

Het is moeilijk bij pijnlijke 'impending lesions' in lange pijpbeenderen een reële inschatting te maken van het korte termijnrisico op het ontwikkelen van een pathologische fractuur. Hoewel een praktische overweging zou zijn om alle impending lesions te opereren, is dit in de praktijk niet haalbaar en niet wenselijk in een patiëntengroep met een over het algemeen beperkte levensverwachting. Een profylactische osteosynthese gaat immers gepaard met een zeker percentage postoperatieve morbiditeit en ook mortaliteit. In de literatuur is een groot aantal risicofactoren voor fracturering bekend, veelal gebaseerd op retrospectieve gegevens van patiënten met al gefractureerde botmetastasen [van der Linden 2004b]. Voor femurmetastasen blijkt voornamelijk uit prospectief onderzoek de mate van axiale corticale aantasting (>30 mm) de meest objectieve voorspellende risicofactor voor het ontstaan van een pathologische fractuur [van der Linden 2003, van der Linden 2004b]. De werkgroep is daarom van mening dat bij een laag risico kortdurende radiotherapie kan worden gegeven voor pijn. Bij een hoog risico moet profylactische osteosynthese worden overwogen. Indien de patiënt inoperabel is ten gevolge van comorbiditeit, is radiotherapie met een hogere dosis aangewezen om remineralisatie te induceren [Koswig 1999]. Ook een concomitante systemische behandeling met bisfosfonaten is te overwegen bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een mammacarcinoom, prostaatacarcinoom of de ziekte van Kahler.

## Bisfosfonaten

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van behandeling met bisfosfonaten op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

- Schrijf bisfosfonaten standaard voor bij patiënten met multipel myeloom (ziekte van Kahler) of met osteolytische botmetastasen ten gevolge van een mammacarcinoom, mits er sprake is van een levensverwachting van langer dan drie maanden.
- Overweeg behandeling met zoledroninezuur i.v. bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatacarcinoom, mits er sprake is van een levensverwachting van langer dan drie maanden.
- Het standaard voorschrijven van bisfosfonaten bij botmetastasen ten gevolge van andere vormen van kanker dan hierboven genoemd wordt niet aanbevolen.

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Bothaarden of botmetastasen kunnen leiden tot ernstige morbiditeit: pijnklachten, verminderde mobiliteit, pathologische fracturen, compressie van zenuwen, wortels of ruggenmerg en hypercalciëmie. Botmetastasen gaan gepaard met een verhoogde resorptie van bot door verhoogde activiteit van osteoclasten.

Bisfosfonaten zijn middelen die de botafbraak tegengaan door remming van de activiteit van de osteoclasten. Ze worden toegepast bij patiënten met bothaarden als gevolg van multipel myeloom (ziekte van Kahler) en bij patiënten met botmetastasen van andere maligniteiten. Deze behandeling heeft vooral een preventief (zo veel mogelijk voorkomen c.q. uitstellen van aan botmetastasen gerelateerde morbiditeit) en in mindere mate een therapeutisch karakter.

Voor deze indicatie is in studieverband gebruik gemaakt van de volgende bisfosfonaten: pamidroninezuur (APD, i.v. of p.o. toegediend), clodroninezuur (i.v. of p.o.), zoledroninezuur (i.v.), ibandroninezuur (i.v. of p.o.) en etidroninezuur (i.v. en p.o.).

### Literatuur

Het literatuuronderzoek leverde vier Cochrane reviews op over de rol van bisfosfonaten bij resp. de ziekte van Kahler (multipel myeloom) [Djulbegovic 2002], het mammacarcinoom [Pavakis 2005], het prostaatacarcinoom [Yuen 2006] en botmetastasen in het algemeen [Wong 2002] alsmede zeven recente (uit de periode 2000-2005) systematische reviews over de rol van bisfosfonaten bij de ziekte van Kahler [Berenson 2002], bij het mammacarcinoom [Hillner 2000, Hillner 2003] en bij botmetastasen in het algemeen [Coleman 2004, Mannix 2000, Ross 2003, Ross 2004], zes placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde studies bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatacarcinoom [Dearnaly 2003, Ernst 2003, Kymala 1993, Kymala 1997, Saad 2002, Saad 2004, Small 2003] en één placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde studie bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van diverse andere soorten kanker [Rosen 2003, Rosen 2004].

In de Cochrane review over de rol van bisfosfonaten bij de ziekte van Kahler werden 11 gerandomiseerde studies met een bisfosfonaat (4x pamidroninezuur, 4x clodroninezuur, 2x etidroninezuur en 1x ibandroninezuur) versus placebo (8x) of geen behandeling (3x) opgenomen [Djulbegovic 2002]. Twee andere studies, opgenomen in de review van Berenson [Berenson 2002], vergeleken zoledroninezuur met pamidroninezuur bij de ziekte van Kahler.

Behandeling met bisfosfonaten leidt tot een significante afname van pijn en van pathologische wervelfracturen bij de ziekte van Kahler [Berenson 2002, Djulbegovic 2002, Mannix 2000, Ross 2003, Ross 2004]. Zoledroninezuur is even effectief als



pamidroninezuur [Berenson 2002]. Er is geen effect van bisfosfonaten op de overleving [Berenson 2002, Djulbegovic 2002]. In de Cochrane review over de rol van bisfosfonaten bij (meestal osteolytische) botmetastasen bij het mammacarcinoom werden 16 gerandomiseerde studies met een bisfosfonaat (7x pamidroninezuur, 5x clodroninezuur, 3x ibandroninezuur en 1x zoledroninezuur) versus placebo (14x) of geen behandeling (2x) opgenomen [Pavlakis 2005]. Twee andere studies in deze review vergeleken zoledroninezuur met pamidroninezuur [Pavlakis 2005].

Behandeling met bisfosfonaten leidt bij patiënten met een mammacarcinoom tot een significante afname van aan botmetastasen gerelateerde morbiditeit [Coleman 2004, Hillner 2000, Hillner 2003, Mannix 2000, Pavlakis 2005, Ross 2004]. Het risico op 'skeletal events' (in de Cochrane review gedefinieerd als ontstaan van nieuwe botmetastasen, pathologische fracturen, ruggenmergscompressie, noodzaak tot radiotherapie of chirurgie van het skelet en/of ontstaan c.q. progressie van pijnklachten) neemt af met 16% bij orale toediening van bisfosfonaten en met 17% bij intraveneuze toediening [Pavlakis 2005]. Er is een significante afname van pijn [Pavlakis 2005, Hillner 2000, Hillner 2003, Mannix 2000]. Zoledroninezuur is minstens even effectief als pamidroninezuur [Hillner 2003, Pavlakis 2005]. Er is geen effect van bisfosfonaten op de overleving [Pavlakis 2005].

Een Cochrane review over de rol van bisfosfonaten bij botmetastasen bij het prostaatacarcinoom kwam niet tot eenduidige conclusies [Yuen 2006]. Clodroninezuur en pamidroninezuur zijn niet effectief in vergelijking met placebo bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van prostaatacarcinoom [Dearnaly 2003, Ernst 2003, Kylmala 1993 en 1997, Small 2003]. Zoledroninezuur leidt in vergelijking met placebo tot een significante afname van pijnklachten en andere complicaties van botmetastasen bij het prostaatacarcinoom [Saad 2002 en 2004].

Een placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een aantal andere maligniteiten waaronder veel patiënten met een niet-kleincellig bronchuscarcinoom (49%) liet zien dat behandeling met zoledroninezuur leidt tot een afname van skelet-gerelateerde morbiditeit [Rosen 2003, Rosen 2004].

In de Cochrane review over de rol van bisfosfonaten in het algemeen werden 25 studies (8 bij patiënten met ziekte van Kahler, zes bij mammacarcinoom, vier bij prostaatacarcinoom en zeven bij diverse maligniteiten) met een bisfosfonaat (14x clodroninezuur, 8x pamidroninezuur, 3x etidroninezuur) versus placebo (20x) of geen behandeling (5x) opgenomen [Wong 2002]. Veertien van deze studies waren ook opgenomen in de andere Cochrane reviews. Ook in deze review werd het effect van bisfosfonaten aangetoond bij de ziekte van Kahler en bij botmetastasen ten gevolge van het mammacarcinoom.

Het effect van bisfosfonaten bij andere ziektes dan de ziekte van Kahler en botmetastasen ten gevolge van het mamma- of prostaatacarcinoom is niet systematisch onderzocht; in deze studies was er altijd sprake van een heterogene groep van patiënten.

## Conclusies

- Het is aangetoond dat behandeling met bisfosfonaten bij patiënten met multipel myeloom (ziekte van Kahler) en patiënten met osteolytische botmetastasen van een mammacarcinoom leidt tot vermindering van pijn en andere complicaties van bothaarden of botmetastasen (niveau 1).  
[A1: Berenson 2000, Coleman 2004, Djulbegovic 2002, Hillner 2000, Hillner 2003, Mannix 2000, Pavlakis 2005, Ross 2003, Ross 2004, Wong 2002]
- Het is aangetoond dat orale toediening van clodroninezuur geen invloed heeft op pijn en andere complicaties van botmetastasen ten gevolge van het prostaatacarcinoom (niveau 1).  
[A2: Dearnaly 2003, Ernst 2003, Kylmala 1993 en 1997]
- Het is aannemelijk dat intraveneuze toediening van pamidroninezuur geen invloed heeft op pijn en andere complicaties van botmetastasen ten gevolge van het prostaatacarcinoom (niveau 2).  
[A2: Small 2003]
- Het is aannemelijk dat behandeling met zoledroninezuur van patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatacarcinoom leidt tot afname van pijn en andere complicaties van botmetastasen (niveau 2).  
[A2: Saad 2002 en 2004]
- De werkgroep is van mening dat het effect van bisfosfonaten bij botmetastasen ten gevolge van andere maligniteiten dan hierboven genoemd onvoldoende is aangetoond (niveau 4).  
[D: Werkgroep]

## Overwegingen

De bijwerkingen van bisfosfonaten zijn in het algemeen gering. Asymptomatische hypocalciëmie, temperatuursverhoging, spier- en gewrichtspijn (bij pamidroninezuur), gastrointestinale klachten (misselijkheid, braken en diarree, vooral bij orale toediening van clodroninezuur en ibandroninezuur) en nierfunctiestoornissen (bij zoledroninezuur) zijn beschreven [Djulbegovic 2002, Pavlakis 2005, Ross 2004, Wong 2002]. Een zeldzame, maar ernstige bijwerking is osteonecrose van de mandibula. Orale toediening van pamidroninezuur geeft aanleiding tot ernstige misselijkheid en braken en wordt om die reden niet meer toegepast.

Gezien de bewezen effectiviteit van bisfosfonaten bij multipel myeloom en botmetastasen ten gevolge van het mammacarcinoom en de geringe kans op bijwerkingen, worden bisfosfonaten meestal standaard voorgeschreven als er sprake is van botdestructie (ook als er (nog) geen sprake is van pijn). Omdat het effect van bisfosfonaten pas op wat langere termijn (weken tot maanden) optreedt, worden bisfosfonaten alleen voorgeschreven bij een langere levensverwachting dan drie maanden. Dan wordt geadviseerd de behandeling door te zetten totdat de lichamelijke toestand van de patiënt sterk achteruit gaat [Berenson 2002, Hillner 2000, Hillner 2003, Ross 2003].

Op basis van het verrichte onderzoek kan bij deze patiëntengroepen geen voorkeur worden uitgesproken voor een specifiek bisfosfonaat en de toedieningsweg ervan (oraal of intraveneus). In Nederland worden voor deze indicatie clodroninezuur en ibandroninezuur gebruikt voor orale toediening en pamidroninezuur, zoledroninezuur en ibandroninezuur voor intraveneuze toediening. In de overwegingen voor een keuze moeten de eventuele nadelen van de toedieningsweg en de kosten van de verschillende bisfosfonaten worden meegenomen.

De waarde van bisfosfonaten bij de behandeling van patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatacarcinoom is onzeker. Clodroninezuur en pamidroninezuur zijn niet effectief. Slechts één studie toont een significant effect aan van zoledroninezuur t.o.v. placebo. Bij deze patiëntengroep zal een afweging moeten worden gemaakt tussen de voor- en nadelen van intraveneuze behandeling met zoledroninezuur.

## **Niet-medicamenteuze behandeling**

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de submodule.

## Multidisciplinaire en multimodale revalidatie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

#### Uitgangsvraag

Wat is het effect van multidisciplinaire en multimodale revalidatie op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

#### Aanbeveling

- Een multimodulair/multidisciplinair revalidatieprogramma kan worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker, vooral wanneer tevens andere kanker gerelateerde problematiek op fysiek/mentaal gebied aanwezig is. Raadpleeg hiervoor de richtlijn [oncologische revalidatie](#).

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Revalidatiebehandeling ('combined rehabilitation') van oncologische patiënten is een multidisciplinaire en multimodulaire behandeling. Multidisciplinair betekent dat professionals uit de fysieke en psychosociale hoek de behandeling uitvoeren. De volgende (multimodulair) onderdelen worden onderscheiden: oefentherapie, sport en spel, relaxatie en psycho-educatie/voorlichting. Deze modules worden gegeven door fysiotherapeuten, bewegingsagogen, psychologen en maatschappelijk werkers.

Behandeling vindt bij voorkeur plaats in groepen omdat het lotgenotencontact eveneens als een belangrijk aspect van het programma wordt beschouwd.

Belangrijke doelstellingen van het revalidatieprogramma zijn: het vergroten van de algemene fysieke conditie en bewegingsvaardigheden, ontspanning stressreductie, op gang brengen van verwerkingaspecten, ontwikkelen van toekomstperspectief en het vinden van een nieuw evenwicht.

De revalidatie wordt vooral aangeboden aan patiënten met kanker met een gunstige prognose. Deze groep heeft veelal meerdere symptomen die een gevolg zijn van de kanker of de behandeling, zoals vermoeidheid, pijn, lymfoedeem, gewrichtscontracturen en algehele spierzwakte. Ook psychische klachten zoals angst, depressie en slaapproblemen komen frequent voor.

In Nederland is voor de patiënten met kanker met een gunstige prognose en minder complexe problematiek het Herstel & Balansprogramma ontwikkeld. Dit programma is het startpunt geweest voor een nieuw vakgebied binnen de revalidatiegeneeskunde: de oncologische revalidatie. De revalidatiebehandeling richt zich niet primair op de pijnproblematiek, maar veel meer op het algemene fysieke en mentale welbevinden. Als gevolg van vooruitgang in dit fysiek en mentaal functioneren zal ook de pijnbeleving kunnen afnemen.

Gezien het feit dat de primaire doelstelling van de oncologische revalidatie meer gericht is op het algemene fysiek en mentaal functioneren, is binnen effectonderzoeken van deze programma's pijn niet als primaire uitkomstmaat gebruikt. Daarnaast betreft het een vrij jong vakgebied, zodat op dit moment slechts een beperkt aantal effectonderzoeken is uitgevoerd. Voor patiënten met kanker met een minder gunstige prognose en complexe problematiek bestaat geen standaardprogramma, maar wordt een individuele behandelstrategie opgesteld.

#### Literatuur

In een gerandomiseerd klinisch onderzoek van Van Weert werd de effectiviteit van een multimodulair oncologisch revalidatieprogramma bestudeerd (Van Weert, 2005683). Het gehele 15 weken durende revalidatieprogramma bestond uit vier

componenten:

- individuele oefeningen (15 x 1,5 uur) voor algemene conditieverbetering en spierkrachtversterking
- sportactiviteiten (17 x 1 uur);
- psycho-educatie (9 x 2 uur) ter vermindering van negatieve emoties en ter verbetering
- van coping met de ziekte;
- informatieverstrekking (10 x 1 uur) met betrekking tot kanker en kankergerelateerde onderwerpen.

Groepsgewijze randomisatie vond plaats, waarbij de helft van de patiënten het gehele revalidatieprogramma volgde en de andere helft van de patiënten kon kiezen voor de voor hen relevante aangeboden modules. Effectevaluatie vond plaats met behulp van gezondheidgerelateerde 'kwaliteit van leven'-vragenlijsten (RAND-36 en Rotterdam Symptom Check List [RSCL]), oefencapaciteit (algemene conditie), spierkracht en patiënttevredenheid en -voorkeur (voor gehele programma of onderdelen) op T0 (vooraf), T1 (direct na revalidatieprogramma) en T2 (na drie maanden follow-up). In totaal werden 81 patiënten (13 mannen, 68 vrouwen, gemiddelde leeftijd: 52 jaar) geïncludeerd, waarvan er bij follow-up nog 63 beschikbaar waren. Follow-upresultaten werden beschreven voor de totale groep patiënten en de randomisatie betrof alleen de patiënttevredenheid en -voorkeur. Pijn als uitkomstvariabele werd alleen meegenomen in de RAND-36-score en vergeleken met een Nederlandse normatieve populatiescore en een referentiegroep patiënten met kanker. Direct na het revalidatieprogramma (T1 tot T0) werd een significante afname van de pijnscore waargenomen met een berekende effectgrootte van 0,41 (95%-BI: 0,07 tot 0,74). Deze effectgrootte werd als een relatief kleine verandering gewaarmerkt. Bij follow-up (drie maanden later) werd geen significant verschil (T2 tot T0) in pijnscore gevonden. Overigens werd er vooral een significante verbetering gevonden met betrekking tot gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven, conditie en spierkracht op T1 (direct na revalidatieprogramma) en in iets mindere mate ook bij follow-up. Over het algemeen gaven patiënten de voorkeur aan het gehele multimodulaire revalidatieprogramma vanwege de diversiteit van de ervaren problemen.

In een onderzoek van Robb werd eveneens de effectiviteit van een multimodulair pijnmanagement-revalidatieprogramma bestudeerd bij 13 patiënten met chronische (gemiddeld 39 maanden) kankergerelateerde pijnklachten [Robb 2006]. Het pijnmanagement-revalidatieprogramma bestond uit gemiddeld tien therapeutische sessies verdeeld over drie tot zes maanden. De therapeutische interventies omvatten psycho-educatie, relaxatietechnieken, oefeningen en het stellen van doelen. De uitkomstmaten werden beschreven in conditietests, gewrichtsmobiliteit, angst- en depressieschaal ('Hospital Anxiety and Depression Scale'), pijnkopingschaal ('Pain Coping Inventory'), korte pijnvragenlijst ('Brief Pain Status Questionnaire') en een pijn-VAS-schaal (VAS = visueel analoge schaal). Na het programma werden significante verbeteringen geconstateerd met betrekking tot de algemene conditie, angst en depressie, maar ook met betrekking tot pijn coping en de VAS. De effecten op langere termijn worden niet beschreven. Het betreft een niet-gecontroleerd onderzoek.

In 2004 is door Van der Peet in opdracht van het Integraal Kankercentrum Limburg (IKL) een effectevaluatie beschreven van het revalidatieprogramma Herstel & Balans 1997 tot 2002 [Van der Peet 2004]. Dit betreft een beschrijvend onderzoek van de resultaten van 658 deelnemers aan dit programma. Het programma (duur: drie maanden) bestaat uit twee onderdelen: twee keer per week twee uur fysieke training (individuele oefeningen, conditie, ontspanningsoefeningen en bewegingstherapie in water) en voorlichting/psycho-educatie (tien sessies). Effectmaten betroffen de kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30), vermoeidheid (Fact-fatigue) en kinesiofobie (TAMPA). Na afloop van het programma was naast significante vooruitgang op het gebied van fysiek, rol, emotioneel, cognitief, sociaal functioneren en de algemene kwaliteit van leven, een significante afname van vermoeidheidsklachten, slaapproblemen maar ook pijnklachten te zien. De aard van dit evaluatieve onderzoek heeft als beperking dat geen uitspraak kan worden gedaan over de vraag welke componenten van het programma verantwoordelijk zijn voor de verbeteringen.

## Conclusies

- Er zijn aanwijzingen dat een multimodulair/multidisciplinair revalidatieprogramma voor patiënten met pijn bij kanker naast een gunstig effect op de gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven ook een afname van de kankergerelateerde pijnklachten bewerkstelligt (niveau 3).

[C: Van Weert 2005, Robb 2006, Van der Peet 2004]

## Warmtetherapie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van warmtetherapie op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbeveling

- Over de toepassing van warmtetherapie voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker kan geen aanbeveling worden gedaan.

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Warmte kan een lokaal effect op pijn hebben ten gevolge van spierontspanning en verhoogde doorbloeding. Warmte kan worden toegepast bij oppervlakkige pijn met behulp van diverse soorten warmtepakkingen of door middel van warme baden.

Deze module is een evidence-based update van de module van de NVA-richtlijn van 2008. In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende [aanbeveling](#):

- De werkgroep is van mening dat warmtetherapie kan worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

#### Literatuur

##### Tot 2007

Er zijn geen onderzoeken gevonden waarin de effecten van het toepassen van warmte bij pijn bij patiënten met pijn bij kanker.

##### 2007-2016

Er is geen vergelijkende gerandomiseerde studie gevonden die het effect evalueerde van warmte op pijn bij patiënten met kanker.

#### Conclusies

- Over het effect van toepassing van warmtetherapie op pijn bij patiënten met kanker kan geen uitspraak worden gedaan op basis van de literatuur.

#### Overwegingen

##### 2008

In de praktijk blijken patiënten met pijn bij kanker baat te ondervinden van warmtetherapie.

## 2019

Gelet op het geheel ontbreken van studies m.b.t. het effect van warmtetherapie op pijn bij patiënten met kanker kan geen aanbeveling over warmtetherapie worden gedaan.

## Toepassen van koude

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van toepassing van koude op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbeveling

- De werkgroep is van mening dat toepassing van koude kan worden overwogen bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Koude kan worden toegepast bij pijn in combinatie met een ontsteking, gewrichtspijn, met name bij patiënten die aangeven dat koude een verlichting van de pijn geeft [Ernst 1994]. Koudepakkingen of het direct aanbrengen van ijs op de pijnlijke plaats worden daartoe gebruikt.

#### Literatuur

##### Tot 2007

Er zijn geen onderzoeken gevonden waarin de effecten van het toepassen van koude bij pijn bij patiënten met kanker zijn bestudeerd.

#### Conclusies

- Er kan geen uitspraak worden gedaan over de waarde van toepassen van koude bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

#### Overwegingen

In de praktijk blijken patiënten met pijn bij kanker baat te ondervinden van toepassen van koude.



## Massage

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van massage op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbeveling

- Pas klassieke massage (al dan niet met etherische oliën) of hand- of voetmassage alleen toe voor een kortdurend effect (direct na de interventie) op pijn bij patiënten met kanker (2D).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Massage kent een aantal vormen die bij pijn toepasbaar zijn. Massage kan al dan niet in combinatie met etherische oliën worden toegepast (aromatherapie). De vorm van massage, die bij pijn zeer vaak wordt toegepast, is klassieke massage. Klassieke massage wordt toegepast in het pijnlijke gebied. De meest effectieve handgrepen zijn strijkingen en druk op pijnlijke plaatsen totdat vermindering van pijn optreedt. Klassieke massage induceert een verminderde transmissie van pijnsignalen en heeft een lokaal effect ten gevolge van relaxatie en verbeterde doorbloeding.

Massage wordt meestal toegepast door een fysiotherapeut, maar soms ook door verpleegkundigen of naasten. Het kan worden gecombineerd met de dagelijkse verzorging.

Bij hand- of voetmassage wordt alleen de hand of de voet gemasseerd. Het doel ervan is niet om lokale pijnklachten te behandelen maar om algemene ontspanning te bereiken.

Massage i.v.m. lymfoedeem blijft hier buiten beschouwing.

Reflexologie is een uit China afkomstige geneeswijze die ervan uitgaat dat alle organen en lichaamsdelen in verbinding staan met de zgn. reflexzones (vooral op de voeten). Door massage van de reflexzones zou vermindering van pijn in de corresponderende delen van het lichaam optreden. Reflexologie blijft in deze richtlijn buiten beschouwing.

Deze module is een evidence-based update van de module van de NVA-richtlijn van 2008.

In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende [aanbeveling](#):

- Toepassing van klassieke massage kan worden overwogen om pijn bij patiënten met kanker te behandelen.

## Literatuur

### Beschrijving van de studies

Bij het literatuuronderzoek voor de richtlijn van 2019 zijn alle studies meegenomen die in in de richtlijn van 2008 zijn besproken. Daarom wordt de tekst van het literatuuronderzoek van de richtlijn van 2008 hier achterwege gelaten.

Er zijn drie recente gerandomiseerde studies gevonden die het effect evalueerden van massage op pijn bij patiënten met pijn en kanker. In de studie van Jane [2011] wordt bij 72 patiënten massage vergeleken met social attention. In de studie van Kutner [2008] wordt bij 380 patiënten massage vergeleken met simple touch sessions. In de studie van Toth [2013] wordt bij 42 patiënten massage vergeleken met no touch en usual care.

Daarnaast zijn er drie systematische reviews met gerandomiseerde studies gevonden. De review van Boyd [2016] heeft 12 gerandomiseerde studies geïncludeerd in de vergelijking massage versus geen massage. De review van Chen [2016] heeft 7 gerandomiseerde studies geïncludeerd in de vergelijking van massage met etherische oliën versus geen massage. De review van Lee

[2015] heeft 12 gerandomiseerde studies geïncludeerd (waarvan vier het effect van reflexologie onderzochten) in de vergelijking van massage versus geen massage.

## Kwaliteit van bewijs

Alle studies hebben een hoog risico op bias, omdat er bij geen enkele studie een adequate blindering op de patiënt en de zorgverlener is toegepast. Dit is een risico op bias omdat alle uitkomstmaten subjectief van aard zijn.

De systematische review van Boyd [2016] is van hoge methodologische kwaliteit. De twee andere systematische reviews hebben een onduidelijk risico op bias, omdat bepaalde methodologische aspecten zoals een protocol, dubbele screening en data-extractie, zoekstrategie, het zoeken van “grijze literatuur”, data synthese van de geïncludeerde artikelen en de conflicts of interests niet duidelijk worden beschreven in de artikelen.

## Massage versus géén massage

Alle geïncludeerde gerandomiseerde studies rapporteren de uitkomstmaat pijn op een heterogene manier of zonder mate van variabiliteit (bijv. m.b.v. een standaarddeviatie) waardoor een meta-analyse van de verschillende studies niet mogelijk is. In de studie van Jane [2011] wordt het verschil in pijn direct na de interventies (massages of social interventions op dag 2, 3 en 4) voor beide groepen beschreven:

- dag 2: Interventie: -2,2 (SD: 2,5) en controle: -0,2 (SD: 2,0). Het verschil tussen de groepen is significant ( $p < 0,01$ ).
- dag 3: Interventie: -1,6 (SD: 2,1) en controle: -0,2 (SD: 1,9),  $p < 0,01$ .
- dag 4: Interventie: -1,6 (SD: 2,5) en controle: -0,2 (SD: 2,1),  $p < 0,01$ .

In de studie van Kutner [2008] is het verschil in pijn direct voor en direct na de interventie statistisch significant beter in de interventie-groep (gemiddeld verschil: -0,90, 95%-CI: -1,19 tot -0,61). Het verschil in pijnscore tussen beide groepen enkele uren na de interventie is niet significant.

In de studie van Toth [2013] wordt pijn gerapporteerd als het verschil in VAS tussen baseline en follow-up na 1 week en 1 maand met behulp van een VAS. Dit is niet statistisch significant verschillend tussen beide groepen ( $p = 0,65$  resp.  $p = 0,14$ ).

In de systematische review van Boyd [2016] werd in de drie gerandomiseerde studies [Listing 2009, Soden 2004 en Toth 2013], waar massage werd vergeleken met geen behandeling, geen verschil in pijn gevonden tussen de interventie- en de controlegroep (SMD (Standardized Mean Difference): -0,203, 95%-CI: -0,992 tot 0,585,  $p = 0,613$ ). In de zes studies [Ahles 1999, Collinge 2013, Jane 2011, Post-White 2003, Weinrich 1990, Wilkie 2000], waarin massage werd vergeleken met attention, usual care of caring presence, werd geen verschil in pijnscore gevonden (SMD -0,545, 95%-CI: 1,231 tot 0,140,  $p = 0,119$ ) gevonden. Van de 16 opgenomen studies in de review van Boyd werd de kwaliteit beoordeeld als resp. hoog (1x), acceptabel (11x) en laag (4x).

In de systematische review van Chen [2016] waarin drie gerandomiseerde studies van massage met etherische oliën versus geen massage zijn geïncludeerd [Weinrich 1990, Wilkie 2000, Wilkinson 2007], is geen significant verschil in pijn (SMD: 0,01, 95%-CI: -0,23 tot 0,24) gevonden tussen de interventie- en controlegroep.

In de systematische review van Lee [2015] waarin negen gerandomiseerde [waaronder Jane 2011, Post-White 2003, Soden 2004, Toth 2013, Weinrich 1990, Wilkie 2000 en 3 studies m.b.t. reflexologie] en drie controlled clinical trials bij in totaal 559 patiënten zijn geïncludeerd, is een significant lagere pijnscore gevonden in de interventiegroep vergeleken met de controlegroep (SMD: -1,25, 95%-CI: -1,63 tot -0,87). Indien de analyse beperkt werd tot het effect van massage zonder etherische oliën [7 studies, N=375 patiënten, waaronder Jane 2011, Post-White 2003, Soden 2004, Toth 2013, Weinrich 1990, Wilkie 2000] bedroeg de SMD -1,11 (95%-CI: -1,50 tot -0,71);  $p < 0,00001$ ).

## Conclusies

- Er is conflicterend bewijs van matige tot zeer lage kwaliteit over het effect van massage vergeleken met géén massage op pijn bij patiënten met kanker.  
[Boyd 2016, Chen 2016, Jane 2011, Kutner 2008, Lee 2015, Toth 2013]

## Overwegingen

De resultaten van de meta-analyses [Boyd 2016, Chen 2016, Fellowes 2004 (besproken in de NVA-richtlijn van 2008), Lee 2015] en van recente gerandomiseerde studies [Jane 2011, Kutner 2008, Toth 2013] spreken elkaar deels tegen en zijn moeilijk te interpreteren.

T.a.v. de (uitkomsten van) de meta-analyses zijn er grote verschillen t.a.v.:

- de opgenomen studies: studies die in de ene meta-analyse expliciet zijn geëxcludeerd zijn in andere meta-analyses wel opgenomen;
- soort massage: massage met of zonder etherische oliën, hand- of voetmassage, reflexologie;
- de interventies: deze worden in zowel de experimentele groep als in de controlegroep voor dezelfde studies in de meta-analyses verschillend benoemd en ingedeeld;
- de SMDs: deze worden voor dezelfde studies verschillend weergegeven in de verschillende meta-analyses.

De meta-analyse van Lee [2015] spreekt van een ‘beneficial effect’ van massage op pijn, de meta-analyse van Boyd [2016] geeft een zwakke aanbeveling (gebaseerd op een niet-significante trend in de meta-analyses voor een effect van massage op de pijn) en de meta-analyse van Chen [2016] concludeert dat massage met etherische oliën niet effectief is.

In de onderstaande tabel zijn de studies samengevat, die in ten minste een van de meta-analyses zijn opgenomen en waarbij er sprake is van gerandomiseerde studies, waarbij klassieke massage (met of zonder etherische oliën) of hand- of voetmassage is vergeleken met een behandeling zonder massage of met een onbehandelde controle-arm, met pijn als primair of secundair eindpunt.

Tabel 1. Gerandomiseerde studies, waarbij klassieke massage, aromatherapie of hand- of voetmassage is vergeleken met een behandeling zonder massage of onbehandelde controle-arm, met pijn als primair of secundair eindpunt.

Studie	Jaar	Patiënten	N (evaluabel)	Vergelijking	Pijn primaire uitkomstmaat	Uitkomst
Ahles <sup>2</sup>	1999	Kanker, autologe SCT	34	Zweedse massage vs standard treatment (max. 9x in 3 wk)	-	NS halverwege de studieperiode en voor ontslag
Grealish <sup>1</sup>	2000	Kanker	87	Voetmassage vs geen voetmassage (crossover) (2x in 3 dg)	+(samen met misselijkheid)	Significante verbetering van pijn na massage
Jane <sup>2,3</sup>	2011	Botmetastases	72	Massage vs social attention (4x in 5 dg)	+(samen met stemming, spierontspanning en slaap)	Op alle dagen: significant sterkere afname van pijn na 20 minuten in massagegroep

Studie	Jaar	Patiënten	N (evaluabel)	Vergelijking	Pijn primaire uitkomstmaat	Uitkomst
Kutner <sup>2</sup>	2008	Gemetastaseerde kanker	348	Massage vs simple touch (6x in 2 wk)	+	Gemiddeld verschil pijnscore direct na massage - 0,90 (p<0,001), enkele dagen later NS
Kiewkhern <sup>2</sup>	2013	Colorectale kanker	66	Ligt Thai massage vs standard supportive care (3x in 1 wk)	-	Pijnscore na 1 week 1,2 vs 2,4 (p=0,001)
Listing <sup>2</sup>	2009	Breast cancer	86	Massage vs no treatment (2x/wk ged 5 wk)	-	Significant verschil in pijnscore op 5 en 11 weken
Post-White <sup>2,3</sup>	2003	Kanker, behandeld met chemotherapie	230	Massage vs healing touch vs caring presence (4 wk) met crossover van/ naar standard care (4 wk)	-	Significante daling van de pijnscore direct na interventie Geen significante verschillen in pijnscore tussen interventies Pijnscores na massage en healing touch significant lager dan bij standard care
Rosen <sup>2</sup>	2013	Kanker, plaatsing VIT	60	Massage vs structured attention, voor en na ingreep	+(samen met angst)	Pijn niet vermeld in abstract; volgens meta-analyse Boyd significante afname na massage

Studie	Jaar	Patiënten	N (evaluabel)	Vergelijking	Pijn primaire uitkomstmaat	Uitkomst
Soden <sup>2,3</sup>	2013	Kanker	42	Aromatherapie vs massage vs usual care (1x/wk in 4 wk)	+	Pijnscores na 4 weken: NS t.o.v. baseline Pijnscores direct na massage alleen significant afgenomen in week 2
Toth <sup>2,3</sup>	2013	Gemetastaseerde kanker	39	Massage vs no touch vs usual care (3x in 1 wk)	+(naast angst en alertheid)	Pijn na 1 wk en 1 mnd: NS
Weinrich <sup>1,2,3,4</sup>	1990	Kanker	28	Zweedse massage vs attention (eenmalig)	+	Mannen: significante afname pijn direct na massage. Vrouwen: geen significante afname direct na massage Geen verschillen 1 en 2 uur na massage
Wilkie <sup>2,3,4</sup>	2000	Kanker	28	Massage vs usual care (2x/wk in 2 wk)	+	Significante afname pijn na 1 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> massage, niet na 2 <sup>e</sup> en 4 <sup>e</sup> massage
Wilkinson <sup>4</sup>	2007	Kanker	221	Aromatherapie vs usual care (1x/wk ged 3 wk)	-	Pijn na 6 wk en na 10 wk: NS

Aromatherapie=Massage met etherische oliën

Kanker= Patiënten met diverse soorten kanker

NS=Geen significant verschil tussen experimentele en controlegroep

SCT=Stamceltransplantatie

VIT=Volledig Implanteerbaar toedieningssysteem

<sup>1</sup> Opgenomen in Fellowes [2004]

<sup>2</sup> Opgenomen in Boyd [2016]

<sup>3</sup> Opgenomen in Lee [2015]

<sup>4</sup> Opgenomen in Chen [2016]

Geen van de studies was geblindeerd. T.a.v. deze studies zijn er grote verschillen in kwaliteit, aantal geïncludeerde patiënten, soort massage (massage met of zonder etherische oliën, hand- of voetmassage), de interventie in de controle-arm, de duur van de interventie en het moment van de evaluatie.

In de meta-analyse van Boyd [2016] werd de kwaliteit van de studie van Jane [2011] als hoog beoordeeld, die van Collinge [2013], Khiewkhm [2013], Listing [2009], Post-White [2003], Rosen [2013], Soden [2004], Toth [2013] en Weinrich [1990] als acceptabel en die van Ahles [1999], Kutner [2008] en Wilkie [2000] als laag.

Hoewel het niet voor alle studies geldt, lijkt de trend te zijn dat er een kortdurend effect is van klassieke massage of hand- of voetmassage op pijn direct na de interventie. Het effect op de lange termijn is inconsistent. De werkgroep is derhalve van mening dat massage (klassieke massage of voet- of handmassage) alleen moet worden toegepast als (uitsluitend) een direct en kortdurend effect gewenst en zinvol wordt geacht. De aanbeveling van de richtlijn van 2008 wordt derhalve genuanceerd. Over het type massage kan geen uitspraak worden gedaan.

## Manuele lymfedrainage

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van manuele lymfedrainage op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbeveling

- Pijnbestrijding met behulp van manuele lymfedrainage kan worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker, waarbij de pijnbestrijding als neveneffect van het effect van de behandeling (oedeemvermindering) moet worden opgevat.

### Literatuurbespreking

In de RCT van beperkte kwaliteit [Williams 2002] werden 31 vrouwen met borstkanker in een cross-over-design toegewezen aan manuele lymfedrainage (combinatie van huidverzorging, ondersteuning drukmassage en oefeningen) of simpele lymfedrainage (vereenvoudigde zelfhulpversie). Zwelling was een primaire maat, en de categorische vijf-punts schaal voor pijn werd afgenomen. Voor pijn werden de proporties patiënten geanalyseerd die verbetering vertoonden. Gevonden werd dat de kans op vooruitgang significant hoger was bij de manuele lymfedrainagebehandeling dan bij de simpele lymfedrainagebehandeling (OR 9,0,  $p=0,01$ ). Onduidelijk is hoe groot de pijnvermindering is en daarmee het verschil tussen de groepen.

In een onderzoek door Johansson [1999] werden 38 patiënten met lymfoedeem van de arm, na medische interventie vanwege borstkanker ontstaan, behandeld met een compressieverband of met een compressieverband en manuele lymfedrainage. Naast beoordeling van de volumeverandering werd verandering in het gevoel van spanning, zwaarte en pijn vastgelegd met de VAS. In beide groepen trad vermindering op van het volume en het gevoel van spanning en zwaarte. Alleen in de groep patiënten die werd behandeld met een compressieverband en manuele lymfedrainage, trad vermindering op van pijn. In een onderzoek door Mondry [2004] werden de effecten op langere termijn van oedeemtherapie gemeten. Bij twintig patiënten met lymfoedeem van de arm na medische interventie bij borstkanker werd tot een jaar na het einde van de therapie gemeten. De metingen richtten zich op het volume van de arm, pijn door middel van de VAS en kwaliteit van leven. De metingen werden verricht voor de therapie, tijdens en aan het einde van de therapie, drie maanden, een halfjaar en een jaar na het stoppen van de therapie. De therapie was gericht op huidzorg, manuele lymfedrainage, compressiebandage en oefentherapie gedurende twee tot vier weken vijfmaal per week. Tijdens de behandelfase is de therapie gericht op oedeemafname, waarna zonder therapie consolidatie wordt nagestreefd. Na een jaar was de verdere daling voor pijn nog licht aanwezig. In dit onderzoek blijkt volumereductie duidelijk gecorreleerd te zijn aan reductie van pijn. Het onderzoek van Williams maakt gebruik van een cross-over-design, echter met voldoende tijd tussen de interventies. Het primaire doel van de manuele lymfedrainage is oedeemvermindering; pijnvermindering wordt als secundair beschouwd. In het beoordeelde onderzoek was de effectieve behandeling meer omvattend dan alleen manuele lymfedrainage. Johansson maakt gebruik van een vergelijkend onderzoek, maar beperkt zich tot kortetermijneffecten.

Mondry bekijkt de langetermijneffecten van manuele lymfedrainage gecombineerd met andere therapievormen zonder vergelijkend onderzoek.

### Conclusies

- Het is aannemelijk dat manuele lymfedrainage pijn kan verminderen bij patiënten met borstkanker.  
[B: Williams 2002, Johansson 1999]  
[C: Mondry 2004]

## Overwegingen

Lymfoedeem komt ook frequent voor bij gynaecologische en/of urologische tumoren, zowel distaal in het been, als proximaal in de liezen. De kans is verhoogd na gecombineerde behandelingen met chirurgie gevolgd door radiotherapie. Ook bij patiënten met sarcomen in het kleine bekken of in extremiteiten kan zich postoperatief lymfoedeem ontwikkelen, zeker indien ook radiotherapie onderdeel van de behandeling was. De werkgroep is van mening dat lymfoedeemtherapie in deze gevallen afname van zwelling en daardoor ook pijn kan bewerkstelligen. Lymfoedeemtherapie kan hierbij meer modaliteiten omvatten dan alleen manuele lymfedrainage. Behandeling van lymfoedeem wordt toegepast door fysiotherapeuten en huidtherapeuten. Voor verdere informatie over behandeling van lymfoedeem wordt verwezen naar de CBO-richtlijn over dit onderwerp [Richtlijn Lymfoedeem 2002].



## Hydrotherapie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van hydrotherapie op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbeveling

- De werkgroep is van mening dat hydrotherapie kan worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

### Literatuurbespreking

Er zijn geen specifieke onderzoeken betreffende hydrotherapie gerelateerd aan pijn bij patiënten met kanker.

### Conclusies

- Er kan geen uitspraak worden gedaan over de waarde van hydrotherapie bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

### Overwegingen

Het effect van hydrotherapie is met name onderzocht bij ouderen en patiënten met reumatoïde artritis. Een systematische review [Geytenbeek 2002] geeft aan dat er een gemiddelde tot hoge mate van bewijs bestaat voor het effect van hydrotherapie op pijn; daarnaast heeft hydrotherapie effect op de beweeglijkheid van de gewrichten, kracht en balans.

## Oefentherapie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van oefentherapie op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbeveling

- Oefentherapie wordt niet aanbevolen ter behandeling van pijn bij patiënten met kanker (2C).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Oefentherapie is het tweewegbrengen van spiercontracties en bewegingen van het lichaam, om zo het functioneren van een persoon te verbeteren zodat deze de activiteiten van het dagelijkse leven kan (blijven) uitvoeren. Oefentherapie bestaat uit gerichte mobiliserende, stabiliserende, spierversterkende oefeningen en oefeningen en advies gericht op houdingscorrectie en het verbeteren van bewegingsgewoonten. Oefentherapie kan onder andere tot doel hebben om pijn te verlichten en wordt gegeven door oefentherapeuten Cesar en Mensendieck en door fysiotherapeuten.

Deze module is een evidence-based update van de module van de NVA-richtlijn van 2008. In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende [aanbeveling](#):

- De werkgroep is van mening dat toepassen van oefentherapie kan worden overwogen bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

## Literatuur

### Beschrijving van de studies

#### Tot 2007

Er zijn geen studies gevonden die het effect van oefentherapie bij pijn bij patiënten met kanker onderzocht hebben. Wel werden in een onderzoek van matige kwaliteit beperkte aanwijzingen gevonden dat eenvoudige zelfhulp rekoefeningen een pijnmedicatie sparend effect hebben bij patiënten die geopereerd zijn als gevolg van schildklierkanker [Takamura 2005].

#### 2007-2016

Er zijn zes gerandomiseerde studies gevonden die het effect evalueerden van oefentherapie op pijn bij patiënten met kanker.

In de studies van Cheville [2013] en Cornie [2013] worden bij 66 resp. 20 patiënten met stadium IV long- of colorectaal carcinoom resp. ossaal gemetastaseerd prostaatacarcinoom oefentherapie (gedurende 8 weken bij Cornie en 12 weken bij Cornie) vergeleken met een controlegroep die géén behandeling kregen.

In de studie van Henke [2014] wordt bij 44 patiënten oefentherapie met conventionele fysiotherapie vergeleken. In de studie van Jensen [2014] wordt bij 26 patiënten oefentherapie met 'aerobic exercise training' vergeleken. In de studie van Litterini [2013] wordt oefentherapie met cardiovasculaire training vergeleken. In de studie van Rief [2014] wordt oefentherapie met fysiotherapie vergeleken.

### Kwaliteit van bewijs

Alle studies hebben een hoog of onduidelijk risico op bias. De studies van Cheville [2013], Cornie [2013] en Litterini

[2013] hebben een hoog risico op bias omdat zowel de patiënten als de zorgverleners niet geblindeerd waren voor de groepering van de patiënten. De studie van Henke [2014], Jensen [2014] en Rief [2014] hebben een onzeker risico op bias, omdat methodologische details met betrekking tot randomisatie, allocation concealment, blinding, het analyseren van missende waarden (incomplete outcome reporting) of het selectief rapporteren van uitkomstmaten (selective outcome reporting) niet duidelijk staan beschreven in de desbetreffende artikelen.

## Oefentherapie versus usual care

In de studies van Cheville [2013] en Cormie [2013] wordt het effect op pijn bij oefentherapie vergeleken met usual care. Beide studies rapporteren de uitkomstmaat pijn echter op een verschillende manier waardoor een meta-analyse niet mogelijk is.

In de studie van Cheville [2013] bedraagt het verschil in pijnscore (op een schaal van 0 tot 10) tussen baseline en de follow-up (8 weken) voor oefentherapie  $-0,62$  (SD: 2,59) en voor controle  $-0,50$  (SD: 2,01). Dit is statistisch niet significant verschillend tussen beiden groepen ( $p=0,87$ ).

In de studie van Cormie [2013] is géén statistisch significant ( $p=0,26$ ) verschil in de score van de FACT-Bone Pain vragenlijst tussen de oefentherapie-arm (50,7, SD: 4,5) en de controle-arm (52,3, SD: 5,5) gevonden (2). Bij de studie van Cormie [2013] is ook géén statistisch significant ( $p=0,6$ ) in de VAS voor pijn tussen de oefentherapie-arm (0,9, SD: 1,2) en controle-arm (0,8, SD: 1,6) gevonden.

## Oefentherapie versus conventionele fysiotherapie of aerobic oefengroep

In de studies van Henke [2014], Jensen [2014], Litterini [2013] en Rief [2014] wordt het effect op pijn bij oefentherapie vergeleken met conventionele fysiotherapie, cardiovasculaire training of aerobic oefengroep. De studies rapporteren de uitkomstmaat pijn op een heterogene manier waardoor een meta-analyse van de vier studies niet mogelijk is.

In de studies van Henke [2014] en Jensen [2014] wordt pijn met de EORTC QLQ C-30 gemeten. De resultaten van deze studies zijn in een meta-analyse gecombineerd, wat resulteert in een gemiddeld verschil van  $-13,53$  (95%-CI:  $-30,7$  tot  $3,6$ ). Dit is statistisch niet significant.

De studies van Litterini [2013] en Rief [2014] hebben pijn met behulp van een VAS 100-mm schaal gerapporteerd. De resultaten van deze studies zijn in een meta-analyse gecombineerd, wat resulteert in een gemiddeld verschil van  $0,87$  (95%-CI:  $-7,82$  tot  $9,57$ ). Dit is statistisch niet significant.

## Conclusies

- Er is bewijs van lage kwaliteit dat er geen verschil is in pijn tussen oefentherapie vergeleken met usual care bij patiënten met pijn en kanker (laag GRADE).  
[Cheville 2013, Cormie 2013]
- Er is bewijs van lage tot zeer lage kwaliteit dat er geen verschil is in pijn tussen oefentherapie vergeleken met fysiotherapie, cardiovasculaire training of aerobic oefengroep bij patiënten met pijn en kanker (laag GRADE).  
[Henke 2014, Jensen 2014, Litterini 2013, Rief 2014]

## Overwegingen

### 2008

Hoewel wetenschappelijk bewijs ontbreekt, is de werkgroep van mening dat oefentherapie bij kan dragen aan herstel (waaronder pijnvermindering) na operatie of bestraling. Tevens kan oefentherapie bijdragen aan de het in stand houden en verbeteren van fysiek functioneren en algehele belastbaarheid van de patiënt, en bijdragen aan het fysiek welbevinden van de patiënt. Bij oefenen bij incidentiepijn is het te overwegen vooraf de pijnmedicatie aan te passen. Over de aard van de toe te passen oefentherapie kan geen uitspraak worden gedaan.

### 2019

Gelet op de negatieve bevindingen van alle studies is er geen reden om oefentherapie aan te bevelen ter behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

## Ontspanningsoefeningen en geleide verbeelding

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

#### Uitgangsvraag

Wat is het effect van ontspanningsoefeningen en geleide verbeelding op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

#### Aanbeveling

- Overweeg ontspanningsoefeningen, al dan niet in combinatie met geleide verbeelding, als aanvulling op andere behandelingen van pijn bij patiënten met kanker (2C).

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Ontspanningsoefeningen worden toegepast indien er sprake is van pijnklachten in relatie met een continu verhoogde spierspanning en/of geestelijke gespannenheid.

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 (geleide verbeelding) en meditatie. Er zijn bandjes/cd's met ontspanningsoefeningen verkrijgbaar.

Deze module is een evidence-based update van de module van de NVA-richtlijn van 2008.

In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende [aanbeveling](#):

- Relaxatie al dan niet in combinatie met geleide verbeelding kan worden overwogen als aanvulling op andere behandelingen van pijn bij patiënten met kanker.

#### Literatuur 2007-2018

##### Beschrijving van de studies

###### Tot 2007

Een meta-analyse uit 1997 [Wallace 1997] analyseerde het effect van diverse relaxatie- en geleide-verbeeldingstechnieken op pijn bij patiënten met kanker. Van de 8 studies hadden er 2 geen controle-groep. Van de zes vergelijkende studies geven er drie een vermindering van pijn te zien als gevolg van relaxatie (al dan niet in combinatie met geleide verbeelding); de overige studies vonden geen effect. De auteurs concludeerden dat de kwaliteit van de studies sterk te wensen overlaat en dat er slechts geringe aanwijzingen zijn voor de effectiviteit van relaxatie-technieken voor pijn bij patiënten met kanker.

In een andere meta-analyse werden alleen RCT's met een redelijk of goed design geïncludeerd [Newell 2002]. Van de 7 studies die pijn als uitkomstmaat hadden, werden 4 studies met relaxatie-technieken besproken die nog niet elders waren geanalyseerd. Het ging hierbij om kleine groepen. In 3 studies was er een effect van de interventie op de pijn. In 1 studie was de controle-groep beter af bij toepassing van relaxatie-oefeningen rond een operatie. De auteurs van de meta-analyse konden door de kwaliteit van de

studies alleen voorzichtige conclusies trekken. Zij vonden dat van alle onderzochte interventies relaxatie en geleide verbeelding het meeste effect op de onderzochte uitkomstmaten (inclusief pijn) leken te hebben.

Een latere meta-analyse analyseerde studies waarin ook relaxatie en geleide verbeelding werden toegepast [Devine 2003]. Twee studies over geleide verbeelding werden hier voor het eerst besproken. Beiden lieten een effect zien van ongeveer 0,3 SD afname van pijnintensiteit. In een andere studie uit deze meta-analyse trad een toename van pijn op na beenmergtransplantatie, maar minder in de interventie- dan in de controlegroep. De auteurs concludeerden ook hier dat interventies gebaseerd op ontspanning effectief waren om pijn te verminderen op korte termijn, maar dat de methodologische kwaliteit van de studies matig was.

In de meta-analyse van Tatrow [Tatrow 2006] werd nog één latere studie genoemd die ontspanningstechnieken gebruikte bij patiënten met borstkanker [Bordelau 2003]. Deze studie liet geen effect van ontspanning op de intensiteit van de pijn zien.

Luebbert verrichtte een meta-analyse naar ontspanningsoefeningen, al dan niet in combinatie met geleide verbeelding [Luebbert 2001]. Er werd alleen gekeken naar behandeling-gerelateerde symptomen. Zij vonden een positief, doch klein, effect op pijn door deze interventies met variabele intensiteit. In deze publicatie vond geen kwalitatieve beoordeling van de 15 opgenomen studies plaats.

Naast deze meta-analyses werden nog enkele studies gevonden. Kwekkeboom analyseerde voorspellers voor succes van geleide verbeelding bij 67 patiënten met diverse tumoren en een pijnscore van tenminste 3 [Kwekkeboom 2003]. Een afname van de pijnscore met meer dan 2 punten direct na de interventie trad op bij 90% van de proefpersonen. Bij 10 % van de patiënten trad geen pijnreductie op. Er was geen controlegroep.

Haase vergeleek geleide verbeelding met ontspanning en geen interventie bij colorectale chirurgie. Er werden geen verschillen in pijnscores en opioïdconsumptie tussen de drie groepen gevonden [Haase 2005].

Een studie waarin 4 groepen (afleiding, stemmingsbeïnvloeding, relaxatie, controle) werden vergeleken toonde wel een kortetermijn, maar geen lange-termijn effect van de verschillende interventies op pijn (na 8-9 wk). In deze studie was slechts ongeveer 10% van de mogelijk te includeren patiënten geïncludeerd [Anderson 2006].

#### 2007-2016

Er is een gerandomiseerde studie gevonden die het effect evalueerde van ontspanningsoefeningen op pijn bij patiënten met pijn en kanker. In de studie van Kwekkeboom [2012] worden bij 86 patiënten met diverse vormen van kanker ontspanningsoefeningen met behulp van een MP3-speler gedurende 2 weken vergeleken met geen ontspanningsoefeningen (wachtljst-conditie).

In de systematische review van Kwekkeboom [2010] zijn in totaal 6 studies bij patiënten met kanker geïncludeerd in de vergelijking ontspanningsoefeningen versus controle-arm en vier studies in de vergelijking geleide verbeelding versus controle-arm.

### **Kwaliteit van bewijs**

In de studie van Kwekkeboom [2012] waren de patiënten en de researchverpleegkundige niet geblindeerd voor de interventie wat een hoog risico op bias is.

De systematische review van Kwekkeboom [2010] heeft niet duidelijk het protocol van de review beschreven, onafhankelijke selectie en data-extractie met twee reviewers, geen grijze literatuur gezocht, géén synthese van de gevonden evidence, en heeft géén assessment op publicatie bias gedaan wat een risico op bias is.

### **Ontspanningsoefeningen versus geen ontspanningsoefeningen**

In de studie van Kwekkeboom [2012] had de groep die behandeld werd met ontspanningsoefeningen een gemiddelde score (op een schaal van 0 tot 10) van 1,65 (SD: 1,61) en de controlegroep een gemiddelde score van 2,23 (SD: 1,96) ( $p < 0,01$ ).

In de review van Kwekkeboom [2010] werden 6 gerandomiseerde studies geïdentificeerd, waarbij ontspanningsoefeningen werden vergeleken met geen ontspanningsoefeningen. In drie van de vier studies waarbij pijn werd gemeten, was er een significant verschil ten voordele van de ontspanningsoefeningen-groep. Van de vier gerandomiseerde studies waarbij geleide verbeelding werd vergeleken met geen geleide verbeelding werd bij drie studies een significant verschil in pijn gevonden ten voordele van de geleide verbeelding-groep. Bij twee van de drie studies was er alleen een kortdurend effect (direct na de interventie), bij de derde studies werd een langduriger effect gemeten.

## Conclusies

### 2008

- Het is aannemelijk dat ontspanningsoefeningen (relaxatie al dan niet in combinatie met geleide verbeelding) kunnen leiden tot vermindering van pijn bij patiënten met kanker. Het effect ervan is beperkt en is niet in alle studies aantoonbaar.  
[B: Anderson 2006, Bordelau 2003, Devine 2003, Newell 2002, Wallace 1997]  
[C: Kwekkeboom 2003, Luebbert 2001]

### 2019

- Er is bewijs van lage kwaliteit dat ontspanningsoefeningen leiden tot minder pijn in vergelijking met géén ontspanningsoefeningen bij patiënten bij kanker (laag GRADE).  
[Kwekkeboom 2012]
- In een systematische review van studies bij patiënten met kanker en pijn werd bij 3/4 studies over ontspanningsoefeningen een verbetering van pijn gezien en bij 3/4 studies over geleide verbeelding  
[Kwekkeboom 2010]

## Overwegingen

### 2008

Met betrekking tot de relaxatie (al dan niet in combinatie met geleide verbeelding) geldt dat deze interventie een rol kan spelen als aanvulling op andere behandelingen, zeker als er sprake is van angst en spanning

### 2019

Het literatuuronderzoek 2008-2017 geeft geen aanleiding om de aanbeveling t.a.v. ontspanningsoefeningen en geleide verbeelding aan te passen.

# Cognitieve gedragstherapie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

## Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van cognitieve gedragstherapie op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbeveling

- De toepassing van cognitieve gedragstherapie voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker wordt niet aanbevolen (2D).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

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, waaronder het verlichten van pijn.

Uitvoeringswijze: Cognitieve gedragstherapie is 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 ontspanningsoefeningen, 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.

Deze module is een evidence-based update van de module van de NVA-richtlijn van 2008.

In 2008 kwam de werkgroep niet tot een specifieke conclusie en aanbeveling over cognitieve gedragstherapie.

### Literatuur

#### Beschrijving van de studies

##### Tot 2007

Hoewel een review is gepubliceerd over cognitieve gedragstherapie bij patiënten met borstkanker [Tatrow 2006] is deze hier niet opgenomen omdat bij de studies waarin pijn een uitkomstmaat was de cognitieve gedragstherapie in alle gevallen gecombineerd werd met relaxatie of geleide verbeelding.

##### 2007-2016

Er zijn twee systematische reviews gevonden.

In de systematische review van Kwekkeboom [2010] zijn in totaal 21 studies bij diverse vormen van kanker geïncludeerd in de vergelijking cognitieve gedragstherapie versus een onbehandelde controle-arm. In 11 van deze studies werd het effect van cognitieve gedragstherapie op pijn (al dan niet gecombineerd met het effect op vermoeidheid en/of slaapproblemen) onderzocht. In de systematische review van Mustafa et al [2013] zijn 10 studies bij in totaal 1378 patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom geïncludeerd in de vergelijking cognitieve gedragstherapie versus een onbehandelde controle-arm. In drie van deze studies (bij in totaal 279 patiënten) werd het effect onderzocht van cognitieve gedragstherapie op pijn.

#### Kwaliteit van bewijs

De systematische review van Kwekkeboom [2010] heeft niet duidelijk het protocol van de review beschreven, onafhankelijke selectie en data-extractie met twee reviewers, geen grijze literatuur gezocht, géén synthese van de gevonden evidence, en heeft géén



assessment op publicatie bias gedaan, wat een risico op bias is. De systematische review van Mustafa [2013] heeft een laag risico op bias.

## **Cognitieve gedragstherapie versus onbehandelde controle-arm**

In de systematische review van Kwekkeboom [2010] zijn vier studies gevonden die een significant verschil in pijnscore tussen de interventie- en controlegroep hebben gevonden en zeven studies zonder significant verschil.

In de systematische review van Mustafa [2013] werd een statistisch significant verschil gevonden in het pijnniveau na 1 jaar follow-up bij één van de drie studies. In deze review werd een meta-analyse verricht van deze drie studies, waarbij een significant verschil werd gevonden ten voordele van de interventiegroep (gemiddeld verschil: -0,58 (op een schaal van 0-10), 95%-CI: -0,98 tot -0,18).

## **Conclusies**

- Er is conflicterend bewijs gevonden betreft het effect van cognitieve gedragstherapie versus géén cognitieve gedragstherapie op het effect van pijn bij patiënten met kanker.  
[Kwekkeboom 2010, Mustafa 2013]

## **Overwegingen**

In de NVA-richtlijn van 2008 is geen aanbeveling gedaan over cognitieve gedragstherapie. Gelet op de tegenstrijdige bevindingen van de verschillende studies en het weliswaar statistisch significante, maar niet klinisch relevante verschil in pijnscore in de meta-analyse van Mustafa is de werkgroep van mening dat er onvoldoende reden is om cognitieve gedragstherapie aan te bevelen voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

## Hypnotherapie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van hypnotherapie op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbeveling

- Hypnotherapie wordt niet aanbevolen ter behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

### Literatuurbespreking

In een meta-analyse naar het effect van hypnotherapie op symptomen bij patiënten met kanker in de palliatieve fase werden 27 onderzoeken opgenomen [Rajasekeran 2005]. In 18 onderzoeken (één retrospectief observationeel onderzoek en 17 casusseries) was er vermindering van pijn na hypnotherapie. De auteurs concludeerden dat de matige kwaliteit van de artikelen een duidelijke aanbeveling verhinderde. Eén onderzoek in de meta-analyse van Devine [Ali 1990] had als onderwerp hypnose. Volgens dit onderzoek had hypnose een positief effect op pijn, gemeten via de McGill Pain Questionnaire (MPQ).

Ook in de meta-analyse van Tatrow [2006] komt één onderzoek voor dat een gering (0,04 SD) behandel­effect van hypnose vindt op pijn [Spiegel 1997].

### Conclusies

- Er zijn aanwijzingen dat hypnotherapie kan leiden tot een vermindering van pijn bij patiënten met kanker. [C: Ali 1990, Rajasekaran 2005, Spiegel 1997]

### Overwegingen

De werkgroep acht de bewijsvoering voor de waarde van hypnotherapie onvoldoende om deze interventie aan te bevelen.

# TENS

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

## Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van TENS op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbeveling

- De toepassing van TENS ter behandeling van pijn bij patiënten met kanker wordt niet aanbevolen (2D).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

TENS (Transcutaneous electrical nerve stimulation) is een vorm van elektrotherapie. Bij TENS worden pijn-inhiberende zenuwbanen gestimuleerd.

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.

Deze module is een evidence-based update van de module van de NVA-richtlijn van 2008.

In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende [aanbeveling](#):

- De werkgroep is van mening dat TENS overwogen kan worden bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

## Literatuur

### Beschrijving van de studies

#### Tot 2007

In de RCT van Hamza [Hamza 1999] werden 100 vrouwen die een hysterectomie of myomectomie ondergingen at random toebedeeld aan sham-TENS, laag frequente TENS (2 Hz), hoog frequente TENS (100 Hz) of mixed TENS (2/100 Hz) in gelijke groepen van 25 patiënten. Ten opzicht van de sham groep werden significante verschillen gevonden in het voordeel van de overige 3 interventiegroepen op alle meettijdstippen voor PCA gebruik in de 1e 24 uur, PCA dosering 1e 24 uur, PCA morfine dosering totale periode en duur PCA behandeling. De mix-TENS groep scoorde beter ten opzichte van de laag- en hoogfrequente groep voor de totale PCA dosering 1e 24 uur en totale PCA morfine dosering 1e 24 uur. Geen significante verschillen tussen de groepen werden gevonden voor de VAS-pijn op 24 en 48 uur.

In een evaluatief onderzoek van matige kwaliteit [van der Weide 2003] bij 54 patiënten met het Post Mastectomie Pijn Syndroom (PMPS) werd na behandeling met TENS een goed resultaat gevonden voor 18 patiënten, een matig resultaat voor 23 patiënten en een slecht resultaat bij 13 patiënten.

#### 2007-2016

Er is één gerandomiseerde studie van na 2007 gevonden die het effect evalueerde van TENS op pijn bij patiënten met kanker. In de studie van Bennett [2010] werd in een cross-over design bij 24 patiënten met kanker en botpijn TENS vergeleken met placebo TENS.

In de systematische review van Hurlow [2012] worden drie gerandomiseerde studies [Bennett 2010, Gadsby 1997, Robb 2007] besproken bij in totaal 88 patiënten, waarbij TENS met placebo wordt vergeleken.

## Kwaliteit van bewijs

In de studie van Bennett [2010] is de allocation concealment, blinding en incomplete outcome data niet duidelijk beschreven wat een risico op bias is.

De systematische review van Hurlow [2012] heeft géén meta-analyse uitgevoerd en beschrijft enkel een narratieve synthese van de geïncludeerde studies.

## TENS versus placebo

In de studie van Bennett [2010] is er géén statistisch significant verschil in pijn gevonden tussen de interventie-arm en controle-arm. De pijnscore in rust 1 uur na TENS was 2,11 (SD: 2,42) en 1,79 (SD: 2,18) na placebo (gemiddeld verschil: 0,32, 95%-CI: -1,52 tot 2,16). De pijnscore in rust daalde sterker na placebo TENS (-2,16) dan na TENS (-0,84). De pijnscore bij beweging 1 uur na TENS was 2,84 (SD: 2,17) en 3,05 (SD: 2,46) na placebo TENS (gemiddeld verschil: -0,21, 95%-CI: -2,07 tot 1,65). De pijnscore na beweging daalde bij TENS iets meer dan bij placebo TENS (-2,32 versus -2,0).

De andere twee studies betroffen twee gerandomiseerde studie bij resp. 49 patiënten met chronische pijn na behandeling i.v.m. borstkanker [Robb 2007] en 15 patiënten met een terminaal stadium van kanker en pijn en misselijkheid. In beide studies was er geen verschil in pijnscores tussen TENS en placebo TENS.

## Conclusies

- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat er geen verschil is in pijn tussen TENS vergeleken met placebo TENS bij patiënten met pijn en kanker.  
[Bennett 2010, Gadsby 1997, Hurlow 2012, Robb 2007]

## Overwegingen

### 2008

In de praktijk blijken patiënten met pijn bij kanker baat te ondervinden van TENS.

### 2019

Gelet op de bevindingen van bovengenoemde studies is er geen indicatie voor TENS voor behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

## Medicamenteuze behandeling

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Inleiding

Medicamenteuze behandeling is een belangrijk onderdeel van de symptomatische behandeling van pijn, al dan niet in combinatie met niet-medicamenteuze behandeling en/of invasieve behandeling.

Met betrekking tot de medicamenteuze behandeling wordt in deze module aandacht besteed aan [Algemene aanbevelingen](#) ten aanzien van medicamenteuze behandeling van pijn, [Paracetamol](#), [NSAID's](#), [Zwakwerkende opioïden](#) en [sterkwerkende opioïden](#) (zie [Sterkwerkende opioïden bij nociceptieve pijn](#)), [Doorbraakpijn](#), [Toediening van opioïden, dosering en dosistitratie](#), [Lokale toediening van opioïden](#), [Behandeling van bijwerkingen van opioïden](#) en [Opioïdgeïnduceerde hyperalgesie](#), [Adjuvante analgetica](#), [Geneesmiddeleninteracties met opioïden](#) en [Neuraxiale toediening van opioïden](#).

## Algemene aanbevelingen

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

#### Uitgangsvraag

Wat is de invloed van:

- comorbiditeit en andere risicofactoren,
- de toedieningsweg
- de wijze waarop de onderhoudsmedicatie wordt gegeven en aangepast, en
- het gebruik van zo nodig medicatie

op het effect van de medicamenteuze behandeling van pijn bij patiënten met kanker?

Methode: consensus-based

### Aanbevelingen

- Weeg comorbiditeit en andere risicofactoren zorgvuldig af alvorens u medicatie voorschrijft.
- Met betrekking tot de toedieningsweg
  - Schrijf primair middelen voor die oraal of transdermaal toegediend kunnen worden.
    - Kies bij orale toediening van opioïden als onderhoudsbehandeling voor een preparaat met vertraagde afgifte.
  - Kies voor de subcutane toedieningsweg als de orale of transdermale toedieningsweg niet mogelijk of niet gewenst is of als de pijn met orale of transdermale toediening niet voldoende (snel) onder controle komt.
  - Kies voor de intraveneuze toedieningsweg als de subcutane route gecontra-indiceerd is (perifeer oedeem, stollingsproblematiek, slechte perifere circulatie) of een snel effect wordt nagestreefd.
  - Kies voor neuraxiale (intrathecale of epidurale) toediening indien orale, transdermale of parenterale behandeling met opioïden leidt tot een onvoldoende pijnstillend effect en/of gepaard gaat met ernstige bijwerkingen.
- Schrijf onderhoudsmedicatie voor volgens een vast schema, waarbij het dosisinterval afhangt van de werkingsduur van het middel. Instrueer de patiënt om deze medicatie in te nemen, onafhankelijk van de pijn van dat moment.
- Hanteer een stapsgewijze benadering waarbij er bij onvoldoende effect bij optimale dosering wordt overgegaan naar de volgende stap.

Hanteer bij nociceptieve pijn het volgende schema:

  - stap 1: Paracetamol +/- NSAID.
  - stap 2 (afwijkend van de WHO-ladder!): sterkwerkend opioïd +/- NSAID +/- paracetamol.
- Hoog bij onvoldoende effect van opioïden de dosering op met 50% (verminder niet het dosisinterval).
- Pas opioïdrotatie toe als er sprake is van onvoldoende effect (ondanks adequate ophoging) en/of onacceptabele bijwerkingen van een opioïd.
- Schrijf naast de onderhoudsbehandeling altijd snelwerkende opioïden tegen doorbraakpijn voor. Instrueer de patiënt om deze zo nodig in te nemen. Overweeg bij subcutane of intraveneuze toediening van opioïden het gebruik van een PCA (Patient Controlled Analgesia)-pomp om de patiënt zelf de mogelijkheid te geven om bolussen toe te dienen.

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Bij medicamenteuze behandeling van pijn bij patiënten met kanker geldt een aantal algemene aanbevelingen m.b.t.:

- de rol van comorbiditeit en andere risicofactoren voor bijwerkingen bij de keuze voor medicamenteuze behandeling en de daarbij gebruikte middelen;

- de toedieningsweg;
- de wijze waarop de onderhoudsmedicatie wordt gegeven en wordt aangepast m.b.t. de dosis en de keuze van de middelen;
- het gebruik van zo nodig medicatie.

## Literatuur

Er is geen gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd waarbij bij medicamenteuze behandeling van pijn bij patiënten met kanker het effect is onderzocht van de rol van comorbiditeit en andere risicofactoren, de toedieningsweg, de wijze waarop de onderhoudsmedicatie wordt gegeven en aangepast en het gebruik van zo nodig medicatie.

## Conclusies

- Over het effect van de rol van comorbiditeit en andere risicofactoren, de toedieningsweg, de wijze waarop de onderhoudsmedicatie wordt gegeven en aangepast en het gebruik van zo nodig medicatie op het effect van de behandeling van pijn bij patiënten met kanker kan geen uitspraak worden gedaan op basis van gerandomiseerd onderzoek.

## Overwegingen

### Invloed van comorbiditeit en andere risicofactoren voor bijwerkingen

Hoewel kwetsbare patiënten meer risico lopen op bijwerkingen van geneesmiddelen kan medicatie veilig en effectief worden gegeven wanneer comorbiditeit en andere risicofactoren zorgvuldig worden afgewogen. In theorie zijn er bij ouderen en kwetsbare patiënten verschillen in effectiviteit, gevoeligheid en toxiciteit waardoor de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van geneesmiddelen verschillen [Delgado-Guay 2008, Fine 2001, Fine 2004, Pergolizzi 2008].

### Toedieningsweg

Bij de keuze van de toedieningsweg spelen een rol: de voorkeur van de patiënt, gebruiksvriendelijkheid, haalbaarheid, tolerantie en de gewenste snelheid van het effect.

In het algemeen heeft de orale of transdermale toedieningsweg de voorkeur vanwege de eenvoud en de autonomie van de patiënt [Portenoy 2014]. Intramusculaire toediening wordt niet aanbevolen aangezien deze injecties pijnlijk zijn en intramusculaire toediening geen farmacologische voordelen heeft. Rectale toediening wordt alleen aanbevolen als de gewenste middelen niet oraal, transdermaal, subcutaan of intraveneus toegediend kunnen worden en de duur van de behandeling kort is [Portenoy 2014].

De subcutane route is een gemakkelijke en effectieve toedieningsweg voor de toediening van diverse opioïden (morfine, oxycodon, hydromorfon, evt. fentanyl). De EAPC beveelt subcutane toediening als 1e keus alternatieve route indien opioïden niet toegediend kunnen worden via de orale of transdermale route of als met orale of transdermale toediening de pijn niet voldoende (snel) onder controle komt [Caraceni 2012]. Intraveneuze toediening wordt aanbevolen door de EAPC indien de subcutane route gecontra-indiceerd is (perifeer oedeem, stollingsproblematiek, slechte perifere circulatie) of als een snel effect gewenst is [Caraceni 2012].

Neuraxiale (epidurale of intrathecale) toediening van opioïden kan worden toegepast indien patiënten inadequate pijnstilling ondervinden en/of bijwerkingen ervaren ondanks optimale behandeling via [orale/transdermale toediening](#) [Caraceni 2012].

### Onderhoudsmedicatie

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)-pijn ladder is in 1986 ontstaan om wereldwijd een handvat te bieden voor de aanpak van pijn bij patiënten met kanker [Azevedo 2006, Carlson 2016]. Deze pijn ladder propageert een stapsgewijze behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Als eerste stap wordt hierbij het gebruik van paracetamol of acetylsalicylzuur aanbevolen, al dan niet in combinatie met een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID). Als tweede stap wordt een zwakwerkend opioïd (bijvoorbeeld codeïne) toegevoegd (al dan niet met behoud van paracetamol en/of NSAID) en als derde stap wordt gestart met een

sterkwerkend opioïd (al dan niet met behoud van paracetamol en/of NSAID).

Het effect van de WHO-ladder is nooit in een gerandomiseerde studie onderzocht. In de review van Azevedo [2006] werden 17 niet-gerandomiseerde studies opgenomen, waarbij in de verschillende studies bij gebruik van de WHO-ladder adequate pijnstilling werd bereikt bij 45-100% van patiënten. In de review van Carlson [2016], waarin 25 studies waren opgenomen, varieerde dit percentage van 20-100%. Beide reviews stellen dat de WHO ladder niet altijd adequaat wordt toegepast.

De werkgroep is van mening dat een stapsgewijze aanpak van pijn bij patiënten met kanker is aangewezen. Daarbij wordt bij onvoldoende effect bij optimale dosering overgegaan naar de volgende stap. Er wordt op een aantal punten afgeweken van de WHO-ladder.

De eerste keuze is paracetamol, al dan niet gecombineerd met een NSAID (zie [Paracetamol](#) en [NSAID's](#)). Het gebruik van acetylsalicylzuur wordt niet aanbevolen omdat dit middel geen meerwaarde heeft ten opzichte van paracetamol terwijl de kans op bijwerkingen (maagschade; invloed op de trombocyt functie) groter is.

Stap 2 van de WHO-ladder wordt overgeslagen (zie [Zwakwerkende opioïden](#)).

Bij stap 3 van de WHO-ladder, een sterkwerkend opioïd (een oraal prepraat met vertraagde afgifte of transdermaal fentanyl, zie [Sterkwerkende opioïden bij nociceptieve pijn](#) = stap 2 van het aangepaste schema) wordt gestart met een lage dosis van het gekozen middel, gevolgd door zorgvuldig overwogen opwaartse titratie (start low, go slow), meestal in stappen van 50% [Portenoy 2014, zie ook [Lokale toediening van opioïden](#)]. Daarbij hoort herhaaldelijk evalueren voor het aanpassen van de onderhoudsdosering, gelet op de mate van pijnstilling en de bijwerkingen. Belangrijk hierbij is, dat de diverse risico's bij iedere patiënt opnieuw worden ingeschat. Bij onvoldoende effect en/of ernstige bijwerkingen kan opioïdrotatie worden overwogen [Caraceni 2012, zie ook [Doorbraakpijn](#)].

Voor alle stappen geldt dat de medicatie op een vast tijdstip wordt toegediend, ongeacht de pijn van het moment. Het dosisinterval hangt af van de halfwaardetijd van het middel.

## **Gebruik van zo nodig medicatie**

Naast de onderhoudsmedicatie dient altijd medicatie te worden voorgeschreven voor doorbraakpijn [Portenoy 2014, zie ook [Toediening van opioïden, dosering en dosistitratie](#)]. De EAPC beveelt aan om bij subcutane of intraveneuze toediening een PCA (Patient Controlled Analgesia)-pomp te gebruiken om de patiënt zelf de mogelijkheid te geven om bij doorbraakpijn bolussen toe te dienen [Caraceni 2012].



## Paracetamol

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van paracetamol op nociceptieve pijn en kwaliteit van leven bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

Bij nociceptieve pijn:

- Start met monotherapie paracetamol (al dan niet gecombineerd met een NSAID, zie [NSAID's](#) (1D).
- Kies bij langdurig gebruik (>4 weken) voor een dosering van maximaal 3dd 1000 mg p.o. of supp. (2D).
- Bij starten van sterkwerkende opioïden: staak de onderhoudsdosering paracetamol en zet de dosering op 'zo nodig tot 3dd 1000 mg' (2C).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

De module van 2019 is een evidence-based update van de module van de NVA-richtlijn van 2008. Het literatuuronderzoek en de overwegingen worden gescheiden beschreven.

In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende [aanbevelingen](#):

- Bij de behandeling van matig ernstige pijn bij patiënten met kanker kan monotherapie met paracetamol als eerste stap worden toegepast.
- Indien behandeling met paracetamol onvoldoende effect heeft, kan behandeling met een opioïd worden gestart.
- Indien een patiënt met pijn bij kanker start met opioïden, moet worden overwogen (in overleg met de patiënt) om paracetamol te continueren of toe te voegen. Na enkele dagen moet het door de patiënt ervaren pijnstillend effect van paracetamol worden afgewogen tegen de nadelen van inname van (extra) medicatie.

### Literatuur

#### Tot 2007

Het literatuuronderzoek tot 2007 leverde drie vergelijkende onderzoeken op [Stambaugh 1982, Axelsson 2003, Stockler 2004]. Het eerste onderzoek vergeleek het effect binnen zes uur van achtereenvolgende eenmalige toedieningen van placebo, 650 mg paracetamol, 4 mg butorfanol (een opioïd) of de combinatie van beide (in gerandomiseerde volgorde) bij 20 patiënten met gemetastaseerde maligniteiten met matig tot ernstige chronische kanker gerelateerde pijn in een dubbelblinde opzet [Stambaugh 1982]. Er was een niet-significante trend voor een beter effect van paracetamol ten opzichte van placebo. De werkgroep is van mening dat het effect van paracetamol bij matig ernstige pijn in de klinische praktijk is aangetoond, ook als stap 1 van de WHO-ladder. Het is aannemelijk dat het ontbreken van een significant effect van paracetamol ten opzichte van placebo in het onderzoek van Stambaugh wordt veroorzaakt door een te lage 'power' van het onderzoek om een verschil aan te tonen. In twee onderzoeken werd het effect bestudeerd van toevoeging van paracetamol (4-5x 1000 mg/24 uur) gedurende één week [Axelsson 2003] of 48 uur [Stockler 2004] aan behandeling met stabiele doseringen morfine, respectievelijk morfine of hydromorfon bij patiënten met kanker en persisterende, maar stabiele pijn in een dubbelblinde, placebogecontroleerde opzet met 'cross-over'. In beide onderzoeken werden 30 patiënten opgenomen. Het eerste onderzoek liet geen verschillen zien in pijn of kwaliteit van leven [Axelsson 2003]. Bij het tweede onderzoek was er sprake van betere pijnstilling en meer welbevinden bij behandeling met de combinatie; meer patiënten spraken een voorkeur uit voor opioïd + paracetamol dan voor opioïd + placebo [Stockler 2004]. Er is geen evidente verklaring voor

de discrepantie in de bevindingen van deze twee onderzoeken.

### 2007-2016

Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden waarin het effect van paracetamol werd onderzocht als eerste stap bij de pijnbestrijding

Bij het literatuuronderzoek werden drie aanvullende gerandomiseerde studies gevonden, die het effect evalueerden van de toevoeging van paracetamol aan een opioïd op de pijn en kwaliteit van leven bij patiënten met pijn en kanker. De controle-interventie is verschillend tussen de studies. In de studie van Cubero et al. [2010] wordt bij 50 patiënten rotatie van morfine naar methadon en paracetamol vergeleken met rotatie van morfine naar methadon en placebo. In de studie van Israel et al. [2010] wordt bij 31 patiënten paracetamol in combinatie met een opioïd (niet gespecificeerd, in een dosering minimaal equivalent aan 200 mg morfine) vergeleken met placebo + opioïd. In de studie van Tasmacioglu et al. [2009] wordt bij 43 patiënten met pijn bij kanker paracetamol i.v. + morfine vergeleken met placebo (NaCl 0,9%) i.v. + morfine.

### Kwaliteit van bewijs

In de studie van Cubero et al. [2010] is de blinding in een studieprotocol (waarin de uitkomstmaten vooraf beschreven worden) niet duidelijk beschreven, wat een risico op bias is. In de studie van Israel et al. [2010] is de allocation concealment, blinding en een studie-protocol (incomplete outcome data) niet duidelijk beschreven, wat een risico op bias is. In de studie van Tasmacioglu et al [2009] is de randomisatie, incomplete outcome data en een studie-protocol (selective outcome reporting) niet duidelijk beschreven, wat een risico op bias is.

### Effect op pijn

In de studie van Cubero et al. [2010] is er géén statistisch significant verschil ( $p=0,57$ ) gevonden tussen de interventiegroep en controlegroep met betrekking tot de pijnscore. De interventie-groep had een gemiddelde pijnscore van 4,26 (SD: 2,33) en de controlegroep een gemiddelde pijnscore van 3,31 (SD: 2,79) (MD: 0,95, 95%-CI: -0,49 tot 2,39).

In de studie van Israel et al. [2010] is er géén statistisch significant verschil ( $p=0,60$ ) gevonden tussen de interventie-arm en controle-arm met betrekking tot de pijnscore. De interventie-arm had een gemiddelde pijnscore van 3,43 (SD: 1,44) en de controle-arm een gemiddelde pijnscore van 3,59 (SD: 1,58)

In de studie van Tasmacioglu et al. [2009] werd in beide groepen een significante daling van de pijn gevonden. Echter, er was geen verschil tussen beide groepen, noch qua pijnscore ( $p=0,27$ ), noch qua morfinedosering ( $p=0,95$ ).

### Effect op kwaliteit van leven

In de studie van Cubero et al. [2010] is er géén statistisch significant verschil gevonden tussen de interventie-arm en controle-arm met betrekking tot kwaliteit van leven gemeten met het QLQ-C30 instrument. De interventie-arm had een gemiddelde score van 55 (SD: 29) en de controle-arm een gemiddelde score van 49 (SD: 25) (MD: 6,0, 95%-CI: -9,19 tot 21,19).

In de andere twee gerandomiseerde studies werd kwaliteit van leven niet gemeten.

## Conclusies

### 2008

- De werkgroep is van mening dat paracetamol effectief is als eerste stap bij de behandeling van matig ernstige pijn bij patiënten met kanker (niveau 4)  
[D: Werkgroep]
- Er kan geen uitspraak worden gedaan over het effect van het continueren of toevoegen van paracetamol aan een behandeling met een stabiele dosering van een opioïd bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

### 2019

- Er is bewijs van lage kwaliteit dat er geen verschil is in het effect van rotatie van morfine naar methadon en paracetamol versus rotatie naar methadon en placebo op pijn bij patiënten met kanker in de palliatieve fase (laag GRADE).  
[Cubero 2010]

- Er is bewijs van lage kwaliteit dat er geen verschil is in het effect op pijn tussen paracetamol en placebo bij patiënten die behandeld worden met hoge doseringen morfine i.v.m. pijn bij kanker in de palliatieve fase (laag GRADE). [Israel 2010]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat er geen verschil is in het effect op pijn tussen paracetamol i.v. en placebo i.v. bij patiënten die behandeld worden met morfine i.v.m. pijn bij patiënten met kanker (zeer laag GRADE). [Tasmacioglu 2009]
- Er is bewijs van lage kwaliteit dat er geen verschil is in het effect op kwaliteit van leven tussen rotatie van morfine naar methadon zonder paracetamol versus rotatie naar methadon met paracetamol bij patiënten met pijn en kanker in de palliatieve fase (laag GRADE). [Cubero 2010]

## Overwegingen

### 2008

Het combineren van paracetamol en opioïden kan tot doel hebben een betere pijnstilling en/of een opioïdsparend effect. Bij postoperatieve pijn is dit aangetoond [McQuay 2003, Remy 2005]. Hoewel het effect ervan bij patiënten met kanker niet bewezen is, acht de werkgroep de argumenten om paracetamol te continueren of toe te voegen valide. Na enkele dagen kunnen de voordelen (betere pijnstilling en/of opioïdsparend effect) worden afgewogen tegen de nadelen (vooral de inname van de tabletten).

### 2019

T.a.v. van het gebruik van paracetamol als eerste stap bij de bestrijding van pijn bij patiënten met kanker werden bij het literatuuronderzoek geen recente gerandomiseerde studies gevonden. Echter, vanuit een andere search werd de studie van Nunes [Nunes 2014] gevonden. In deze studie worden 60 patiënten met pijn door kanker gerandomiseerd om pijnstilling te starten volgens de WHO-ladder (1e stap paracetamol, 2e stap codeïne, 3e stap morfine) of gelijk te starten met morfine. Gedurende 7 weken werd geen verschil gevonden tussen de groepen met betrekking tot pijn intensiteit, kwaliteit van leven, fysieke activiteit en tevredenheid. In de morfinegroep werden significant meer bijwerkingen gezien.

De werkgroep ziet geen aanleiding om de aanbeveling van de NVA-richtlijn van 2008 te wijzigen.

De aanbeveling van de werkgroep in 2008 t.a.v. het continueren van paracetamol na start met sterkwerkend opioïd was met name gebaseerd op de positieve RCT van Stockler [2004] waarin zowel een verbetering van pijn als van welbevinden werd gevonden door de toevoeging van paracetamol aan een sterk opioïd. De tweede gevonden RCT betreffende de waarde van het toevoegen van paracetamol aan behandeling met opioïden liet geen verschillen zien in pijn of kwaliteit van leven [Axelsson 2003].

Bij het literatuuronderzoek werden drie nieuwe RCT's gevonden welke alle geen significante toegevoegde waarde lieten zien van paracetamol bij gebruik van een sterk opioïd. Bij deze conclusies kunnen vraagtekens gezet worden. Bij Cubero [2010] werden patiënten die al paracetamol gebruikten en die mogelijk wel baat hadden van de paracetamol, geëxcludeerd, daarnaast betreft het hier primair een rotatie studie van morfine naar methadon, waardoor zeer veel variabelen door elkaar spelen. De studie van Israel [2010] liet weliswaar geen significant verschil zien, maar er was wel een duidelijke trend waarneembaar dat de placebogroep hogere pijnscores aangaf en meer doorbraakmedicatie nodig had. Daarnaast werd paracetamol toegevoegd aan hoge tot zeer hoge (200-900 mg/24 uur) doseringen morfine. Een eventueel positief effect van paracetamol bij lagere doseringen morfine blijft hierdoor onbekend. De studie van Tasmacioglu had onvoldoende power om een eventueel verschil aan te tonen.

Axelsson et al. publiceerden in 2008 een prospectieve klinische studie waarbij het effect werd geëvalueerd van het volledig stoppen van de paracetamol gedurende 4 dagen. Een kwart van de patiënten kreeg meer pijn, 53% van de patiënten wilde de paracetamol volledig stoppen en 29% van de patiënten wilde de paracetamol graag houden als zo nodig medicatie.

In de n=1 studie met crossover van Nikles [Nikles 2016] liet paracetamol geen meerwaarde zien boven placebo.

Een recente Cochrane review [Wiffen 2017c] concludeert dat er noch voor aanraden, noch voor afraden van het toevoegen van paracetamol aan opioïden bewijs (van hoge kwaliteit) is.

Tegenover de positieve gerandomiseerde studie van Stockler [2004] staan dus vier negatieve gerandomiseerde studies [Axelsson

2003, Cubero 2010, Israels 2010, Tasmacioglu 2009], een negatieve n=1 crossover studie [Nikles 2016] en een prospectieve studie, waarbij meer dan de helft van de patiënten aangaf de paracetamol te willen staken. Bij veel patiënten lijkt continueren van de paracetamol na start met sterkwerkende opioïden dus niet aangewezen.

Wanneer paracetamol langer dan 1 maand gebruikt wordt, is de maximale dagdosering 2,5-3 gram ([https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium\\_Medicamentorum/S90.html](https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S90.html)).

## NSAIDs

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

#### Uitgangsvraag

Wat is het effect van NSAID's op nociceptieve pijn en kwaliteit van leven bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

#### Aanbeveling

Bij nociceptieve pijn:

- Overweeg een proefbehandeling met niet-selectieve NSAID's (diclofenac, naproxen of ibuprofen) als toevoeging aan paracetamol of opioïden bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker, indien er sprake is van onvoldoende effect van optimaal gedoseerd paracetamol resp. opioïden. Hierbij moeten de risico's (vooral maagschade) voor de individuele patiënt zorgvuldig worden afgewogen tegen de mogelijke baten. (2C)

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

NSAID's (Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) zijn 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. Verder zijn er ook selectieve COX-2 remmers op de markt.

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 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 3 dd 50 of 2 dd 75 mg p.o. of 3 dd 50 mg 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 trombocytenuaggregatie (minder 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 (zie [NHG-standaard maagklachten](#)):

- ulcus of maagcomplicaties in de voorgeschiedenis ongeacht de leeftijd;
- leeftijd  $\geq$  70 jaar;
- twee of meer van de volgende factoren:
  - leeftijd 60 tot 70 jaar;
  - ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes;
  - hoge dosering van een niet-selectief NSAID;
  - cumarinderivaat, DOAC, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, acetylsalicylzuurderivaat (als plaatjesremmer), systemisch werkend glucocorticoïd, SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon of spironolacton.

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.

Volgens de WHO-ladder kan een NSAID gegeven worden bij stap 1 (niet-opioïde medicamenteuze behandeling) en als toevoeging aan een behandeling met zwak en sterkwerkende opioïden.

De module van 2019 is een evidence-based update van de module van de NVA-richtlijn van 2008. Het literatuuronderzoek en de overwegingen worden gescheiden beschreven.

In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende aanbeveling:

- Het gebruik van niet-selectieve NSAIDs, al dan niet in combinatie met paracetamol en/of opioïden, moet worden overwogen bij de behandeling van matig ernstige pijn bij patiënten met kanker indien er sprake is van onvoldoende effect bij optimale dosering van paracetamol of opioïden. Hierbij moeten de risico's (vooral maagschade) voor de individuele patiënt zorgvuldig worden afgewogen tegen de mogelijke baten.

## Literatuur

### Tot 2007

Het literatuuronderzoek leverde één Cochrane-analyse [McNicol 2005], twee systematische reviews [Eisenberg 1994, Jenkins 1999] en 53 gerandomiseerde onderzoeken op. Omdat niet alle gerandomiseerde onderzoeken zijn opgenomen in de Cochrane-analyse en de systematische reviews, worden de onderzoeken afzonderlijk benoemd. In deze onderzoeken werden de volgende middelen vergeleken:

- NSAID versus placebo: 14 onderzoeken [Bergmann 1994, Bosek 1996, Carlson 1990, Fuccella 1975, Jones 2000, Martino 1976, Moertel 1971, Moertel 1974, Pellegrini 1983, Puglisi 1989, Stambaugh 1981, Stambaugh 1988a, Staquet 1989, Ventafridda 1975];
- NSAID versus NSAID: 16 onderzoeken [Corli 1993, Galluci 1992, Martino 1978, Minotti 1998a, Panutti 1999, Rodriguez 2003, Sacchetti 1984, Saxena 1994, Toscani 1993, Toscani 1994, Turnbull 1986, Ventafridda 1990a, Ventafridda 1990b, Wool 1991, Yalçın 1997, Yalçın 1998];
- NSAID versus opioïd: 12 onderzoeken [Bosek 1994, Dellenmijn 1994, Estape 1990, Jameel 1995, Luo 2003, Martino 1976, Moertel 1971, Rodriguez 1994, Staquet 1993, Sunshine 1988, Tonachella 1985, Wallenstein 1980];
- NSAID + opioïd versus NSAID: zeven onderzoeken [Carlson 1990, Minotti 1989, Minotti 1998b, Moertel 1974,

Stambaugh 1988a, Staquet 1993, Strobel 1992];

- NSAID + opioïd versus opioïd: 10 onderzoeken [Bjorkman 1993, Chary 1994, Ferrer-Brechner 1984, Johnson 1994, Legeby 2005, Lomen 1986, Mercadante 2002a, Stambaugh 1988b, Tuncer 2003, Weingart 1985].

Er zijn geen onderzoeken verricht die de combinatie van paracetamol en een NSAID vergelijken met paracetamol alleen.

Bij de verrichte onderzoeken zijn uitsluitend niet-selectieve NSAIDs gebruikt. Slechts een deel (acetylsalicylzuur, naproxen, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, piroxicam, difflunisal en sulindac) van de gebruikte NSAIDs is in 2006 geregistreerd in Nederland. Een groot deel onderzoekt het effect van een eenmalige dosering [Bergmann 1994, Bosek 1996, Carlson 1990, Fuccella 1975, Jones 2000, Martino 1976, Martino 1978, Minotti 1989, Minotti 1998b, Sacchetti 1984, Moertel 1971, Moertel 1974, Pellegrini 1983, Puglisi 1989, Stambaugh 1981, Stambaugh 1988a, Staquet 1989, Staquet 1993, Sunshine 1988, Ventafridda 1975, Wool 1991]. De duur van de andere onderzoeken varieert van 24 uur tot maximaal 14 dagen. Alle onderzoeken laten een betere pijnstilling zien na eenmalige toediening van een NSAID in vergelijking met placebo.

Wanneer verschillende NSAIDs met elkaar worden vergeleken [Corli 1993, Galluci 1992, Martino 1978, Minotti 1998b, Panutti 1999, Rodriguez 2003, Sacchetti 1984, Saxena 1994, Toscani 1993, Toscani 1994, Turnbull 1986, Ventafridda 1990a; Ventafridda 1990b, Wool 1991, Yalçın 1997, Yalçın 1998] laten vier onderzoeken verschil in effectiviteit zien (ketoprofen>acetylsalicylzuur [Sacchetti 1984], ketorolac>diclofenac [Wool 1991], difflunisal>dipyron [Yalçın 1998], ketorolac>dipyron [Yalçın 1997]) en vier andere onderzoeken verschil in bijwerkingen (nimesulide minder bijwerkingen dan diclofenac [Corli 1993], piroxicam<acetylsalicylzuur [Saxena 1994], ketorolac<diclofenac [Toscani 1994], ibuprofen <7 andere NSAIDs [Ventafridda 1990a en 1990b]. In de overige onderzoeken werden geen verschillen in effectiviteit of bijwerkingen aangetoond.

Ook bij onderzoek bij niet-oncologische pijn zijn er geen consistente verschillen in effectiviteit of bijwerkingen tussen de verschillende niet-selectieve NSAIDs aangetoond [Richtlijn NSAID-gebruik 2003].

Wanneer de effectiviteit van NSAIDs wordt vergeleken met die van opioïden, laten vier van de 12 onderzoeken een meerwaarde zien van NSAIDs [Dellenijn 1994, Moertel 1971, Sunshine 1988, Tonachella 1985]. Zeven onderzoeken tonen minder bijwerkingen bij gebruik van NSAIDs [Bosek 1999, Dellenijn 1994, Estape 1990, Jameel 1995, Martino 1976, Rodriguez 1994, Tonachella 1985]. Hierbij moet worden opgemerkt dat de onderzoeksduur van de meeste onderzoeken korter dan een week was en er gebruik werd gemaakt van gefixeerde (niet-opklimmende en daardoor waarschijnlijk niet optimaal effectieve) doseringen van de opioïden. Hierdoor is het niet goed mogelijk een uitspraak te doen over de effectiviteit en bijwerkingen van NSAIDs in vergelijking met die van opioïden.

Wanneer de combinatie van een NSAID en een opioïd wordt vergeleken met een NSAID alleen [Carlson 1990, Minotti 1989, Minotti 1998a, Moertel 1974, Stambaugh 1988a, Staquet 1993, Strobel 1992] of een opioïd alleen [Bjorkman 1993, Chary 1994, Ferrer-Brechner 1984, Johnson 1994, Legeby 2005, Lomen 1986, Mercadante 2002a, Stambaugh 1988b, Tuncer 2003, Weingart 1985], laten 12 onderzoeken [Bjorkman 1993, Carlson 1990, Chary 1994, Ferrer-Brechner 1984, Legeby 2005, Lomen 1986, Mercadante 2002a, Moertel 1974, Stambaugh 1988b, Strobel 1992, Tuncer 2003, Weingart 1985] een (beperkte) meerwaarde zien van de combinatie in de zin van een betere pijnbestrijding, een lagere benodigde dosering van het opioïd en/of minder bijwerkingen. De duur van deze onderzoeken varieerde van een eenmalige toediening tot maximaal tien dagen.

#### 2007-2016

Er is een systematische review van Nabal [2012] gevonden waarin het effect van het toevoegen van NSAID's aan opioïden ten opzichte van alleen opioïden op pijn bij patiënten met kanker evalueerde. In deze systematische review waren zeven gerandomiseerde studies geïncludeerd welke allemaal voor 2008 gepubliceerd zijn en opgenomen zijn in de vorige versie van de NVA-richtlijn. Eén van de beschreven gerandomiseerde studies is niet beschreven in de richtlijn van 2008 [Duarte-Souza 2007]. In deze studie wordt bij 34 patiënten gestart met morfine (10 mg per os elke vier uur) in combinatie met placebo of metamizol (500 mg per os elke 6 uur). Na 48 uur werd er gewicht van placebo naar metamizol en vice versa. De pijn werd op baseline, na 48 (voor de switch) en 96 uur gemeten.

Er zijn geen gerandomiseerde studies vanaf 2008 gevonden waarin het effect van NSAID's werd onderzocht bij patiënten met kanker en pijn.

### **Kwaliteit van bewijs**

Het betreft een dubbel-blinde, gerandomiseerde studie met een cross-over design waarbij 16 patiënten eerst placebo kregen en 18 patiënten startten met metamizol. Het studieprotocol en de outcome data zijn duidelijk beschreven.

## Effect op pijn

De patiënten die eerst placebo en vervolgens metamizol kregen hadden een pijnscore van  $7.31 \pm 0.29$  (baseline),  $7.06 \pm 0.32$  (na 48 uur) en  $3.18 \pm 0.39$  (na 96 uur). De patiënten die eerst metamizol kregen en vervolgens placebo hadden een pijnscore van  $6.88 \pm 0.28$  (baseline),  $5.5 \pm 0.31$  (na 48 uur) en  $1,94 \pm 0.37$  (na 96 uur). In beide groepen nam de pijn significant af na het toevoegen van de metamizol ( $p < 0,001$ ). De verschillen tussen beide groepen waren significant na 48 uur ( $p = 0,001$ ) en na 96 uur ( $p = 0,03$ ). Achtentwintig patiënten gaven aan dat de pijn het beste onder controle was tijdens behandeling met metamizol, voor twee patiënten was er geen verschil tussen metamizol en placebo en vier patiënten prefereerden placebo.

## Effect op kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is niet gemeten in deze studie.

## Conclusies

### 2008

- Het is aannemelijk dat niet-selectieve NSAID's (na eenmalige toediening) effectiever zijn dan placebo bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker (niveau 2).  
[B: Bergmann 1994, Bosek 1996, Carlson 1990, Fuccella 1975, Jones 2000, Martino 1976, Moertel 1971, Moertel 1974, Pellegrini 1983, Puglisi 1989, Stambaugh 1981, Stambaugh 1988a, Staquet 1989, Ventafridda 1975]
- Het is aannemelijk dat er geen consistente verschillen zijn in effectiviteit of bijwerkingen tussen niet-selectieve NSAID's bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker (niveau 2).  
[B: Corli 1993, Galluci 1992, Martino 1978, Minotti 1998a, Panutti 1999, Rodriguez 2003, Sacchetti 1984, Saxena 1994, Toscani 1993, Toscani 1994, Turnbull 1986, Ventafridda 1990a, Ventafridda 1990b, Wool 1991, Yalçın 1997, Yalçın 1998]
- Er kan geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit en bijwerkingen van NSAID's in vergelijking met die van opioïden bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.
- Het is aannemelijk dat de combinatie van een niet-selectief NSAID en een opioïd bij kortdurende toediening (< 10 dagen) leidt tot een betere pijnbestrijding, een lagere dosis opioïden en/of minder bijwerkingen dan behandeling met een NSAID alleen of een opioïd alleen bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker (niveau 2).  
[B: Bjorkman 1993, Carlson 1990, Chary 1994, Ferrer-Brechner 1984, Legeby 2005, Lomen 1986, Mercadante 2002a, Moertel 1974, Stambaugh 1988b, Strobel 1992, Tuncer 2003, Weingart 1985]

### 2019

- Er is bewijs van lage kwaliteit dat het toevoegen van metamizol bij start van morfine de pijnintensiteit bij patiënten met kanker in de palliatieve fase en pijn vermindert (laag GRADE).  
[Duarte-Souza 2007]
- Over het effect van het toevoegen van metamizol bij start van morfine op de kwaliteit van leven van patiënten met kanker in de palliatieve fase en pijn kan geen uitspraak worden gedaan op basis van de literatuur.

## Overwegingen

### 2008

Hoewel de methodologie van de onderzoeken niet optimaal is, is de werkgroep van mening dat er, mede gezien de klinische ervaring, een plaats is voor NSAIDs bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. De vaak gehoorde bewering dat NSAIDs met name werkzaam zouden zijn bij bepaalde typen pijn (bijvoorbeeld botpijn of andere 'inflammatoire pijn') wordt niet gesteund door gegevens uit de literatuur [Eisenberg 1994, Jenkins 1999, Mercadante 1999d].



Gezien het ontbreken van onderzoeken over de effectiviteit van COX-2-selectieve NSAIDs bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker en het (vaker) optreden van cardiovasculaire complicaties bij deze middelen is er geen onderbouwing voor het gebruik hiervan bij deze doelgroep.

De werkgroep ziet geen aanleiding (mede op grond van de ervaring met NSAID's bij 'benigne' pijn (Richtlijn NSAID-gebruik 2003)) om een voorkeur uit te spreken voor specifieke niet-selectieve NSAIDs op grond van aangetoonde verschillen in effectiviteit of kans op bijwerkingen.

Bij de besluitvorming moeten de risico's van het gebruik van NSAIDs (vooral maagschade, nierfunctiestoornissen en verlenging van de bloedingstijd) [Jenkins 1999] bij de individuele patiënt worden afgewogen tegen de mogelijke baten. Indien de indicatie wordt gesteld en er sprake is van risicofactoren, moeten maatregelen ter preventie van maagschade worden genomen [Richtlijn NSAID-gebruik 2003].

De werkgroep ziet vooral een plaats voor NSAIDs bij de behandeling van patiënten met matig ernstige pijn wanneer met paracetamol of opioïden onvoldoende pijnstilling wordt bereikt.

## 2019

Ten aanzien van het gebruik van NSAID's als eerste stap bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker in de palliatieve fase werden bij het literatuuronderzoek geen recente gerandomiseerde studies gevonden. De werkgroep is op basis van klinische ervaring van mening dat NSAID's in deze situatie toegevoegde waarde kunnen hebben.

Het literatuuronderzoek heeft één nieuwe studie [Duarte-Souza 2007] gevonden, welke in lijn is met de eerder geformuleerde conclusie dat het toevoegen van een NSAID aan opioïden bij kortdurende toediening (< 10 dagen) leidt tot een betere pijnbestrijding bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Er zijn geen andere recente gerandomiseerde studies m.b.t. het effect van NSAID's op pijn bij patiënten met kanker gevonden. De review van Nabal concludeert dat er zwak bewijs is voor een effect (betere pijnstilling of opioïdsparend effect) van het toevoegen van een NSAID aan behandeling met opioïden [Nabal 2012].

Een recente Cochrane review [Derry 2017] concludeert op basis van elf geïncludeerde studies dat er onvoldoende bewijs van hoge kwaliteit is om het geven van NSAID's alleen of in combinatie met opioïden voor alle drie de WHO-stappen te onderbouwen dan wel af te raden.

Er is (nog steeds) geen basis om een voorkeur uit te spreken voor een specifiek niet-selectief NSAID. In de praktijk worden diclofenac, naproxen en ibuprofen het meeste voorgeschreven. Metamizol is niet verkrijgbaar voor orale toediening. Het effect van COX-2-selectieve NSAID's is niet onderzocht bij patiënten met kanker.

Bij de indicatiestelling moeten de risico's van het gebruik van NSAID's (vooral maagschade, nierfunctiestoornissen en verlenging van de bloedingstijd) bij de individuele patiënt worden afgewogen tegen de mogelijke baten. Indien de indicatie wordt gesteld en er sprake is van risicofactoren moeten maatregelen ter preventie van maagschade worden genomen. Ten aanzien van de bijwerkingen en de preventie en behandeling daarvan zijn geen nieuwe gezichtspunten gevonden.

## Zwakwerkende opioïden

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van zwakwerkende opioïden (codeïne of tramadol) op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbeveling

Bij nociceptieve pijn:

- Het gebruik van zwakwerkende opioïden (codeïne of tramadol) wordt niet aanbevolen (1C).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Sinds 1986 wordt door de Wereld Gezondheidsorganisatie de WHO-ladder aanbevolen voor de behandeling van nociceptieve pijn. Deze pijnladder propageert een stapsgewijze behandeling van pijn bij patiënten met kanker. De zwakwerkende opioïden (van oudsher codeïne; tramadol wordt tegenwoordig ook tot deze groep gerekend) staan benoemd bij stap 2, de sterkwerkende opioïden (morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, buprenorfine, tapentadol, methadon) bij stap 3.

De module van 2019 is een evidence-based update van de module van de NVA-richtlijn van 2008. Het literatuuronderzoek en de overwegingen worden gescheiden beschreven.

In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende aanbeveling:

- Het toepassen van zwakwerkende opioïden voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker wordt niet aanbevolen.

## Literatuur

### Tot 2007

Het literatuuronderzoek leverde twee onderzoeken op [Marinangeli 2004, Maltoni 2005].

In een gerandomiseerd klinisch onderzoek werden 44 patiënten met kanker en pijn, die als eerstelijnsbehandeling sterkwerkende opioïden voorgeschreven kregen, vergeleken met een controlegroep (48 patiënten) die werd behandeld volgens de stappen 1 en 2 van de WHO-pijnladder [Marinangeli 2004]. De groep die direct werd behandeld met sterkwerkende opioïden, gaf een betere pijnstilling aan, hoefde minder veranderingen in de therapie te ondergaan en was tevredener. De controlegroep gaf bovendien significant vaker misselijkheid als bijwerking van de behandeling aan.

Bij een ander onderzoek werden 54 patiënten met viscerale of botmetastasen met onvoldoende pijnstilling na stap 1 gerandomiseerd tussen stap 2 (controlegroep) of stap 3 volgens de WHO-ladder (experimentele groep). De patiënten in de experimentele groep gaven een significant betere pijnstilling aan, maar hadden ook meer last van obstipatie en anorexie [Maltoni 2005].

### 2007-2016

Een systematische review vond 15 gerandomiseerde dubbelblinde studies (waarbij bovengenoemde studies van Maltoni en Marinangeli niet waren opgenomen) bij in totaal 721 patiënten met kanker waarbij oraal codeïne (n=12) of codeïne + paracetamol (n=3) vergeleken werden met placebo (n=10), intramusculair toegediend codeïne (n=1) of andere medicatie (NSAID's, cannabinoiden, tramadol, morfine/oxycodon i.m., n=13) [Straube 2014]. Tien studies onderzochten het effect van een eenmalige dosis en vijf studies het effect van behandeling gedurende resp. 1, 7 of 21 dagen. Alle studies hadden methodologische tekortkomingen. Een meta-analyse was niet mogelijk. De studies lieten zien dat codeïne effectiever is dan placebo en gepaard gaat

met meer bijwerkingen (misselijkheid, braken en obstipatie) dan placebo.

Een andere review vond tien gerandomiseerde studies van slechte kwaliteit bij in totaal 958 patiënten met kanker waarbij tramadol (met of zonder paracetamol) vergeleken werd met placebo, NSAID's, zwak werkende opioïden, buprenorfine of morfine [Wiffen 2017a]. De auteurs concludeerden dat er beperkte evidentie van zeer lage kwaliteit is voor het effect van tramadol en beperkte evidentie van zeer lage kwaliteit dat tramadol minder effectief is dan morfine.

Bij het literatuuronderzoek werden twee gerandomiseerde studies gevonden, waarbij behandeling met codeïne of tramadol werd vergeleken met direct starten met sterkwerkende opioïden [Bandieri 2016, Nunes 2014].

Bandieri verrichtte een gerandomiseerde open-label studie gedurende 28 dagen bij 240 opioïdnaïeve patiënten met kanker met matig ernstige pijn (pijnscore 4-6) (Bandieri, 201637). 92% van de patiënten had nociceptieve pijn. 118 patiënten startten met een titratiefase met immediate release morfine (tot 30 mg dd), waarna overgegaan werd op slow release morfine; 122 patiënten startten met een zwak opioïd (codeïne of tramadol), al dan niet in combinatie met paracetamol, tot een maximale dosering van 240 mg codeïne of 400 mg tramadol per dag. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met een reductie van tenminste 20% van de pijnscore t.o.v. de uitgangsmeting. Dit percentage bedroeg 88% in de morfinegroep en 57% in de codeïne/tramadolgroep (odds risk 6,18; 95% betrouwbaarheidsinterval 3,13-12,24  $p < 0,001$ ). Vanaf de eerste week was er een hoger percentage responders in de morfinegroep. Een afname met 30% (83% vs 47%,  $p < 0,001$ ) resp. 50% (75,5% vs 42%) van de pijnscore trad eveneens significant vaker op in de morfinegroep. 35% van de patiënten die een zwak opioïd gebruikten switchten in de studieperiode naar een sterkwerkend opioïd versus 15% van de morfinegroep die switchte naar een ander sterkwerkend opioïd ( $p = 0,001$ ). Er waren geen verschillen in bijwerkingen tussen beide groepen.

Nunes verrichtte een gerandomiseerde open-label studie gedurende drie maanden bij 60 opioïdnaïeve patiënten met kanker, waarvan 48 met een hoofd-hals-tumor [Nunes 2014]. Bij 57 patiënten was er sprake van nociceptieve pijn. Zeven patiënten waren eerder behandeld met paracetamol. Dertig patiënten startten met paracetamol 4 dd 1000 mg (stap 1 van de WHO-ladder), bij onvoldoende effect gecombineerd met codeïne 6 dd 30 mg (opgehoogd tot maximaal 6 dd 40 mg); dertig patiënten startten met 6 dd 10 mg immediate release morfine. Elke week werden metingen verricht. Op geen van de meetmomenten was er een significant verschil in pijnscore, tevredenheid over de behandeling of kwaliteit van leven. Patiënten in de morfinegroep hadden na twee weken significant meer last van misselijkheid, obstipatie, duizeligheid en sufheid.

## Kwaliteit van bewijs

### Straube 2014, Wiffen 2017a

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnstilling (codeïne of tramadol) is met 3 niveaus verlaagd tot zeer laag gezien de hoge risico op bias (niet altijd blinding, allocation concealment niet beschreven), hoge heterogeniteit en laag aantal patiënten voor de verschillende vergelijkingen. Daarbij waren de studiemethoden ook erg verschillend. Bovendien rapporteerden niet alle studies de uitkomstmaten op dezelfde manier.

### Nunes 2014

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnscore is met 2 niveaus verlaagd tot laag gezien de methode van blinderen, onduidelijk randomisatieproces (risk of bias) laag aantal events (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat tevredenheid over de behandeling is met 2 niveaus verlaagd tot laag gezien de onduidelijk beschreven methode van blinderen en randomisatieproces (risk of bias) en laag aantal events (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met 2 niveaus verlaagd tot laag gezien de onduidelijk beschreven methode van blinderen en randomisatieproces (risk of bias) en laag aantal events (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met 2 niveaus verlaagd tot laag gezien de onduidelijk beschreven methode van blinderen en randomisatieproces (risk of bias) en laag aantal events (imprecisie).

## Conclusies

### 2008

- Het is aannemelijk dat het overslaan van stap 2 van de WHO-pijnladder leidt tot betere pijnstilling bij patiënten met kanker (niveau 2).

[B: Maltoni 2005, Mariangeli 2004]

## 2019

- Codeïne is effectiever dan placebo bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker (zeer laag GRADE). [Straube 2014]
- Tramadol is minder effectief dan morfine bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker (zeer laag GRADE). [Wiffen 2017a]
- Behandeling met lage doseringen morfine (tot 30 mg dd) gedurende vier weken leidt bij patiënten met kanker vaker tot een afname van de pijnscore met 20-50% dan behandeling met codeïne (tot 240 mg dd) of tramadol (tot 400 mg dd), al dan niet in combinatie met paracetamol (laag GRADE). [Bandieri 2016]
- Er is geen verschil in pijnscore, tevredenheid over de behandeling of kwaliteit van leven tussen patiënten met kanker en pijn, die starten met paracetamol en behandeld worden conform de WHO-ladder, en patiënten, die starten met 6dd 10 mg morfine. Behandeling met morfine leidt significant vaker tot bijwerkingen (misselijkheid, obstipatie, duizeligheid en sufheid) na twee weken (laag GRADE). [Nunes 2014]

## Overwegingen

### 2008

De WHO-pijnladder is ontstaan om wereldwijd een handvat te bieden voor de aanpak van pijn bij patiënten met kanker. In die landen waar beperkingen bestaan om sterkwerkende opioïden voor te schrijven, is stap 2 een soms noodzakelijke keuze na stap 1. In Nederland, de West-Europese landen en de Verenigde Staten zijn sterkwerkende opioïden in ruime mate beschikbaar en kunnen gemakkelijk op recept worden verkregen. Al jaren wordt in deze landen stap 2 van de WHO-ladder meestal overgeslagen. De argumentatie hiervoor is dat stap 2 als tussenstap geen meerwaarde heeft boven stap 3, omdat de zwak werkende opioïden dezelfde bijwerkingen hebben als de sterkwerkende opioïden en nogal eens vaker per dag moeten worden toegediend.

De enige argumentatie die wellicht zou kunnen worden aangevoerd voor het gebruik van zwak werkende opioïden, is dat het patiënten die deze middelen gebruiken wettelijk is toegestaan (in tegenstelling tot patiënten die sterkwerkende opioïden gebruiken) om auto te rijden (zie module [Behandeling van bijwerkingen van opioïden](#)); de patiënt is echter wel aansprakelijk indien hij of zij een ongeluk veroorzaakt. Hoewel dit argument een rol kan spelen bij de keuze bij een individuele patiënt, vindt de werkgroep dit geen overwegende argumentatie voor het gebruik van zwak werkende opioïden.

### 2019

De bevindingen van de studie van Bandieri zijn in lijn met die van Maltoni en Mariangeli [Bandieri 2016, Maltoni 2005, Mariangeli 2004]. De studie van Nunes heeft betrekking op een andere vraagstelling omdat daarbij het overslaan van zowel stap 1 als stap 2 van de WHO-ladder wordt onderzocht [Nunes 2014]. De hogere frequentie van bijwerkingen van de morfinegroep in deze studie kan worden verklaard door de relatief hoge startdosering van de morfine (6dd 10 mg).

Een argument om codeïne niet in te zetten is ook het feit dat codeïne pas actief is na omzetting in het lichaam in morfine en dat 10% van de Nederlandse bevolking het enzym mist dat daarvoor noodzakelijk is. Het in de NVA-richtlijn van 2008 genoemde voordeel van codeïne t.o.v. sterkwerkende opioïden t.a.v. het autorijden is inmiddels niet meer van toepassing i.v.m. veranderde regelgeving t.a.v. rijvaardigheid bij gebruik van opioïden.

In een systematische review van 2011 werd op basis van methodologische tekortkomingen van de studies van Maltoni en Mariangeli er onvoldoende bewijs aanwezig geacht om te adviseren om stap 2 van de WHO-ladder routinematig over te slaan [Tassinari 2011a]. Met de studie van Bandieri lijkt dit argument te zijn vervallen.

De systematische reviews van Straube [2014] en Wiffen [2017a] geven evenmin aanleiding om het gebruik van codeïne of tramadol als stap 2 aan te raden.

Er is derhalve geen reden om de aanbeveling van de NVA-richtlijn van 2008 te veranderen t.a.v. de behandeling van nociceptieve pijn.

## Sterkwerkende opioïden bij nociceptieve pijn

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

#### Uitgangsvraag

Op welke wijze dient chronische pijn bij patiënten met kanker met sterkwerkende opioïden te worden behandeld?

Hierbij wordt ingegaan op de volgende vragen:

- Is er verschil in effectiviteit tussen sterkwerkende opioïden?
- Is er verschil in bijwerkingen tussen sterkwerkende opioïden?
- Wat is de effectiviteit van sterkwerkende opioïden bij neuropatische pijn?
- Leidt opioïdrotatie tot betere pijnbehandeling en/of minder bijwerkingen?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

Bij patiënten met kanker:

- Op basis van effectiviteit en bijwerkingen (anders dan obstipatie) kan geen keuze voor een specifiek sterkwerkend opioïd (morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, methadon of tapentadol) worden gemaakt. Maak een keuze mede op basis van eigen ervaring en/of een eventuele voorkeur van de patiënt voor een specifiek middel of een specifieke toedieningsvorm (1B).
- Kies voor transdermale toediening van fentanyl, indien de kans op obstipatie groot is (1B).
- Kies voor transdermale toediening van fentanyl indien orale toediening niet mogelijk of gewenst is (1C).
- Kies alleen voor methadon als u ervaring heeft met het middel of in overleg met iemand met ervaring (1C).
- Overweeg bij gecombineerde nociceptieve en neuropatische pijn een sterkwerkend opioïd als eerste behandeling (1C).
- Overweeg bij zuiver neuropatische pijn toevoeging van een sterkwerkend opioïd als een antidepressivum en/of een anti-epilepticum onvoldoende effect sorteren (1C).
- Pas opioïdrotatie toe als er sprake is van onvoldoende effect en/of onacceptabele bijwerkingen van een opioïd (1C).
- Maak bij opioïdrotatie gebruik van de onderstaande conversiefactoren (1C), zie ook omreken tabel:
  - oraal morfine:oraal oxycodon = 1,5:1
  - oraal morfine:oraal hydromorfon = 5:1
  - oraal morfine:transdermaal fentanyl = 100:1
  - oraal morfine:transdermaal buprenorphine = 100:1
  - oraal morfine:oraal methadon = variabel tussen 5:1 en 10:1
  - oraal oxycodone:oraal hydromorfon = 3,3:1
  - oraal morfine:oraal tramadol = 1:5
  - oraal morfine:tapentadol = 1:2,5

Omreken tabel opioïden<sup>I</sup>

MORFINE		FENTANYL	OXYCODON		HYDROMORFON		TRAMADOL	BUPRENORFIN
oraal	s.c./i.v.	pleister	oraal	s.c./i.v.	oraal	s.c./i.v.	oraal	pleister
mg per 24 uur	mg per 24 uur	µg per uur	mg per 24 uur	mg per 24 uur	mg per 24 uur	mg per 24 uur	mg per 24 uur	µg per uur
30	10	12	20	10	6 <sup>II</sup>	2	150	
60	20	25	40	20	12	4	300	
120	40	50	80	40	24	8	_III	52,5
180	60	75	120	60	36	12	-	
240	80	100	160	80	48	16	-	105
360	120	150	240	120	72	24	-	_IV
480	160	200	320	160	96	32	-	-

<sup>I</sup> Bij het overgaan van het ene opioïd naar het andere (opioïdrotatie) vanwege bijwerkingen wordt geadviseerd om 75% van de equi-analgetische dosis te geven.

<sup>II</sup> 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.

<sup>III</sup> De maximale dagdosering van tramadol is 400 mg/24 uur.

<sup>IV</sup> Hogere doseringen buprenorfine dan 140 µg per uur worden niet geadviseerd.

<sup>V</sup> De maximaal onderzochte dosis is 500 mg/dag. Over hogere doses kunnen geen uitspaken worden gedaan.

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Sinds 1986 wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie de WHO analgetische ladder aanbevolen. Deze propageert een stapsgewijze behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Stap twee (een zwakwerkend opioïd, zoals codeïne of tramadol, eventueel in combinatie met paracetamol en/of een nonsteroidal anti-inflammatoire drug (NSAID)) wordt bij patiënten met kanker in principe achterwege gelaten (zie NSAID's). Bij stap drie wordt gestart met sterkwerkende opioïden (morfine, fentanyl, buprenorfine, oxycodon, hydromorfon, methadon of tapentadol).

Methadon is behalve een opioïd ook een NMDA-receptorantagonist. Tapentadol is ook een noradrenaline heropnameremmer.

Morfine, oxycodon en hydromorfon worden geleverd als immediate release (IR) preparaat of als slow release (SR) preparaat, ook wel aangeduid als 'met vertraagde afgifte' (MVA), 'met gereguleerde afgifte' (MGA) of als 'retard'.

Fentanyl wordt geleverd als snelwerkend preparaat (de zgn. Rapid Onset Opioids (ROOs)), buccaal, oromucosaal, sublinguaal of nasaal toegediend, zie ook [Toediening van opioïden, dosering en dosistitratie](#) of als langwerkende pleister (transdermaal).

De volgende sterkwerkende opioïden zijn beschikbaar.

Snelwerkend:

- oraal

- morfine IR: drank in eenheden van 10 mg en 30 mg, beiden in een volume van 5 ml
- morfine IR: drank 1, 5 en 20 mg/ml
- morfine IR: tabletten 10 en 20 mg
- oxycodon IR: capsules 5, 10 en 20 mg
- oxycodon IR: tabletten 5 en 10 mg
- oxycodon IR: orodispergeerbaar tablet 5, 10 en 20 mg
- oxycodon IR: drank 10 mg/ml
- hydromorfon IR: capsules 1,3 en 2,6 mg
- buccaal (via het wangslimvlies)
  - oraal transmucosaal fentanylcitraat (OTFC) 200, 400, 600 en 800 µg
- oromucosaal:
  - fentanyl 100, 200, 300, 400, 600 en 800 µg
- sublinguaal (onder de tong)
  - fentanyl (2 merken)
    - 100, 200, 300, 400, 600 en 800 µg
    - 133, 267 en 400 µg
  - buprenorfine 0,2 mg
  - buprenorfine 2 en 8 mg (geregistreerd voor gebruik bij verslaving)
- nasaal
  - fentanyl neusspray (2 merken)
    - 50, 100 of 200 µg
    - 100 of 400 µg
- rectaal
  - morfinezetpillen 2, 5, 10, 20 en 50 mg
- subcutaan/intraveneus
  - morfineampullen 1 ml (10 en 20 mg/ml)
  - morfineampullen 5 ml (20 mg/ml)
  - morfineampullen 10 ml (10 mg/ml)
  - fentanylampullen 2, 5 en 10 ml (0,05 mg/ml)
  - fentanylampullen 2 ml en 10 (50 µg/ml)
  - oxycodonampullen 1 ml (50 mg/ml)
  - oxycodonampullen 2 ml (10 mg/ml)
  - hydromorfonampullen 1 ml (2, 10 en 50 mg/ml)
  - sufentanilampullen 2 en 10 ml (5 µg/ml)
  - sufentanilampullen 1, 5 en 20 ml (50 µg/ml)

#### Langwerkend:

- oraal
  - morfine SR: tabletten of capsules 10, 15, 30, 60, 100 en 200 mg
  - oxycodon SR: tabletten 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80 en 120 mg
  - hydromorfon SR: capsules 4, 8, 16 en 24 mg
  - methadontabletten 5, 10, 20, 40 en 50 mg
  - methadondrank 5 mg/ml
  - tapentadol SR: tabletten à 50, 100, 150 en 200 mg
- transdermaal
  - fentanyl 12, 25, 37, 50, 75 en 100 µg/uur (wisselen om de 3 dagen)
  - buprenorfine (2 merken)
    - 35, 52,5 en 70 µg/uur (wisselen om de 3 of 4 dagen)
    - 5, 10 en 20 µg/uur (wisselen om de 7 dagen, niet geregistreerd voor pijn bij kanker)

In tegenstelling tot paracetamol en NSAID's is er bij opioïden (behalve bij buprenorfine) bij klinisch gebruikelijke doseringen geen 'ceiling'-effect, dat wil zeggen dat er geen maximale dosis is waarboven geen additioneel analgetisch effect meer kan worden bereikt. Indien de patiënt een opioïd goed verdraagt, kan de dosering steeds worden opgehoogd om het gewenste analgetische effect te bereiken. Bij het grootste deel van de patiënten is dit echter niet noodzakelijk.



## 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 goede voorlichting te geven. Dit bevordert de therapietrouw en kan het effect van de pijnbehandeling positief beïnvloeden.

De begrippen gewenning, verslaving en afhankelijkheid en het verschil daartussen zouden altijd aan de orde moeten komen [Volkow 2016].

**Gwenning** (tolerantie) betekent dat een steeds hogere dosis nodig is om hetzelfde effect te bereiken. Patiënten zijn nogal eens bevreesd dat een opioïd uiteindelijk niet meer zal helpen. 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 zeer zelden 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 levensbekortend 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 sederende effect geheel ontbreken. Indien sedatie wordt nagestreefd, wordt palliatieve sedatie met midazolam ingezet (zie [richtlijn Palliatieve sedatie](#)).
- Er zijn geen aanwijzingen dat behandeling met opioïden met doseringen die getitreerd worden op geleide van pijn leidt tot levensverkorting.
- Indien levensverkorting het doel is van de behandeling, wordt een euthanasieprocedure in gang gezet en wordt daarbij gebruik gemaakt van de geëigende euthanatica (zie [richtlijn Euthanasie](#)).
- (Te) hoge doseringen opioïden kunnen leiden tot (verergering van) een terminaal delier.

Opioïden worden alleen gebruikt ter behandeling van pijn en dyspneu. Daarbij wordt de dosering getitreerd aan de hand van het effect van de behandeling op de pijn of dyspneu.

## Literatuur

### Zoeken en selecteren

#### Wetenschappelijke vraagstelling

Wat is de effectiviteit van opioïden bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker?

Deze vraag is in de volgende subvragen onderverdeeld:

1. Is er verschil in effectiviteit tussen sterk werkende opioïden?
2. Is er verschil in bijwerkingen tussen sterk werkende opioïden?
3. Wat is de effectiviteit van sterk werkende opioïden bij neuropatische pijn?
4. Leidt opioïdrotatie tot betere pijnbehandeling en/of minder bijwerkingen?

Voor de literatuursearch werd de volgende PICO opgesteld:

P:	ad 1, 2 en 4: patiënten met kanker en chronische pijn; ad 3: patiënten met kanker en neuropatische pijn;
I:	ad 1 t/m 3: sterk werkende opioïden (morphine, fentanyl, buprenorfine, oxycodon, hydromorfon, methadon of tapentadol); bij subvraag 3 werd ook tramadol meegenomen; ad 4: opioïdrotatie of opioïdswitch;
C:	ad 1 t/m 3: andere opioïden of placebo; ad 4: geen opioïdrotatie;
O:	ad 1,3 en 4: pijnintensiteit; ad 2 en 4: optreden van bijwerkingen.

De werkgroep achtte pijnintensiteit een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat en bijwerkingen voor de besluitvorming een belangrijke uitkomstmaat.

In de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials (RCTs) en ander origineel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad ‘Verantwoording’.

De literatuurzoekactie leverde 1460 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- gerandomiseerde gecontroleerde trials dan wel systematische reviews of meta-analyses; voor de evaluatie van bijwerkingen op lange termijn werden ook observationele studies geselecteerd;
- patiënten met kanker;
- behandeling van nociceptieve, neuropatische of gemengde pijn met sterk werkende opioïden (morphine, fentanyl, buprenorfine, oxycodon, hydromorfon, methadon of tapentadol); bij neuropatische pijn werd ook tramadol meegenomen;
- pijnintensiteit (gemeten middels een pijnschaal) en/of bijwerkingen als eindpunten.

## Beschrijving studies

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 36 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst en met gebruik van kruisreferenties, werden vervolgens 21 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en 18 studies definitief geselecteerd [Caraceni 2011, Dale 2011, Deandrea 2009, Good 2014, Hadley 2013, Jongen 2013, King 2011, Koyyalagunta 2012, McWilliams 2014, Mesgarpour 2014, Nicholson 2007, Pigni 2010, Tassinari 2008, Tassinari 2011b, Wang 2012, Wiffen 2013, Wiffen 2014, Yang 2010]. De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studie kwaliteit zijn te vinden op de pagina [Onderbouwing](#) 'Evidencetabellen'. Eén van deze reviews [King 2011] includeerde een andere review [Reid 2006].

De effectiviteit van opioïden voor de behandeling van chronische (niet-neuropatische) pijn bij kanker werd in 13 van deze reviews beschreven [Caraceni 2012, Deandrea 2009, Good 2014, Hadley 2013, King 2011, Koyyalagunta 2012, Mesgarpour 2014, Nicholson 2007, Pigni 2010, Tassinari 2011b, Wang 2012, Wiffen 2013, Yang 2010, zie [tabel 1](#)]. In deze 13 reviews werden bovengenoemde sterk werkende opioïden (met uitzondering van tapentadol) met elkaar vergeleken.

Over tapentadol, een recent op de markt verschenen opioïd, waren nog uitsluitend RCTs en geen reviews beschikbaar [Imanaka 2013, Imanaka 2014, Kress 2014].

Drie reviews beschreven uitsluitend bijwerkingen van opioïden [McWilliams 2014, Tassinari 2008, Wiffen 2014]. In de andere reviews werden bijwerkingen samen met de effecten genoemd.

Hoewel er diverse studies zijn naar de effectiviteit van opioïden bij niet-oncologische neuropatische pijn, is er over de effectiviteit van opioïden voor neuropatische pijn bij kanker weinig gepubliceerd. In één review worden vier studies besproken, die de effectiviteit van diverse opioïden bij patiënten met kanker evalueren [Jongen 2013]. Tenslotte werd de effectiviteit van opioïdrotatie gereviewed in Dale [2011].

Hieronder worden de geïncludeerde reviews in wat meer detail beschreven.

In de systematische review van Koyyalagunta [2012] werd de effectiviteit van opioïden bestudeerd bij pijn bij patiënten met kanker. Alleen studies met een follow-up van vier weken of langer werden geïncludeerd. In deze review werden uiteindelijk negen RCTs (n=1051) opgenomen, waarvan vier studies sterk werkende opioïden met elkaar vergeleken.

In de systematische review van Mesgarpour [2014] werden de effectiviteit en veiligheid van langwerkende opioïden met vertraagde afgifte vergeleken. Deze studie includeerde vijf RCTs (om de effectiviteit te bestuderen) en vier observationele studies (om het bijwerkingprofiel te bestuderen).

In de systematische review van Wiffen [2013] werd de effectiviteit geëvalueerd van morfine bij pijn bij patiënten met kanker. In deze review werden 62 RCTs (n=4241) geïnccludeerd. 21 van deze studies vergeleken immediate of slow release morfine met een ander sterk werkend opioïd. Door de heterogeniteit in de uitkomstmaten van de studies was het niet mogelijk om de resultaten te poolen.

In de systematische review van Caraceni [2012] werden de effectiviteit en bijwerkingen van morfine bij pijn bij patiënten met kanker geëvalueerd. In deze review werden 17 RCTs (n=2053) geïnccludeerd die de effectiviteit en bijwerkingen van immediate of slow release morfine vergelijken met placebo of een ander sterk werkend opioïd. Door de heterogeniteit van de studies was het niet mogelijk om de resultaten te poolen.

In de systematische review van Hadley [2013] werden de effectiviteit en de bijwerkingen van transdermaal toegediend fentanyl onderzocht. Er werden negen studies (allen RCTs) bij 1244 patiënten (waarvan er bij 1197 de data geëvalueerd kon worden) geïdentificeerd. Zes van deze studies vergeleken fentanyl met een ander sterk werkend opioïd. Ook hier was een meta-analyse van de data niet mogelijk.

In de systematische review van Deandrea [2009] werden de effectiviteit en bijwerkingen van transdermaal toegediende buprenorfine geëvalueerd. Er werden 12 studies (zes RCTs en zes prospectieve observationele studies, n=4699) geïdentificeerd. Eén RCT vergeleek buprenorfine met morfine.

Tassinari [2011b] besprak in een systematische review de effectiviteit en bijwerkingen van transdermaal toegediend fentanyl en buprenorfine. Er werden twee eerder verschenen meta-analyses en 11 gerandomiseerde studies geïnccludeerd, waarbij in zeven studies fentanyl of buprenorfine werd vergeleken met een ander sterk werkend opioïd. Het aantal geïnccludeerde patiënten werd niet vermeld.

In de systematische review en meta-analyse van Yang [2010] werden de effectiviteit van transdermaal toegediend fentanyl en morfine slow release met elkaar vergeleken bij Chinese patiënten. In deze meta-analyse werden 32 cohortstudies gepooled (n=2651) en werden de effectiviteit en de incidentie van bijwerkingen vergeleken.

In de systematische review van King [2011] werd het effect van oxycodon op pijn bij patiënten met kanker bestudeerd. In deze review werden 29 originele studies geïnccludeerd waarvan acht RCTs, die immediate en slow release oxycodon vergeleken met een ander opioïd. Door heterogeniteit van de studies was het niet mogelijk om de resultaten te poolen.

In de systematische review en meta-analyse van Wang [2012] werden de effectiviteit en bijwerkingen onderzocht van oxycodon versus andere opioïden in Chinese patiënten met pijn en kanker. Er werden zeven RCTs (n=613) geïnccludeerd in deze review, waarvan vier studies oxycodon (in twee studies in combinatie met paracetamol) vergeleken met morfine. Deze systematische review is uitsluitend uitgevoerd bij Chinese patiënten en de resultaten van de RCTs zijn uitsluitend gepubliceerd in Chinese tijdschriften. De meta-analyse is verricht op basis van vier RCTs waarbij oxycodon (één keer combinatie met paracetamol) werd vergeleken met codeïne of morfine (drie keer).

Pigni [2010] beschrijft in een systematische review de effectiviteit van hydromorfon bij patiënten met pijn bij kanker. Er werden 13 RCTs (n=1208) geïnccludeerd waarvan zeven studies immediate of slow release hydromorfon vergeleken met een sterk werkend opioïd. Door heterogeniteit van de studies was het niet mogelijk om de resultaten te poolen.

Om de effectiviteit van methadon te bestuderen wordt de Cochrane review van Nicholson [2007] als uitgangspunt genomen. Voor deze review werd van 1966 tot mei 2007 gezocht in de Cochrane Library, Medline en Embase. RCTs van volwassenen met kanker en pijn worden geïnccludeerd. Studies waarbij patiënten al methadon gebruikten of hadden gebruikt worden geëxcludeerd. De recente systematische review van Good [2014] gaf een aanvulling op de bovengenoemde Cochrane review en bestudeerde de RCTs die vanaf januari 2007 tot december 2013 zijn gepubliceerd met dezelfde onderzoeksvraag. In totaal werden vier RCTs (n=272) geïnccludeerd, waarbij methadon werd vergeleken met een ander sterk werkend opioïd.

In [tabel 1](#) staat een overzicht van de in de systematische reviews aangehaalde literatuur. Wanneer de Chinese studies buiten beschouwing worden gelaten, gaat het om 29 vergelijkende studies. Morfine werd in 26 studies onderzocht, fentanyl in 9 studies, buprenorfine in 2 studies, oxycodon in 11 studies, hydromorfon in 4 studies en methadon in 4 studies.

Er werden geen systematische reviews gevonden die het effect van tapentadol op pijnintensiteit beschreven bij patiënten met pijn bij kanker. Wel werden er drie RCTs gevonden die deze vraag hebben beantwoord.

Imanaka [2013] beschrijft in een RCT het effect van tapentadol (n=168) versus oxycodon (n=172) op pijnintensiteit bij patiënten met pijn bij kanker. Het doel was om de non-inferioriteit van tapentadol aan te tonen. Patiënten hadden reeds een sterk opioïd gebruikt en waren niet tevreden met hun pijnmedicatie. Beide medicijnen werden oraal toegediend. De pijnintensiteit werd gemeten met een Numeric Rating Scale (0 tot 10). Daarnaast werd de incidentie van bijwerkingen geëvalueerd. Patiënten werden gedurende vier weken gevolgd.

Imanaka [2014] beschrijft een RCT die het effect van tapentadol (n=50) versus morfine met vertraagde afgifte (n=50) op pijnintensiteit bestudeert bij patiënten met pijn bij kanker. De patiënten werden reeds met een sterk opioïd behandeld. De pijnintensiteit werd gemeten met een Numeric Rating Scale (0 tot 10). Daarnaast werd de incidentie van bijwerkingen geëvalueerd. Patiënten werden gedurende acht weken gevolgd.

Kress [2014] beschrijft in een RCT het effect van tapentadol (n=106) versus morfine (n=102) en versus placebo (n=112) op pijnintensiteit bij patiënten met pijn bij kanker. Het doel was om non-inferioriteit van tapentadol aan te tonen. De pijnintensiteit werd gemeten met een Numeric Rating Scale (0 tot 10). Daarnaast werd de incidentie van bijwerkingen geëvalueerd. Patiënten werden gedurende vier weken gevolgd.

In de Cochrane review van Wiffen [2014] werden de bijwerkingen van opioïden (morfine, fentanyl, oxycodon en codeïne) geëvalueerd in RCTs voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Sufheid, anorexie en dorst waren de primaire uitkomstmaten. In deze review werden 77 studies (n=5619) geselecteerd, waarvan 43 (n=2160) uitsluitend morfine bestudeerden, 18 (n=1382) morfine versus een ander opioïd, vier (n=801) uitsluitend fentanyl, zes (n=574) uitsluitend oxycodon, twee (n=371) oxycodon versus een ander opioïd (hydromorfon of tapentadol), twee (n=110) uitsluitend codeïne en twee (n=221) codeïne versus een ander opioïd (tramadol of hydrocodon). Het was niet mogelijk om de bijwerkingen te poolen, omdat de studies erg varieerden in de wijze en betrouwbaarheid waarmee bijwerkingen werden gerapporteerd.

McWilliams [2014] bestudeerde in een systematische review de relatie tussen opioïdgebruik en hypogonadisme in patiënten met kanker. Deze review identificeerde vier observationele studies (n=125). Door heterogeniteit van de studies was het niet mogelijk om de resultaten te poolen.

In de systematische review van Tassinari [2008] werden vier gerandomiseerde studies opgenomen, die de bijwerkingen van transdermaal toegediend fentanyl (drie studies) of buprenorfine (één studie) vergeleken met slow release morfine bij in totaal 425 patiënten.

Jongen [2013] bestudeerde in een systematische review het wetenschappelijk bewijs voor het effect en de bijwerkingen van medicamenteuze behandeling van neuropatische pijn bij kanker. Er werden in totaal 30 artikelen geïncludeerd, waarvan er vier (n=1081) de effecten van diverse opioïden beschreven. Eén studie (met tramadol) was gerandomiseerd.

In de systematische review van Dale [2011] werd het effect van opioïdrotatie bij patiënten met pijn bij kanker bestudeerd. In deze review waren 11 studies (n=280) opgenomen. Geen van de studies was gerandomiseerd.

## Resultaten

### Subvraag 1: Is er verschil in effectiviteit tussen sterk werkende opioïden?

Alle systematische reviews laten zien dat er geen verschillen aantoonbaar zijn in effectiviteit tussen sterk werkende opioïden (morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon en methadon) bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker [Caraceni 2012, Deandrea 2009, Good 2014, Hadley 2013, King 2011, Koyyalagunta 2012, Mesgarpour 2014, Nicholson 2007, Pigni 2010, Tassinari 2011b, Wiffen 2013, Yang 2010]. Uit de reviews van Deandrea [2009] en Tassinari [2011b] blijkt dat er voor buprenorfine slechts één vergelijkende studie (met morfine) beschikbaar is bij 52 patiënten met kanker, waarbij de mogelijkheid bestond om buprenorfine te combineren met tramadol bij onvoldoende effect [Pace 2007]. Op basis van deze studie kan niet worden geconcludeerd dat buprenorfine even effectief is als morfine voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

De bewijskracht van de meeste in de systematische reviews opgenomen studies is laag tot zeer laag, mede door de heterogeniteit in

uitkomstmaten die in de studies wordt gebruikt. Een rechtstreekse VAS- of NRS-score wordt vaak niet genoemd. Veel genoemde uitkomstmaten zijn het percentage verbetering of het aantal responders met een bepaalde mate van pijnreductie of pijn na behandeling.

De enige beschikbare meta-analyse [Wang 2012] laat een verschil zien ten voordele van oxycodon (vergeleken met codeïne en morfine). De kwaliteit van deze meta-analyse is zeer laag. Bovendien zijn alle studies verricht bij Chinese patiënten en uitsluitend gepubliceerd in Chinese tijdschriften.

Van het recenter op de markt gekomen tapentadol zijn er (nog) geen systematische reviews gepubliceerd. De RCTs die bij pijn bij patiënten met kanker zijn uitgevoerd [Imanaka 2014, Imanaka 2013, Kress 2014] geven aan dat het effect van tapentadol op pijnintensiteit niet inferieur is aan dat van morfine of oxycodon.

#### Bewijskracht van de literatuur

Wat betreft de sterke opioïden is de bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit met 2 niveaus verlaagd, wegens beperkingen in studieopzet (deze varieerde per studie, maar de belangrijkste beperkingen waren onduidelijkheid over randomisatie, geen adequate vergelijking met controlegroep, geen duidelijke rapportage van verandering pijnintensiteit) en heterogeniteit (waardoor pooling niet mogelijk was)).

Wat betreft de tapentadol is de bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit met 1 niveau verlaagd wegens beperkingen in studieopzet (geen adequate blinding).

Wat betreft methadon is de bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit met 3 niveaus verlaagd wegens beperkingen in studieopzet (onduidelijkheid over randomisatieprocedure en blinding), imprecisie (onvoldoende gepowerde studies) en heterogeniteit van de geïncludeerde studies.

#### **Subvraag 2: Zijn er verschillen in bijwerkingen tussen sterk werkende opioïden?**

Met betrekking tot bijwerkingen wordt in vier systematische reviews aangegeven dat transdermaal toegediend fentanyl minder vaak aanleiding geeft tot obstipatie dan andere opioïden [Hadley 2013, Koyyalagunta 2012, Tassinari 2008, Yang 2010]. Hadley [2013] laat zien dat bij de met transdermaal fentanyl behandelde patiënten de incidentie van obstipatie duidelijk minder was dan bij orale morfine (28% vs. 46%, odds ratio 0.61). In de systematische review van Tassinari [2008] wordt een odds ratio van 0.38 ( $p < 0.001$ ) genoemd, in de systematische review van Yang [2010] een odds ratio van 0,35. In de eerder genoemde studie van Pace [2007] werd minder vaak obstipatie gezien bij gebruik van transdermaal buprenorfine dan bij gebruik van morfine.

Alle systematische reviews geven aan dat er geen verschillen zijn in het optreden van andere bijwerkingen dan obstipatie tussen oraal toegediend morfine, oxycodon en hydromorfon en transdermaal toegediend fentanyl en buprenorfine [Caraceni 2012, Deandrea 2009, Good 2014, Hadley 2013, King 2011, Koyyalagunta 2012, Mesgarpour 2014, Nicholson 2007, Pigni 2011, Tassinari 2008, Tassinari 2011b, Wang 2012, Wiffen 2013, Wiffen 2014, Yang 2010]. De bewijskracht van de opgenomen studies is (zeer) laag. Vaak wordt niet aangegeven hoe bijwerkingen zijn gedefinieerd en hoe de data over bijwerkingen zijn verzameld [Wiffen 2014]. De enige uitzondering met betrekking tot het optreden van bijwerkingen is de meta-analyse van Wang [2012], die aangeeft dat oxycodon minder vaak aanleiding geeft tot obstipatie en misselijkheid (OR respectievelijk 0,52 en 0,55). Deze meta-analyse omvat zeven RCTs en 613 patiënten en is verricht bij uitsluitend Chinese patiënten [Wang 2012]. Alle studies zijn verricht bij Chinese patiënten en uitsluitend gepubliceerd in Chinese tijdschriften.

Tabel 2, overgenomen uit Wiffen [2014], geeft een overzicht van de incidentie van bijwerkingen bij gebruik van opioïden.

Met betrekking tot methadon geven de systematische reviews van Nicholson [2007] en Good [2014] aan dat er geen verschillen waren in bijwerkingen tussen methadon en morfine. In een van de RCTs werd methadon vaker gestaakt dan morfine vanwege bijwerkingen, samenhangend met het risico op accumulatie.

Wat betreft tapentadol, geven de RCTs [Imanaka 2014, Imanaka 2013, Kress 2014] aan dat er minder gastro-intestinale bijwerkingen gerapporteerd worden bij gebruik van tapentadol dan bij gebruik van morfine of oxycodon. In de studie van Kress [2014] trad misselijkheid op bij 12% van de patiënten die behandeld werd met tapentadol en bij 24% van de patiënten die behandeld werd met morfine; voor braken waren de percentages respectievelijk 5% en 16% en voor obstipatie respectievelijk 14% en 17%. In de studie van Imanaka [2012] trad braken op bij 6% van de patiënten die behandeld werd met tapentadol en bij 26% van de patiënten die behandeld werd met morfine; voor obstipatie waren de percentages respectievelijk 12% en 20%. In de studie van Imanaka [2013] werden gastro-intestinale bijwerkingen gezien bij 55% van de patiënten die tapentadol gebruikten en bij 67% van de patiënten die morfine gebruikten.

In het artikel van McWilliams [2014] werd bij drie van de vier opgenomen studies een verband gevonden tussen gebruik van opioïden en symptomatisch hypogonadisme.

#### Bewijskracht van de literatuur

Wat betreft fentanyl is de bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen met twee niveaus verlaagd, wegens beperkingen in studieopzet (geen duidelijke rapportage over hoe bijwerkingen werden gedefinieerd en bijgehouden) en heterogeniteit van de geïncludeerde studies.

Wat betreft de sterke opioïden is de bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen met twee niveaus verlaagd, wegens beperkingen in studieopzet (deze varieerde per studie, maar belangrijkste waren onduidelijkheid over randomisatie, geen adequate vergelijking met controlegroep, geen duidelijke rapportage van hoe bijwerkingen werden gedefinieerd en bijgehouden) en heterogeniteit van de studies (verschil in duur follow-up en dosering opioïd).

Wat betreft de tapentadol is de bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen met 1 niveau verlaagd wegens beperkingen in studieopzet (geen adequate blinding).

Wat betreft methadon is de bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen met 3 niveaus verlaagd wegens beperkingen in studieopzet (onduidelijkheid over randomisatieprocedure en blinding), imprecisie (inadequaat gepowerde studies) en heterogeniteit van de geïncludeerde studies.

Wat betreft de bijwerking hypogonadisme bij opioïden, is de bewijskracht met 3 niveaus verlaagd, wegens beperkingen in studieopzet (inadequate blinding), imprecisie (inadequaat gepowerde studies) en heterogeniteit van de geïncludeerde studies.

### **Subvraag 3: Wat is de effectiviteit van opioïden bij neuropatische pijn?**

De systematische review van Jongen [2013] beschrijft dat de gemiddelde Absolute Risk Benefit voor opioïden (geschat op basis van één van de vier studies) 0,95 was (95% BI:0,93 tot 0,96). Dit betreft een niet-gerandomiseerde studie [Mishra 2009], waarbij patiënten behandeld werden volgens de WHO-ladder. Als opioïden werden codeïne, tramadol en morfine toegepast. Daarnaast werden gabapentine (bij 30%), amitriptyline (30%), dexamethason met of zonder gabapentine (40%) toegepast.

Slechts één van de andere drie studies had betrekking op het effect van een sterk werkend opioïd (oxycodon) op neuropatische pijn. De patiënten in deze studie werden naast de oxycodon echter ook behandeld met anti-epileptica.

Op basis van deze vier studies kan derhalve geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit van opioïden bij (zuiver) neuropatische pijn bij patiënten met kanker.

### **Subvraag 4: Leidt opioïdrotatie tot betere pijnbehandeling en/of minder bijwerkingen?**

De systematische review van Dale [2011] laat zien dat er na rotatie een significante afname van pijnintensiteit optrad en afname van bijwerkingen. Omdat er geen gerandomiseerde studies zijn verricht kan een placebo-effect niet worden uitgesloten.

#### Bewijskracht van de literatuur

Wat betreft de uitkomstmaat pijnintensiteit bij opioïdrotatie is de bewijskracht met 3 niveaus verlaagd naar zeer laag, wegens beperkingen in studieopzet (onduidelijkheid over of afwezigheid van randomisatieprocedure en blinding), imprecisie en heterogeniteit van de geïncludeerde studies.

## **Conclusies**

### **Subvraag 1: Is er verschil in effectiviteit tussen sterk werkende opioïden?**

- Er is bewijs van lage kwaliteit dat oraal toegediend morfine, oxycodon en hydromorfon en transdermaal toegediend fentanyl even effectief zijn bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker (laag GRADE). [Caraceni 2012, Hadley 2013, King 2011, Koyyalagunta 2012, Mesgarpour 2014, Pigni 2010, Tassinari 2011b, Wiffen 2013, Yang 2010]
- Er is bewijs van matige kwaliteit dat oraal toegediend tapentadol even effectief is als morfine of oxycodon bij de

behandeling van pijn bij patiënten met kanker (matig GRADE).

[Imanaka 2013, Imanaka 2014, Kress 2014]

- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat methadon even effectief is als morfine bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker (zeer laag GRADE).  
[Good 2014, Nicholson 2007]
- Er is onvoldoende bewijs over de effectiviteit van buprenorfine ten opzichte van de overige opioïden bij patiënten met kanker (zeer laag GRADE).

### **Subvraag 2: Zijn er verschillen in bijwerkingen tussen sterk werkende opioïden?**

- Er is een bewijs van lage kwaliteit dat transdermaal toegediend fentanyl en buprenorfine minder vaak leiden tot obstipatie dan andere opioïden (laag GRADE).  
[Hadley 2013, Koyyalagunta 2012, Tassinari 2011b, Yang 2010]
- Er is bewijs van lage kwaliteit dat er geen verschillen zijn in andere bijwerkingen tussen oraal toegediend morfine, oxycodon, hydromorfon en methadon en transdermaal toegediend fentanyl en buprenorfine (laag GRADE).  
[Caraceni 2012, Good 2014, Hadley 2013, King 2011, Koyyalagunta 2012, Mesgarpour 2013, Nicholson 2007, Pigni 2010, Tassinari 2008, Tassinari 2011b, Wiffen 2013, Wiffen 2014, Yang 2010]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat er een grotere kans is op het staken van methadon als gevolg van bijwerkingen in vergelijking met morfine (zeer laag GRADE).  
[Nicholson 2007]
- Er is bewijs van matige kwaliteit dat tapentadol een lager risico op gastro- intestinale bijwerkingen (vooral misselijkheid en braken) geeft dan morfine en oxycodon (matig GRADE).  
[Imanaka 2013, Imanaka 2014, Kress 2014]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat gebruik van opioïden gepaard gaat met symptomatisch hypogonadisme (zeer laag GRADE).  
[McWilliams 2014]

### **Subvraag 3: Wat is de effectiviteit van opioïden bij neuropatische pijn?**

- Over de effectiviteit van sterk werkende opioïden bij patiënten met kanker en neuropatische pijn kan geen uitspraak worden gedaan.

### **Subvraag 4: Leidt opioïdrotatie tot betere pijnbehandeling en/of minder bijwerkingen?**

- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat opioïdrotatie leidt tot betere pijnstilling en/of minder bijwerkingen bij patiënten die sterk werkende opioïden innemen, bij wie de pijnstilling inadequaat is en/of waarbij de bijwerkingen ernstig en/of onbehandelbaar zijn (zeer laag GRADE).  
[Dale 2011]

## **Overwegingen**

### **Keuze voor een specifiek opioïd**

Hoewel de waarde van sterk werkende opioïden nauwelijks is bewezen door placebo- gecontroleerd onderzoek kan er geen twijfel bestaan over de werking en de rol van sterk werkende opioïden bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

Op basis van effectiviteit en bijwerkingen kan geen keuze voor een specifiek sterk werkend opioïd worden gepropageerd, behalve in situaties waarin er een grote kans is op obstipatie. In dat geval kan gekozen worden voor transdermaal fentanyl.

Andere argumenten voor een keuze voor een specifiek opioïd kunnen zijn:

- toedieningsweg: indien er bezwaar bestaat voor de orale route, wordt gekozen voor transdermale toediening van fentanyl;
- voorkeur van de patiënt (op basis van eerdere ervaringen);
- ervaring van de arts met een specifiek opioïd; voor methadon geldt daarbij de overweging dat (gezien het risico op

- accumulatie) het alleen moet worden voorgeschreven door of in overleg met iemand die ervaring heeft met het middel;
- kosten;
- ernstige nierfunctiestoornissen (zie [Patiënten met leverfunctiestoornissen](#)).

## Opioïden en neuropatische pijn

Er is weinig bewijs voor de effectiviteit van opioïden bij patiënten met kanker en neuropatische pijn.

In de gerandomiseerde studie van Arbaiza werd bij 36 patiënten met kanker en neuropatische pijn tramadol vergeleken met placebo [Arbaiza 2007]. In de groep die met tramadol werd behandeld trad een pijnvermindering van 57% ten opzichte van baseline op, die statistisch significant groter was dan de pijnvermindering in de placebogroep (39%).

Op grond van de gegevens over effecten bij niet kanker-gerelateerde neuropatische pijn [Finnerup 2015] bedraagt de Number Needed to Treat (NNT) voor tramadol 4,7, voor sterk werkende opioïden 4,3 en voor tapentadol 10,2. De Numbers Needed to Harm (NNHs) zijn eveneens vergelijkbaar (12,6 en 11,7). De review geeft een aanbeveling voor tramadol in de tweede lijn en sterk werkende opioïden in de derde lijn; beide aanbevelingen worden als zwak gegradeerd. De voorkeur voor tramadol komt voort uit rapporten over misbruik van sterk werkende opioïden in de VS, Canada en het Verenigd Koninkrijk. Dit lijkt voor de Nederlandse situatie niet relevant. Op basis van casuïstiek en ervaringen uit de praktijk lijken kwetsbare ouderen gevoeliger voor neuropsychiatrische verschijnselen, zoals hallucinaties en delier, ijb bij nierfunctiestoornissen of comedatie [Kabel 2006].

Op basis van bovenstaande gegevens lijkt er bij de behandeling van neuropatische pijn een plaats voor tramadol of sterk werkende opioïden in de tweede lijn, bij onvoldoende effect van antidepressiva of anti-epileptica.

## Opioïdrotatie

Hoewel er geen gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van opioïdrotatie verricht is, suggereren diverse prospectieve studies een gunstig effect op de pijn en de bijwerkingen. Niet uitgesloten kan worden dat dit berust op het placebo-effect. Onduidelijk is bovendien of hetzelfde effect niet bereikt had kunnen worden met verdere verhoging van het bestaande analgeticum.

Gezien het mogelijk gunstige effect en de geringe negatieve effecten kan een opioïdrotatie overwogen worden bij onvoldoende effectiviteit en/of onacceptabele bijwerkingen van de actuele therapie.

Daarbij kunnen bij orale en transdermale toediening de volgende conversiefactoren gehanteerd worden [Mercadante 2011]:

- oraal morfine: oraal oxycodon=1,5:1;
- oraal morfine: oraal hydromorfon=5:1;
- oraal morfine: transdermaal fentanyl=100:1;
- oraal morfine: transdermaal buprenorfine=100:1
- oraal morfine: oraal methadon = variabel tussen 5:1 en 10:1;
- oraal oxycodon: oraal hydromorfon=4:1;
- oraal morfine: oraal tapentadol=1:2,5 (gegevens fabrikant).

Hoewel de conversiefactor van morfine naar buprenorphine door Mercadante als 75:1 wordt gesteld, acht de commissie het bewijs hiervoor van dermate lage kwaliteit dat de door de fabrikant gehanteerde conversiefactor van 100:1 wordt gehandhaafd.



Omreken tabel opioïden<sup>I</sup>

MORFINE		FENTANYL	OXICODON		HYDROMORGON		TRAMADOL	BUPRENORFINI
oraal	s.c./i.v.	pleister	oraal	s.c./i.v.	oraal	s.c./i.v.	oraal	pleister
mg per 24 uur	mg per 24 uur	µg per uur	mg per 24 uur	mg per 24 uur	mg per 24 uur	mg per 24 uur	mg per 24 uur	µg per uur
30	10	12	20	10	6 <sup>II</sup>	2	150	
60	20	25	40	20	12	4	300	
120	40	50	80	40	24	8	_III	52,5
180	60	75	120	60	36	12	-	
240	80	100	160	80	48	16	-	105
360	120	150	240	120	72	24	-	_IV
480	160	200	320	160	96	32	-	-

<sup>I</sup> Bij het overgaan van het ene opioïd naar het andere (opioïdrotatie) vanwege bijwerkingen wordt geadviseerd om 75% van de equi-a geven.

<sup>II</sup> Deze dosering kan in de praktijk niet gegeven worden, omdat de laagste dagdosering van het slow releasepreparaat 4 mg is en het n worden gegeven.

<sup>III</sup> De maximale dagdosering van tramadol is 400 mg/24 uur.

<sup>IV</sup> Hogere doseringen buprenorfine dan 140 µg per uur worden niet geadviseerd.

<sup>V</sup> De maximaal onderzochte dosis is 500 mg/dag. Over hogere doses kunnen geen uitspaken worden gedaan.

## Doorbraakpijn

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Op welke wijze dient doorbraakpijn bij patiënten met kanker met opioïden te worden behandeld?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

Bij doorbraakpijn bij patiënten met kanker:

- Zorg voor goede controle van de achtergrondpijn. Documenteer de reden, de soort, de dosering en de frequentie van de doorbraakmedicatie. Pas in principe de dosering van de onderhoudsmedicatie aan als er meer dan 3x per 24 uur doorbraakmedicatie voor onvoorspelbare doorbraakpijn noodzakelijk is (1C).
- Behandel (indien mogelijk) de oorzaak van de doorbraakpijn (bijvoorbeeld met radiotherapie of systemische therapie) (1C).
- Vermijd of behandel (indien mogelijk) uitlokkende factoren van de doorbraakpijn (1C).
- Combineer de medicamenteuze behandeling van doorbraakpijn met niet-medicamenteuze behandeling en/of (indien mogelijk en zinvol) invasieve technieken (1C).
- Start bij onvoorspelbare doorbraakpijn met een snelwerkend fentanylpreparaat (Rapid Onset Opioid, ROO). Schrijf een immediate release (IR) opioïd voor als het effect van het snelwerkend fentanylpreparaat onvoldoende lang aanhoudt (1B).
- Kies bij voorspelbare doorbraakpijn voor een IR opioïd of een snelwerkend fentanylpreparaat; houd bij het tijdstip van toediening rekening met de tijd die nodig is voor het optreden van het pijnstillende effect (1C).
- Laat u bij de keuze van het soort snelwerkende fentanylpreparaat of van het soort IR opioïd primair leiden door de voorkeur, mogelijkheden en beperkingen van de patiënt; weeg zo nodig de kosten mee bij de keuze (1B).
- Start bij een snelwerkend fentanylpreparaat met de laagste dosering (met uitzondering van het sublinguale tablet van 67 microgram) en titreer de dosis aan de hand van het effect op de doorbraakpijn (1B).
- Start bij een IR opioïd met 1/6 van de (equivalente) dagdosering van het opioïd (1C).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Doorbraakpijn kan worden gedefinieerd als 'een voorbijgaande toename van pijn, die spontaan optreedt of optreedt als gevolg van een specifieke, voorspelbare of onvoorspelbare factor, ondanks relatief stabiele en voldoende gereguleerde achtergrondpijn' [Davies 2009].

Doorbraakpijn wordt gezien bij 59% (range 40 tot 80%) van de patiënten met pijn bij kanker en heeft een grote impact op de kwaliteit van leven [Deandrea 2014]. Er wordt onderscheid gemaakt tussen spontane doorbraakpijn (42 tot 44% van alle gevallen van doorbraakpijn bij kanker), incidente doorbraakpijn (gerelateerd aan een aanwijsbare uitlokkende factor, 39 tot 44%) en mengvormen (15 tot 17%) [Davies 2011]. Bij incidente doorbraakpijn wordt onderscheid gemaakt tussen voorspelbare en onvoorspelbare doorbraakpijn.

De behandeling van doorbraakpijn bestaat uit [European Oncology Nursing Society 2013]:

- behandeling of vermijden van oorzakelijke en uitlokkende factoren;
- niet-medicamenteuze symptomatische behandeling;
- medicamenteuze symptomatische behandeling.

Bij deze uitgangsvraag wordt specifiek ingegaan op de medicamenteuze behandeling van doorbraakpijn met behulp van snelwerkende opioïden. Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen oraal (immediate release (IR)), subcutaan of intraveneus toegediend morfine, oxycodon en hydromorfon en sublinguaal toegediend buprenorfine enerzijds en snelwerkende fentanylpreparaten (rapid onset opioids, ROO's) anderzijds. ROO's worden toegediend via het slijmvlies van de mond (als buccale stick, buccaal tablet, buccale film of sublinguaal tablet) of als neusspray. ROO's werken sneller dan oraal toegediende opioïden, omdat ze niet via het maagdarmkanaal in het bloed hoeven te worden opgenomen.

Het doel van deze uitgangsvraag is om vast te stellen of er bij de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker een voorkeur is voor één van bovengenoemde (soort) geneesmiddelen op basis van effectiviteit, snelheid van werking, bijwerkingen en/of gebruiksgemak.

## Literatuur

### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstellingen:

- A. Wat is de effectiviteit van snelwerkende opioïden bij de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker?
- B. Wat zijn de bijwerkingen van snelwerkende opioïden bij de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker?

Voor de literatuursearch werd de volgende PICO opgesteld:

P:	patiënten met kanker en doorbraakpijn;
I:	snelwerkende opioïden (morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorphone of buprenorfine);
C:	placebo, andere opioïden, andere toedieningsvorm (tablet, film, spray) en/of andere toedieningsweg (buccaal, oro- of transmucosaal, (intra)nasaal, sublinguaal, subcutaan of intraveneus);
O:	pijnintensiteit; optreden van bijwerkingen.

### Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte effectiviteit een kritieke uitkomstmaat en bijwerkingen een belangrijke uitkomstmaat. De werkgroep hanteerde verschil in pijnintensiteit en snelheid van werking als uitkomstmaten voor de effectiviteit. In veel vergelijkende onderzoeken wordt de Pain Intensity Difference (PID) als primaire uitkomstmaat gebruikt. De PID is het verschil tussen de pijnscore op het moment van de toediening (baseline) en de pijnscore op een bepaald tijdstip na toediening. Bij de pijnscore wordt gebruik gemaakt van een Numeric Rating Scale (NRS) op een schaal van 0 tot 10, waarbij 0 geen pijn impliceert en 10 de ergst denkbare pijn. Een PID van >2 of een afname van de baseline pijnscore met minimaal 33% worden als klinisch relevant beschouwd [Farrar 2000]. Voor de klinische relevantie van een verschil in gemiddelde PID tussen twee verschillende middelen of tussen een middel en placebo wordt een waarde van  $\geq 0,5$  aangehouden [Farrar 1998, Kress 2009].

In de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar doorbraakpijn, patiënten met kanker, snel werkende opioïden (morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon of buprenorfine), placebo, andere opioïden en andere toedieningsvormen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 486 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

#### Vraagstelling A

- (systematische review van) vergelijkend onderzoek; prospectieve fase IV- studies met een follow-up van een maand of langer;
- snelwerkende opioïden versus placebo of andere snelwerkende opioïden;
- uitkomstmaat: PID.

## Vraagstelling B

- (systematische review van) vergelijkend onderzoek; prospectieve fase IV- studies met een follow-up van minimaal een maand;
- snelwerkende opioïden versus placebo of andere snelwerkende opioïden;
- minimaal één van de volgende uitkomstmaten: misselijkheid, obstipatie, sufheid, droge mond, verwardheid/delir.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 36 artikelen geselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 17 artikelen geëxcludeerd (zie exclusietabel); 19 artikelen zijn definitief geselecteerd voor vraagstelling A en/of vraagstelling B.

## **Samenvatting literatuur**

Twee systematische reviews, waarin tien vergelijkende studies worden beschreven, twee na de reviews verschenen vergelijkende studies en vijf observationele studies zijn de basis voor de beoordeling van de effectiviteit van snelwerkende opioïden en de beschrijving van bijwerkingen. De evidencetabellen hiervan en beoordeling van de kwaliteit van de individuele studies vindt u bij [Inleiding](#), bijlage 'evidence tabellen'.

## **Vraagstelling A: Snelwerkend fentanylpreparaat versus placebo of ander snelwerkend opioïd of niet-gerandomiseerde studies met follow-up van minimaal een maand.**

### Beschrijving studies

Negen studies vergeleken verschillende soorten snelwerkende fentanylpreparaten met een placebo [Farrar 1998, Kosugi 2014, Kress 2009, Novotna 2014, Portenoy 2006 en 2010a, Rauck 2009 en 2010, Slatkin 2007], één studie de fentanyl neusspray met de fentanyl buccale stick [Mercadante 2009], twee studies een snelwerkend fentanylpreparaat met IR morfine [Coluzzi 2001, Fallon 2011], en één studie een snelwerkend fentanylpreparaat met intraveneus toegediend morfine [Mercadante 2007]. Zie tabellen 1 en 2. Tien van deze twaalf studies zijn opgenomen in twee recente systematische reviews [Zeppetella 2013 en 2014]. Alle studies werden verricht bij patiënten met kanker.

Twee studies zijn gepubliceerd na de systematische reviews en derhalve niet daarin opgenomen [Kosugi 2014, Novotna 2014]. Kosugi [2014] vergeleek fentanyl buccale tablet met een placebo bij patiënten met kanker (N=136). Novotna [2014] vergeleek fentanyl als sublinguaal tablet met een placebo bij patiënten met kanker (N=91). De pijnintensiteit werd in beide studies gemeten op het moment van toedienen van het snelwerkende opioïd (baseline score). Op 10 (niet in de studie van Kosugi [2014]), 15, 30, 45 en 60 minuten na toediening werd vervolgens de pijnintensiteit opnieuw gemeten en vergeleken met de baseline score.

### Resultaten

#### Pijnintensiteit

De resultaten van de vergelijkende studies staan weergegeven in tabellen 1 en 2.

[Tabel 1. Verschillen in gemiddelde Pain Intensity Difference tussen snelwerkende fentanylpreparaten en placebo, oraal toegediende IR opioïden of intraveneus toegediend morfine en tussen IR morfine en placebo.](#)

[Tabel 2. Klinische relevantie van gemiddelde Pain Intensity Differences \(PIDs\) bij gebruik van snelwerkende fentanylpreparaten, placebo, oraal toegediende IR opioïden of intraveneus toegediend morfine.](#)

Bij de vergelijkingen van snelwerkend fentanyl met placebo werd 10 en 15 minuten na toediening een statistisch significant verschil in gemiddelde PID ten voordele van fentanyl gevonden bij respectievelijk vier van zes vergelijkingen en vijf van acht vergelijkingen ([Tabel 4. Aspecten van verschillende toedieningsvormen van ROO's](#)). Na 30, 45 en 60 minuten werd in alle gevallen een statistisch significant verschil ten voordele van fentanyl gevonden.

De verschillen in gemiddelde PIDs tussen fentanyl en placebo varieerden van 0,10 tot 1,95. Het verschil in de gemiddelde PID na 10 en 15 minuten tussen het snelwerkende fentanylpreparaat en placebo was in respectievelijk 1 van de 6 en 4 van de 8 vergelijkingen statistisch significant en >0,5, en dus klinisch relevant. Vanaf 30 minuten waren de verschillen klinisch relevant in vrijwel alle vergelijkingen.

De PIDs van de afzonderlijke studies staan nader uitgewerkt in [tabel 5. Bezwaren van patiënten tegen toedieningswegen van snelwerkende opioïden](#). De fentanyl neusspray en een van de twee sublinguale tabletten gaven al na 10 resp. 15 minuten een klinisch relevante daling van de gemiddelde pijnintensiteit (PID >2). Vanaf 30 minuten was er bij alle snelwerkende fentanylpreparaten sprake van een klinisch relevante afname van de pijn. Vanaf 30 minuten werd in toenemende mate ook bij

gebruik van een placebo een klinisch relevante afname van de pijn gezien. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn: 1) een verlaat placebo-effect, of 2) het spontane beloop van doorbraakpijn, waarbij ook zonder behandeling de pijn na 30 tot 45 minuten kan afzakken.

Uit tabel 5 blijkt dat het eerste meetmoment met een gemiddelde PID >2 bij gebruik van placebo 15 tot meer dan >30 minuten (mediaan 15 minuten) later was dan bij gebruik van een snelwerkend fentanylpreparaat.

Bij een indirecte vergelijking tussen IR morfine en placebo [Zeppetella 2013] was er pas na 45 minuten een significant verschil ten voordele van IR morfine (zie tabel 1).

Een gerandomiseerde open-label studie vergeleek de fentanyl neusspray met de buccale stick [Mercadante 2009]. Na 5, 10, 15, 20, 30 en 60 minuten waren er significante verschillen in de gemiddelde PID ten voordele van de neusspray. De PIDs na 10 en na 30 minuten bedroegen resp. 2,27 vs 1.08 ( $p < 0,001$ ) en 4.15 versus 3.39 ( $p < 0,001$ ).

Twee studies vergeleken een snelwerkend fentanylpreparaat met oraal toegediend IR morfine [Coluzzi 2001, Fallon 2011]. 15 minuten na toediening waren er in beide studies statistische significante (maar niet klinisch relevante) verschillen in de gemiddelde PID ten voordele van het snelwerkende fentanylpreparaat (respectievelijk 0,42 en 0,33, zie tabel 1).

Bij de studie van Coluzzi was na 15 minuten de pijnintensiteit ten opzichte van de baseline in beide groepen significant afgenomen, maar de daling was niet klinisch relevant (PID <2). Vanaf 30 minuten was de PID in beide groepen >2. De verschillen in gemiddelde PID na 30, 45 en 60 minuten bedroegen resp. 0,47, 0,49 en 0,50 ten voordele van de fentanyl buccale stick.

Fallon [2011] rapporteerde na 15 minuten een statistisch significante en klinisch relevante PID in beide groepen. Het verschil in gemiddelde PID bedroeg 0,33. De grootte van de verschillen op andere tijdstippen werden niet gespecificeerd. Wanneer de resultaten van de twee studies die de buccale stick [Coluzzi 2001] en de pectine neusspray [Fallon 2011] vergeleken met IR morfine gepoold worden [Zeppetella 2013], wordt een significant ( $p=0,048$ ) verschil gevonden in de PID op 15 minuten ten voordele van het snelwerkend fentanylpreparaat (gemiddeld verschil in PID 0,37 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,00 tot 0,73)).

In de studie van Coluzzi [2001] werd een klinisch relevant verschil (in die studie gedefinieerd als een afname van 33% van de baseline pijnscore) na 15 minuten gevonden bij 42,3% van de patiënten die behandeld werden met de buccale stick en bij 31,8% van de patiënten die IR morfine kregen.

In de studie van Fallon [2011] werd een klinisch relevant verschil (gedefinieerd als een PID van >2) gevonden:

- na 10 minuten bij 52,4% van alle episodes met doorbraakpijn bij patiënten die de pectine neusspray kregen en bij 45,4% van alle episodes bij de patiënten die IR morfine kregen; na 15 minuten bij resp. 75,5% en 69,3%.
- Eén studie vergeleek de fentanyl buccale stick met intraveneus toegediend morfine [Mercadante 2007]. Bij gebruik van de buccale stick was de PID na 15 minuten 2,8 en na 30 minuten 4,5. Na intraveneuze toediening van morfine waren de PIDs na 15 en 30 minuten respectievelijk 3,6 en 5,2. De p-waardes bedroegen 0,013 na 15 minuten en 0,059 na 30 minuten (ANOVA). Na 15 minuten was er dus een klinisch relevant verschil (0,8) in afname van de pijn ten voordele van intraveneus toegediend morfine.

#### Bewijskracht van de literatuur

De meta-analyse van Zeppetella [2014] is bekritiseerd vanwege [Meijler 2014]:

- het niet includeren van drie studies die in de Cochrane analyse wel waren opgenomen;
- het includeren van een studie [Mercadante 2009] waarvan de kwaliteit van de data in twijfel zijn getrokken [European Medicines Agency 2009];
- twijfel over de nauwkeurigheid van de weergave van de PIDs;
- onduidelijkheid over een aantal statistische bewerkingen.

Om deze reden zijn alle studies afzonderlijk beoordeeld. Omdat de studie van Mercadante (2009420) uiteindelijk toch meegenomen is in het rapport van de EMEA is de studie toch opgenomen in deze richtlijn.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij fentanyl pectine neusspray versus placebo is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet vanwege imprecisie.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij fentanyl sublinguale tabletten versus placebo is met één niveau verlaagd

vanwege imprecisie.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij fentanyl buccale oplosbare film versus placebo is met één niveau verlaagd vanwege imprecisie.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij fentanyl buccale tablet versus placebo is met één niveau verlaagd vanwege een discrepantie in bevindingen tussen de drie studies.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij de fentanyl buccale stick (OTFC) versus placebo is met één niveau verlaagd vanwege imprecisie.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij de fentanyl neusspray versus de fentanyl buccale stick (OTFC) is met drie niveaus verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet en een kleine onderzoekspopulatie.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij oraal toegediend IR morfine versus placebo is met drie niveaus verlaagd vanwege het ontbreken van direct vergelijkende studies.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij de fentanyl buccale stick (OTFC) versus oraal toegediend IR morfine is met één niveau verlaagd vanwege imprecisie.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij fentanyl pectine neusspray versus oraal toegediend IR morfine is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (het ontbreken van blinding, hoge loss-to-follow-up) en een kleine onderzoekspopulatie (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij de fentanyl buccale stick (OTFC) versus intraveneus toegediend morfine is met 3 niveaus verlaagd vanwege imprecisie, ontbreken van blinderen en zeer kleine onderzoekspopulatie.

## **Vraagstelling B: Bijwerkingen van de snelwerkende opioïden**

### Beschrijving studies

Naast de vergelijkende studies die zijn opgenomen in de reviews van Zeppetella zijn vijf prospectieve studies geselecteerd met een follow-up van enkele maanden [Nalamachu 2011, Payne 2001, Portenoy 2010a, Taylor 2014, Weinstein 2009]. Alle vijf studies waren open-label, multicentre studies. Nalamachu [2011] onderzocht het gebruik van de fentanyl sublinguale tablet bij 96 patiënten met een mediane follow-up van 149 dagen. Evaluatie vond maandelijks plaats. Payne (2001488) onderzocht het gebruik van de fentanyl buccale stick (OTFC) (N=155) gedurende 1 tot 423 dagen (mediaan 91 dagen). Portenoy [2010b] onderzocht het effect van de fentanyl pectine neusspray bij 356 patiënten gedurende vier maanden. Taylor [2014] onderzocht het gebruik van de pectine neusspray bij 401 patiënten met een mediane follow-up van 325 dagen. Weinstein [2009] heeft het gebruik onderzocht van fentanyl buccale tabletten (N=197) met een follow-up van minimaal 12 maanden. De mediane behandelingsduur was 122 dagen.

In het artikel van Coluzzi [2001] was geen onderscheid mogelijk tussen de bijwerkingen van OTFC en de bijwerkingen van IR morfine. Daarom is deze studie niet in de analyse opgenomen.

### Resultaten

In [tabel 3. Bijwerkingen van snelwerkende fentanylpreparaten \(ROO's\)](#) staan de meest voorkomende bijwerkingen (sufheid, duizeligheid, misselijkheid, braken en obstipatie) weergegeven per preparaat en per studie. Sufheid komt voor bij 1,3 tot 27,2% (mediaan 5,3%), duizeligheid bij 0 tot 22% (4,6%), misselijkheid bij 1,3 tot 22% (8,2%), braken bij 2,2 tot 13,6% (5,4%), en obstipatie bij 1,3 tot 10% (6,3%).

### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de studies over bijwerkingen van snelwerkende fentanylpreparaten is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag wegens beperkingen in studieopzet (onduidelijkheid over of afwezigheid van randomisatieprocedure en blinding), imprecisie en heterogeniteit van de geïncludeerde studies.

## **Conclusies**

### **Vraagstelling A: Snelwerkend fentanylpreparaat versus placebo of ander snelwerkend opioïd of niet-**

## gerandomiseerde studies met follow-up van minimaal een maand.

- Verschil in PID: fentanyl neusspray versus placebo.  
Er is bewijs van hoge kwaliteit dat fentanyl neusspray op 10, 15, 20, 30, 40 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geeft dan een placebo (hoog GRADE).  
[Kress 2009, Zeppetella 2013, Zeppetella 2014]
- Verschil in PID: fentanyl pectine neusspray versus placebo.  
Er is bewijs van matige kwaliteit dat fentanyl pectine neusspray op 15, 30, 45 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geeft dan een placebo (matig GRADE).  
[Portenoy 2010b, Zeppetella 2013, Zeppetella 2014]
- Verschil in PID: fentanyl sublinguale tabletten versus placebo.  
Er is bewijs van matige kwaliteit dat fentanyl sublinguale tabletten op 30, 45 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geven dan een placebo (matig GRADE).  
[Novotna 2014, Rauck 2009, Zeppetella 2013, Zeppetella 2014]
- Verschil in PID: fentanyl buccale oplosbare film versus placebo.  
Er is bewijs van matige kwaliteit dat fentanyl buccale oplosbare film op 30, 45 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geeft dan een placebo (matig GRADE).  
[Rauck 2010, Zeppetella 2013, Zeppetella 2014]
- Verschil in PID; fentanyl buccale tabletten versus placebo.  
Er is bewijs van matige kwaliteit dat fentanyl buccale tabletten op 10, 15, 30, 45 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geven dan een placebo (matig GRADE).  
[Kosugi 2014, Slatkin 2007, Zeppetella 2013, Zeppetella 2014]
- Verschil in PID; fentanyl buccale stick (OTFC) versus placebo.  
Er is bewijs van matige kwaliteit dat fentanyl buccale stick (OTFC) op 15, 30, 45 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geeft dan een placebo (matig GRADE).  
[Farrar 1998, Zeppetella 2013, Zeppetella 2014]
- Verschil in PID; IR morfine versus placebo.  
Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat IR morfine op 45 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geeft dan een placebo (zeer laag GRADE).  
[Zeppetella 2014]
- Verschil in PID; fentanyl neusspray versus fentanyl buccale stick.  
Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat fentanyl neusspray op 5, 10, 15, 20, 30 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geeft dan de fentanyl buccale stick (zeer laag GRADE).  
[Mercadante 2009]
- Verschil in PID; fentanyl buccale stick (OTFC) versus oraal toegediend IR morfine.  
Er is bewijs van matige kwaliteit dat de fentanyl buccale stick (OTFC) op 15, 30, 45 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geven dan oraal toegediend IR morfine (matig GRADE).  
[Coluzzi 2001, Zeppetella 2013, Zeppetella 2014]
- Verschil in PID; fentanyl pectine neusspray versus oraal toegediend IR morfine.  
Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat de fentanyl pectine neusspray op 15, 30, 45 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geven dan oraal toegediend IR morfine (zeer laag GRADE).  
[Fallon 2011, Zeppetella 2013, Zeppetella 2014]
- Verschil in PID: fentanyl buccale stick (OTFC) versus intraveneus toegediend morfine.  
Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat de fentanyl buccale stick op 15 minuten na toediening een minder sterkere reductie van de pijnintensiteit geeft dan intraveneus toegediend morfine (zeer laag GRADE).  
[Mercadante 2007]
- Snelheid van werking: snelwerkende fentanylpreparaten versus placebo.  
Er is bewijs van matige kwaliteit dat de snelwerkende fentanylpreparaten sneller een klinisch relevante pijnverlichting geven dan placebo (matig GRADE).  
[Farrar 1998, Kosugi 2014, Kress 2009, Novotna 2014, Portenoy 2006 en 2010a, Rauck 2009 en 2010, Slatkin 2007]
- Snelheid van werking: fentanyl neusspray versus fentanyl buccale stick (OTFC).  
Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat de fentanyl neusspray sneller een klinisch relevante pijnverlichting geeft dan de fentanyl buccale stick (zeer laag GRADE).  
[Mercadante 2009]

- Snelheid van werking: fentanyl buccale stick versus IR morfine.  
Er is bewijs van matige kwaliteit dat de fentanyl buccale stick sneller een klinisch relevante pijnverlichting geeft dan IR morfine (matig GRADE).  
[Coluzzi 2001, Zeppetella 2013, Zeppetella 2014]
- Snelheid van werking: fentanyl pectine neusspray versus IR morfine.  
Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat de fentanyl buccale stick en de fentanyl pectine neusspray sneller een klinisch relevante pijnverlichting geeft dan IR morfine (zeer laag GRADE).  
[Fallon 2011, Zeppetella 2013, Zeppetella 2014]

## Vraagstelling B: Bijwerkingen van de snelwerkende opioïden

- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat sufheid, misselijkheid, braken en obstipatie als bijwerkingen optreden bij >5% van de patiënten, die behandeld worden met snelwerkende fentanylpreparaten (zeer laag GRADE).  
[Fallon 2011, Farrar 1998, Kosugi 2014, Kress 2009, Mercadante 2009, Nalamachu 2011, Novotna 2014, Payne 2001, Portenoy 2006, 2010a en 2010b, Rauck 2009 en 2010, Slatkin 2007, Weinstein 2009]

## Overwegingen

Bij de keuze van medicatie voor doorbraakpijn spelen de volgende factoren een rol:

- effectiviteit;
- farmacokinetisch profiel van het middel (vooral snelheid en duur van werking) in relatie tot het type en de duur van de doorbraakpijn bij de individuele patiënt;
- bijwerkingen en risico's;
- gebruiksgemak, tevredenheid en voorkeur van de patiënt;
- kosten.

## Effectiviteit

De ROO's zijn bewezen effectiever (in de zin van een sterkere en snellere afname van pijn) dan placebo en leiden tot een klinisch relevante afname van de pijnintensiteit. Hoewel de IR opioïden niet direct vergeleken zijn met placebo is er geen twijfel over de effectiviteit van deze middelen. IR opioïden leiden (uiteindelijk) ook tot een klinisch relevante afname van de pijnintensiteit.

De interpretatie van de pijnscores na toediening van de ROO's en de IR opioïden wordt bemoeilijkt door a) een mogelijk placebo-effect van deze middelen, en b) het spontane beloop van doorbraakpijn, waardoor een daling van de pijnintensiteit niet noodzakelijk wijst op een therapeutisch effect van het gegeven middel (immers, ook zonder medicatie had de pijnintensiteit op het desbetreffende tijdstip kunnen afnemen door het spontane beloop van de doorbraakpijn).

Vijf studies (zie eerder voor de beschrijving) onderzochten de effectiviteit van een snelwerkend fentanylpreparaat op een termijn van weken tot maanden [Nalamanchu 2011, Payne 2001, Portenoy 2010a, Taylor 2014, Weinstein 2009]. Alle studies waren open-label, multicentre studies. In de studie van Payne [2001] traden 38.595 episodes met doorbraakpijn op, waarvan ongeveer 92% succesvol behandeld werden met de buccale stick. Er was geen trend voor afname van de effectiviteit in de loop van de tijd. In bovengenoemde studies staakte 2 tot 4% van de patiënten het snelwerkende fentanylpreparaat vanwege onvoldoende of geen effect.

Voor de ROOs geldt evenzeer als voor de oraal toegediende immediate release opioïden dat in principe de onderhoudsdosering moet worden aangepast als er meer dan 3x/24 uur een ROO gebruikt wordt voor onvoorspelbare doorbraakpijn.

## Farmacokinetisch profiel

Hoewel de direct vergelijkende studies een minder uitgesproken verschil laten zien, suggereert indirecte vergelijking sterk dat de ROOs significant sneller werker dan de IR opioïden. Het verschil zit in de orde van grootte van 15 minuten. Ervan uitgaande dat patiënten prijs stellen op een snel effect van doorbraakmedicatie is dit een voordeel van ROO's ten opzichte van IR opioïden bij onvoorspelbare doorbraakpijn. Voor voorspelbare doorbraakpijn geldt dit voordeel niet, omdat de IR opioïden ruim tevoren



gegeven kunnen worden (bijvoorbeeld 30 tot 40 minuten voor de verzorging).

De kortere duur van de werking van de ROOs kan zowel een voordeel zijn als een nadeel ten opzichte van de IR opioïden, afhankelijk van de duur van de doorbraakpijn. Bij kortdurende (<1 uur) doorbraakpijn is de kortere werkingsduur van de ROO's een voordeel omdat de patiënt niet onnodig lang wordt blootgesteld aan het opioïd (waarbij hij of zij bijwerkingen kan ervaren op een moment dat er geen therapeutisch effect meer noodzakelijk is). Anderzijds kan het bij langdurige doorbraakpijn voorkomen dat een ROO al is uitgewerkt terwijl de doorbraakpijn nog niet is verdwenen.

De kenmerken van de doorbraakpijn bij de individuele patiënt zijn derhalve een belangrijke overweging bij de keuze tussen een ROO of een IR opioïd.

## Bijwerkingen en risico's

Hoewel er geen goede directe vergelijkende studies zijn, is er op basis van niet- vergelijkend onderzoek geen reden om te veronderstellen dat de ROO's en de IR opioïden verschillen in frequentie, type of ernst van bijwerkingen. Minder dan 5% van de patiënten staakt een snelwerkend fentanylpreparaat vanwege bijwerkingen [Nalamachu 2011, Payne 2001, Portenoy 2010a, Taylor 2014, Weinstein 2009].

De werkgroep hoort geluiden op de werkvloer dat er soms sprake is van misbruik van ROO's. Het snelle effect ervan zou hieraan kunnen bijdragen. In de literatuur zijn er incidentele meldingen van misbruik en aberrant medicatiegedrag bij gebruik van ROO's door patiënten met kanker [Granata 2014, Passik 2011, Nunez-Olarte 2011]. Dit is echter niet structureel onderzocht. In de studies met lange follow-up [Payne 2001, Taylor 2014, Weinstein 2009] wordt geen melding gemaakt van misbruik.

De werkgroep vindt de kans op misbruik geen overweging bij de keuze van een middel voor doorbraakpijn, maar benadrukt wel het belang van goede informatie en controle van het juiste gebruik ervan.

## Gebruiksgemak, tevredenheid en voorkeur van de patiënt

Een aantal studies heeft het gebruiksgemak van snelwerkende opioïden en de voorkeur van patiënten voor een specifiek middel onderzocht.

Mercadante [2009] verrichtte een gerandomiseerde, open-label crossover studie waarbij de fentanyl neusspray werd vergeleken met de buccale stick. 77,4% van de 86 patiënten, die de studie voltooiden had een voorkeur voor de neusspray en 22,6% een voorkeur voor de stick. 90,1% van de patiënten vond de neusspray (erg) gemakkelijk in het gebruik en 39,8% vond de stick (erg) gemakkelijk.

England [2011] onderzocht het gebruiksgemak van een sublinguale tablet, buccale tablet en neusspray zonder werkzame stof in een cross-over design bij 30 patiënten met kanker, die doorbraakmedicatie gebruikten (22 IR morfine, 7 IR oxycodon en 1 s.c. morfine). De toegankelijkheid van de verpakking, het gebruiksgemak, de smaak en het algemene oordeel werden gescoord op een schaal van 1 (zeer positief) tot 7 (zeer negatief). Zie [tabel 4. Aspecten van verschillende toedieningsvormen van ROO's](#). Beperkingen van deze studie waren het kleine aantal patiënten, het ontbreken van blinding en het feit dat de beoordeling van de eigen medicatie gebaseerd was op herinnering.

Walker onderzocht door middel van een vragenlijst bij 100 patiënten met kanker in Engeland welke toedieningsweg ze acceptabel vonden voor milde tot matige pijn en voor ernstige pijn [Walker 2003].

[Tabel 5. Bezwaren van patiënten tegen toedieningswegen van snelwerkende opioïden.](#)

In twee studies werd aan patiënten met kanker en doorbraakpijn gevraagd of ze behandeld zouden willen worden met oromucosaal of intranasaal toegediende middelen voor doorbraakpijn [Davies 2011, Bedard 201]. Een deel van de patiënten gaf aan dat graag te willen, maar een ander deel gaf bezwaren aan, vooral op grond van eerdere ervaringen. In de studie van Nalamachu [2011] was 77% van de patiënten (zeer) tevreden over het sublinguale fentanyltablet.

Op grond van de literatuur kan (vanwege het beperkte aantal studies en de zeer lage kwaliteit ervan) geen voorkeur worden uitgesproken voor een specifieke toedieningsvorm van de ROO's. De voorkeur, eerdere ervaringen, en mogelijkheden en beperkingen van patiënten dienen leidend te zijn bij een keuze.

Velasquez Rivera [2014] vergeleek de fentanyl sublinguale tablet met IR morfine in een dubbelblinde, vergelijkende (maar niet

gerandomiseerde) studie bij patiënten met kanker (N=40). Op de 3e, 7e, 15e en 30e dag hielden de patiënten een dagboek bij, waarin ze aangaven hoe snel het pijnstillend effect van de doorbraakmedicatie optrad. Ze gaven tevens aan hoe tevreden ze waren over de doorbraakmedicatie. 65% van de patiënten was zeer tevreden over de sublinguale tablet en 35% tevreden. Voor IR morfine bedroegen de percentages 10% en 55%.

## Kosten

In de keuze voor een middel van doorbraakpijn zal het kostenaspect meegewogen (moeten) worden. De kosten van de IR opioïden zijn immers beduidend lager dan die van de ROO's. De kosten per toediening voor de goedkoopste vormen van IR morfine en oxycodon (de in Nederland meest gebruikte IR opioïden voor doorbraakpijn) bedragen (september 2014) minder dan €0,30 per toediening, terwijl de kosten van de ROO's (afhankelijk van soort en soms van dosering) in de orde van grootte van €3,- tot €6,- per toediening bedragen.

Het is denkbaar dat een betere controle van doorbraakpijn leidt tot minder bezoek aan huisarts en polikliniek en minder ziekenhuisopnames. Als de ROO's een beter effect hebben op doorbraakpijn, zouden ze indirect kunnen leiden tot kostenbesparing. Een studie in de Zweedse setting suggereert een positieve kosteneffectiviteitsratio van fentanyl neusspray vergeleken met fentanyl buccale tablet en fentanyl buccale stick [Vissers 2011]. Er is echter onvoldoende evidentie om definitieve conclusies over de voorkeur voor ROO's te kunnen trekken op basis van kosteneffectiviteitsdata [Kuo 2013].

### Aanbevelingen in bestaande richtlijnen

Vershillende richtlijnen geven aanbevelingen voor de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker [Davies 2009, Caraceni 2012 en 2013, European Oncology Nursing Society 2013].

In deze richtlijnen worden de volgende aanbevelingen geformuleerd:

- zorg voor goede controle van de achtergrondpijn;
- doe bij iedere patiënt een zorgvuldige analyse van de kenmerken van zijn of haar doorbraakpijn;
- documenteer de reden, de soort, de dosering en de frequentie van de doorbraakmedicatie;
- hoog de dosering van de onderhoudsbehandeling op als er meer dan drie keer per dag doorbraakmedicatie wordt ingenomen voor onvoorspelbare doorbraakpijn;
- behandel, indien mogelijk, de oorzaak van de doorbraakpijn (bijv. door middel van radiotherapie of systeemtherapie);
- vermijd of behandel uitlokkende factoren voor doorbraakpijn;
- maak gebruik van niet-medicamenteuze maatregelen (massage, warmte, koude, afleiding, ontspanningsoefeningen);
- overweeg het gebruik van invasieve technieken, zoals zenuwblokkades of neuromodulatie;
- start met de laagste dosering van de ROO's en titreer de dosering aan de hand van het effect;
- geef bij gebruik van een IR opioïd per keer 1/6e van de (equivalente) dagdosering;
- geef bij voorspelbare doorbraakpijn een ROO of een IR opioïd en houd daarbij rekening met de tijd die nodig is voor een effect op de pijn;
- kies bij onvoorspelbare doorbraakpijn voor een ROO als een snel en kortdurend effect is gewenst en voor een IR opioïd als dat niet het geval is;
- kies voor intraveneuze toediening (mits haalbaar en gewenst) van een opioïd als een zeer snel effect gewenst is.

## Toediening van opioïden, dosering en dosistitratie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

#### Uitgangsvraag

Op welke wijze dient te worden omgegaan met de toedieningsweg, de dosis en het doseerinterval van sterkwerkende opioïden bij patiënten met kanker?

Methode:

- evidence-based (literatuur t/m 2007)
- consensus-based (literatuur 2008-2017)

### Aanbevelingen

- Start bij toepassing van opioïden bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker met een oraal of transdermaal toegediend opioïd.
- Indien wordt gekozen voor de orale toedieningsweg start met morfine, oxycodon, hydromorfon of tapentadol met vertraagde afgifte, aangevuld met een snel werkend opioïd voor doorbraakpijn (zie [Doorbraakpijn](#)). Gebruikelijke startdoses bij opioïdnaïeve patiënten zijn: 2 dd 20 mg (2 dd 10 mg bij patiënten > 70 jaar) slow release morfine of 2 dd 10 mg slow release oxycodon (2 dd 5 mg bij patiënten > 70 jaar). Voor slow release hydromorfon is de laagst mogelijke startdosis 2 dd 4 mg overeenkomend met 2 dd 30 mg slow release morfine. Bij tapentadol wordt gestart met 2dd 50 mg.
- Indien wordt gekozen voor de transdermale toedieningsweg start met fentanyl, aangevuld met een snel werkend opioïd voor doorbraakpijn (zie [Doorbraakpijn](#)). De gebruikelijke startdosis bij opioïdnaïeve patiënten is één pleister van 12 µg/uur om de drie dagen.
- Start met subcutane of intraveneuze toediening van morfine, oxycodon of hydromorfon indien een snel effect gewenst is of als de pijn onvoldoende onder controle is met oraal of transdermaal toegediende opioïd. Maak in het ziekenhuis gebruik van Patient Controlled Anesthesia (PCA) bij patiënten die controle willen en kunnen hebben over toediening van doorbraakmedicatie.
- Rectale toediening van slow release morfine of oxycodon wordt niet aangeraden als onderhoudsbehandeling. In voorkomende gevallen kan slow release morfine of oxycodon tijdelijk rectaal worden toegediend indien de tabletten niet oraal kunnen worden ingenomen en de fentanylpleister niet kan worden toegepast.
- Beoordeel het effect van de behandeling met slow release opioïden na 24 uur. Hoog bij onvoldoende effect de dosering op in stappen van 50%.

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Voor het behandelingsplan zijn keuze van het analgeticum, de toedieningsweg, de dosis en het doseerinterval van belang [Enting 2001, De Graeff 2006d, Hanks 2001, Levy 2005, Quigley 2006].

Morfine, oxycodon en hydromorfon zijn beschikbaar als orale 4 uur werkende preparaten en als 12 uur werkende preparaten met gereguleerde afgifte. Fentanyl is beschikbaar voor transdermale toediening (fentanylpleister). Bij de parenterale (subcutane of intraveneuze) toediening bestaat de meeste ervaring met morfine. De parenterale toedieningsvorm daarvan wordt veel gebruikt: het middel is goedkoop en is geregistreerd voor deze indicatie. Fentanyl, oxycodon, hydromorfon en methadon worden wel subcutaan of intraveneus toegediend, maar de ervaring hiermee is beperkt. Voor methadon geldt bovendien dat de parenterale toedieningsvorm

moeilijk verkrijgbaar is en subcutane infusie nogal eens lokale irritatie geeft.

Voor de belangrijkste opioïden, morfine, hydromorfon, oxycodon en fentanyl, kan geen optimale en ook geen maximale dosis (ontbreken van plafondeffect) worden aangegeven. De vereiste dagdosering voor een voldoende analgesie kan tussen patiënten significant verschillen. Hoewel voor de meeste patiënten minder dan 240 mg oraal toegediende morfine per dag volstaat voor adequate pijncontrole, kunnen patiënten met kanker en ernstige pijn soms duizenden milligrammen morfine per dag nodig hebben.

Een adequate doortastende doseerstrategie is belangrijk om snelle analgesie te bereiken bij patiënten met pijn bij kanker [Davis 2004, Enting 2001, Levy 2005]. Titratie vindt in eerste instantie plaats door geplande dosisescalatie in vaste of variabele doseerintervallen, al dan niet voorafgegaan door een oplaaddosis van oraal of parenteraal toegediende opioïden. De dosis wordt opwaarts getitreerd totdat een voldoende analgetisch effect is bereikt of onacceptabele bijwerkingen optreden. Vanwege dit laatste kan soms in tweede instantie een dosisvermindering noodzakelijk zijn.

Bij het vaststellen van de doseerstrategie moet rekening worden gehouden met de halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van het opioïd [Enting 2001, Levy 2005]. Het effect van een verandering van de dosering zal na vier- tot vijfmaal de  $t_{1/2}$  in de nieuwe evenwichtssituatie ('steady state') worden bereikt. Voor bijvoorbeeld morfine met  $t_{1/2} = 4$  uur van de actieve metaboliet, zal dit na 16-20 uur optreden, maar voor methadon met  $t_{1/2} = 25$  uur gemiddeld pas na vier tot vijf dagen.

Het analgetische effect van orale kortwerkende opioïden start binnen 30 minuten en houdt 4 uur aan. Wanneer bij gebruik hiervan de pijn binnen 4 uur terugkeert, gaat de voorkeur uit naar dosisverhoging. Verlaging van het doseerinterval tot 3 of 2 uur is onpraktisch en belastend.

Ook voor 12 uur werkende orale opioïden met geregleerde afgifte wordt om deze reden dosisverhoging geprefereerd boven verlaging van het doseerinterval. Voor toepassing van 24 uur werkende preparaten met geregleerde afgifte kan een analoge werkwijze worden gevolgd, dat wil zeggen dosisverhoging en niet verlagen van doseerinterval. Ook voor transdermaal fentanyl geldt dat bij onvoldoende analgesie gedurende 72 uur de dosis moet worden verhoogd.

Voor de intermitterende parenterale toediening van morfine en oxycodon geldt een doseerinterval van 3 tot 4 uur voor subcutane toediening en 2 tot 3 uur voor intraveneuze toediening.

De module van 2019 is een consensus-based update van de module van de NVA-richtlijn van 2008. Het literatuuronderzoek en de overwegingen worden gescheiden beschreven.

In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende aanbevelingen:

- Bij toepassing van opioïden bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker moet worden gestart met een oraal of transdermaal toegediend opioïd. Indien een snel effect gewenst is, wordt gestart met subcutane of intraveneuze toediening van morfine.
- Indien wordt gekozen voor de orale toedieningsweg, wordt gestart met morfine, oxycodon of hydromorfon met vertraagde afgifte, aangevuld met een kortwerkend opioïd voor doorbraakpijn. Gebruikelijke startdoses bij opioïdnaïeve patiënten zijn: 2 dd 20 mg (2 dd 10 mg bij patiënten > 70 jaar) slow release morfine of 2 dd 10 mg slow release oxycodon (2 dd 5 mg bij patiënten > 70 jaar). Voor slow release hydromorfon is de laagst mogelijke startdosis 2 dd 4 mg, overeenkomend met 2 dd 30 mg slow release morfine.
- Indien wordt gekozen voor de transdermale toedieningsweg, wordt gestart met fentanyl, aangevuld met een kortwerkend opioïd voor doorbraakpijn. De gebruikelijke startdosis bij opioïdnaïeve patiënten is één pleister van 12 µg/ uur om de drie dagen.
- Rectale toediening van slow release morfine wordt niet aangeraden als onderhoudsbehandeling. In voorkomende gevallen kan slow release morfine tijdelijk rectaal worden toegediend indien de tabletten niet oraal kunnen worden ingenomen en de fentanylpleister niet kan worden toegepast.
- Het effect van de behandeling met opioïden kan worden beoordeeld bij het bereiken van de evenwichtssituatie na vier- tot vijfmaal de halfwaardetijd van het opioïd of de actieve metaboliet(en) daarvan. Voor de praktijk betekent dit dat het effect van oraal toegediend morfine, oxycodon en hydromorfon na 24 uur kan worden beoordeeld en van transdermaal toegediend fentanyl na 48 uur.

## Literatuur

### Tot 2007

Er is geen systematisch onderzoek verricht naar de voor- en nadelen van de verschillende toedieningswegen (oraal, rectaal,

transdermaal, subcutaan, intramusculair, intraveneus, epiduraal of intrathecaal). Alle bestaande richtlijnen geven op basis van het gebruiksgemak in zijn algemeenheid de voorkeur aan de orale of transdermale toedieningsweg [Enting 2001, De Graeff 2006d, Hanks 2001, Levy 2005, Quigley 2005].

In twee onderzoeken (bij 10 respectievelijk 27 patiënten) werd orale toediening van slow release morfine vergeleken met rectale toediening van slow release morfine (Babul 1998, Wilkinson 1992). Bij geen van beide onderzoeken werd een verschil in pijnscores of gebruik van rescuemedicatie gevonden. Om praktische redenen heeft de rectale toedieningsweg niet de voorkeur bij chronisch gebruik.

Evenmin zijn er 'evidence-based' richtlijnen voorhanden voor dosering en dosistitratie met optimaal klinisch effect en minimaal risico op bijwerkingen. In een systematische review over dosistitratie van oraal en parenteraal toegediende opioïden bij patiënten met kanker en pijn [Davis 2004] zijn acht prospectieve onderzoeken geïncludeerd (waarvan twee gerandomiseerd (Harris 2003, Klepstad 2003]) en één retrospectief onderzoek.

De belangrijkste conclusie van deze review is dat de doseerfrequentie bepalend is voor de snelheid waarmee het analgetisch effect optreedt, onafhankelijk van de startdosis van het opioïd. In geen van de onderzoeken werd respiratoire depressie door opioïdgebruik gerapporteerd. De kwaliteit van de geïncludeerde onderzoeken liet echter te wensen over. Bij de meerderheid van de patiënten in de onderzoeken trad binnen 24 uur verbetering van de pijnklachten op. Verlichting van pijn werd het snelst bereikt met parenterale (subcutane of intraveneuze) doseerschema's [Harris 2003]. Er werd geen verschil gevonden in tijd tot adequate verlichting van pijn bij titratie met kortwerkende morfine versus titratie met morfine met gereguleerde afgifte [Klepstad 2003].

Het enige recente onderzoek (niet opgenomen in de genoemde review) naar dosistitratie van opioïden bij kankerpijn biedt door methodologische beperkingen evenmin voldoende basis om een concreet protocol aan te bevelen [Wells 2004].

Ondanks het ontbreken van eenduidige literatuurgegevens over dosistitratie geven diverse richtlijnen enkele vuistregels [Enting 2001, De Graeff 2006d, Hanks 2001, Levy 2005, Quigley 2005]. Daarin wordt aanbevolen om bij drie of meer keer per dag gebruik van doorbraakmedicatie de onderhoudsdosering per dag te verhogen met ten minste de gebruikte dosering van de doorbraakmedicatie per dag. Verder wordt bij toepassing van oraal toegediende morfine voor ernstige pijn een dosisverhoging van 50-100% per dag en voor matige pijn een dosisverhoging van 25-50% per dag geadviseerd. Bij het optreden van bijwerkingen van een opioïd wordt gesuggereerd om een of twee doseringen van de onderhoudsbehandeling over te slaan, gevolgd door een 25-50% dosisreductie per dag. Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van opioïden bij patiënten met kanker en pijn geen risico op verslaving met zich meebrengt, mits er geen sprake is van andere risicofactoren voor verslaving [Aronoff 2000]. Twee prospectieve onderzoeken bij 11.882 en 550 patiënten met kanker die werden behandeld met opioïden, lieten slechts vier respectievelijk één geval van verslaving zien [Porter 1980, Schug 1992].

Het ontbreken van een risico op verslaving impliceert echter niet dat er geen sprake is van lichamelijke afhankelijkheid bij langer gebruik van opioïden. Dit betekent dat het plotseling staken van opioïden gepaard kan gaan met onthoudingsverschijnselen. Om die reden geven enkele richtlijnen aan dat bij het effectief wegnemen van de oorzaak van de pijn of succesvolle blokkade van de pijntransmissie de dagdosering met 25-50% moet worden verlaagd op geleide van pijn, toepassing van doorbraakmedicatie en bijwerkingen van het opioïd om een onthoudingssyndroom te vermijden.

#### 2007-2016

In 2011 verscheen een review van Klepstad met een review van methodes voor dosistitratie van opioïden [Klepstad 2011]. Deze beschrijft 13 beschrijvende studies en 2 gerandomiseerde studies.

In 2010 verscheen eveneens een review van Radbruch over alternatieve toedieningswegen van opioïden [Radbruch 2011]. Er werden 18 vergelijkende studies gevonden, waarbij geen verschillen in effectiviteit of bijwerkingen werden gevonden tussen rectale, subcutane en intraveneuze toediening van opioïden. Intraveneuze toediening van opioïden had een sneller effect dan rectale toediening.

## Conclusies

- Deskundigen zijn van mening dat bij de medicamenteuze behandeling van pijn bij patiënten met kanker de orale of transdermale toedieningsweg voordelen heeft boven andere toedieningswegen (niveau 4).  
[D: Enting 2001, De Graeff 2006d, Hanks 2001, Levy 2005, Quigley 2005]

- Het is aannemelijk dat de rectale toediening van slow release morfine even effectief is als orale toediening bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker (niveau 2).  
[B: Babul 1998, Wilkinson 1992]
- Er zijn aanwijzingen dat bij optimale dosistitratie van opioïden verbetering van de pijnklachten bij patiënten met kanker meestal binnen 24 uur wordt bereikt (niveau 3).  
[C: Davis 2004]
- Het is aannemelijk dat parenterale toediening van opioïden sneller tot adequate pijnstilling leidt dan orale toediening (niveau 2).  
[A2: Harris 2003]
- Het is aannemelijk dat dosistitratie met immediate release morfine niet tot snellere pijnstilling leidt bij patiënten met kanker dan dosistitratie met slow release morfine  
[A2: Klepstad 2003]
- Deskundigen zijn van mening dat het effect van opioïden op de pijn, het optreden van bijwerkingen en de hoeveelheid benodigde doorbraakmedicatie bepalend zijn voor optimale dosistitratie en snelheid ervan (niveau 4).  
[D: Enting 2001, De Graeff 2006d, Hanks 2001, Levy 2005, Quigley 2005]
- Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van opioïden bij patiënten met kanker en pijn niet leidt tot verslaving  
[C: Aronoff 2000, Porter 1980, Schug 1992]
- Er is geen verschil in effectiviteit of bijwerkingen tussen rectale, subcutane en intraveneuze toediening van opioïden.  
[Radbruch 2011]

## Overwegingen

### 2008

Bij het maken van een keuze voor middelen, doseringen, doseringsinterval en toedieningsweg spelen de volgende factoren mede een rol:

- gebruiksgemak en praktische toepasbaarheid;
- ervaring met het middel en met de toedieningsweg ervan;
- farmacokinetische overwegingen;
- beschikbaarheid;
- kosten en vergoeding door de ziektekostenverzekering

### 2019

In 2012 zijn aanbevelingen van de EAPC [Caraceni 2012] gepubliceerd over de behandeling van pijn bij patiënten met kanker, o.a. gebaseerd op de bovengenoemde reviews van Klepstad [2011] en Radbruch [2011].

De EAPC-richtlijn formuleert een zwakke aanbeveling dat zowel IR als SR opioïden kunnen worden gebruikt voor dosistitratie, aangevuld met IR opioïden zo nodig. Morfine, fentanyl, oxycodon of hydromorfon worden aanbevolen als eerste keuze opioïd (zwakke aanbeveling).

Klepstad [2011] adviseert een startdosis van 30 mg morfine/24 uur bij opioïdnaïeve patiënten. Hij geeft aan dat er geen onderbouwing is voor specifieke schema's voor het ophogen van de dosis bij onvoldoende effect van opioïden.

De EAPC formuleerde de volgende aanbevelingen t.a.v. toedieningsweg:

- Rectale toediening van opioïden heeft niet de voorkeur (zwakke aanbeveling).
- Subcutane toediening van morfine, diamorfine (heroïne) en hydromorfon is de eerste keuze als orale of transdermale toediening niet mogelijk is (sterke aanbeveling).
- Intraveneuze toediening van opioïden is aangewezen bij contra-indicatie voor subcutane toediening, bijv. bij oedeem, slechte perifere circulatie of hoge volumina (sterke aanbeveling).
- Intraveneuze toediening van opioïden is aangewezen als een snel effect gewenst is (sterke aanbeveling).
- Maak gebruik van subcutane of intraveneuze toediening van opioïden als er onvoldoende controle wordt bereikt met orale

of transdermale toediening (zwakke aanbeveling).

- Maak gebruik van Patient Controlled Anesthesia (PCA) bij patiënten die controle willen en kunnen hebben over toediening van doorbraakmedicatie (zwakke aanbeveling).

Op basis van de bovengenoemde reviews en de aanbevelingen van de EAPC hoeven de aanbevelingen uit 2008 niet gewijzigd te worden. De laatste twee aanbevelingen van de EAPC zijn toegevoegd.

In de richtlijn van 2008 werd aanbevolen om het effect van fentanyl transdermaal na 48 uur te beoordelen. Dit is niet in overeenstemming met de SmPC van fentanyl ([https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h109417\\_smpc.pdf](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h109417_smpc.pdf)), waarin wordt aanbevolen om het effect van fentanyl transdermaal al na 24 uur te beoordelen. Mede gezien het feit dat binnen 24 uur een stabiele plasmaspiegel wordt bereikt [Oosten 2016; [https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium\\_Medicamentorum/S1374.html](https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S1374.html)] is de aanbeveling voor het tijdstip van evaluatie van het effect van fentanyl transdermaal aangepast van 48 naar 24 uur.

In de praktijk wordt bij onvoldoende effect de dosering van sterkwerkende opioïden in stappen van 50% opgehoogd. Hoewel er geen evidentie voor is, is de werkgroep van mening dat dit in de praktijk goed voldoet. Hierover is een aanbeveling toegevoegd.

T.a.v. parenterale toediening van opioïden zijn inmiddels naast morfine ook oxycodon en hydromorfon ter beschikking gekomen. Deze middelen zijn toegevoegd bij de desbetreffende aanbeveling. Zie voor de keuze bij nierfunctiestoornissen (zie [Patiënten met nierfunctiestoornissen](#)) de desbetreffende uitgangsvraag.

Zie voor intrathecale en epidurale toediening van opioïden (zie [Neuraxiale \(intrathecale of epidurale\) toediening van opioïden](#) (2019)) de desbetreffende uitgangsvraag.

## Lokale toediening van opioïden

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van morfinegel op pijn bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbeveling

- Pas lokale behandeling met morfinegel als aanvullende behandeling toe bij pijnlijke huidulcera als systemisch toegediende analgetica onvoldoende effect hebben (2D).

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Opioïden (morfine, heroïne, oxycodon, methadon en pethidine) kunnen lokaal (als gel) op de huid (bij decubitus of oncologische ulcera, zie Richtlijn Oncologische ulcera) of in de mond (als gel of mondspoeling bij orale mucositis) worden toegediend.

In de praktijk wordt in Nederland alleen gebruik gemaakt van morfinegel. Omdat mondspoeling met opioïden niet leverbaar is in Nederland worden studies daarmee buiten beschouwing gelaten.

#### Literatuur

In 2009 werd een systematische review gepubliceerd over het effect van lokale toediening van opioïden op pijnklachten in huid (bij maligne en niet-maligne huidulcera of slijmvliezen (bij stomatitis) [LeBon 2009]. Er werden 19 studies gevonden (6 gerandomiseerde studies en 13 case reports). De studies werden verricht bij kleine aantallen (5-26) patiënten.

Vier gerandomiseerde studies onderzochten het effect van lokale toediening van opioïden bij pijn door huidulcera [Flock 2003, Vernassiere 2005, Zeppetella 2003 en 2005].

Zeppetella verrichte twee gerandomiseerde crossover studies bij resp. 5 en 16 patiënten met kanker en ulcera van de huid waarbij morfinegel werd vergeleken met placebo [Zeppetella 2003 en 2005]. Beide studies vonden een significant verschil in het voordeel van morfinegel.

Flock vergeleek heroïne (in het Engels: diamorphine gel) met placebo in een gerandomiseerd crossover design bij 7 hospicepatiënten met drukulcera en vond een significant verschil in pijn ten voordele van de heroïne [Flock 2003].

De vierde studie vergeleek het effect van morfinegel met placebo bij 18 patiënten met pijnlijke huidulcera [Vernassiere 2005]. Er was geen verschil in pijn tussen beide groepen.

Na 2009 werd een gerandomiseerde studie gepubliceerd over het effect van lokaal toegediende opioïden [Bastami 2012]. Daarin werd in een gerandomiseerd, crossover design het effect vergeleken van morfinegel met placebo bij 21 patiënten met pijnlijke huidulcera van de benen [Bastami 2012]. Er werd geen consistent verschil gevonden tussen morfinegel en placebo.

De studies over het effect van morfine mondspoeling worden hier verder niet besproken.

### Conclusies

- Vijf studies bij kleine aantallen patiënten naar het effect van morfine- of heroïne gel op pijnlijke huidulcera laten



tegenstrijdige resultaten zien. Drie studies suggereren een verschil ten voordele van morfine- of heroïnegeel ten opzichte van placebo, twee studies laten geen verschil zien.  
[Bastami 2012, Flock 2003, Vernassiere 20015, Zeppetella 2003 en 2005]

## Overwegingen

De studies over de effecten van morfine- of heroïnegeel zijn van (zeer) matige kwaliteit en laten tegenstrijdige effecten zien. De werkgroep is van mening dat bij pijnklachten door huidulcera systemische behandeling met analgetica de eerste keuze is. Bij onvoldoende effect kan lokale behandeling met morfinegeel als aanvullende behandeling worden toegepast.

# Behandeling bijwerkingen opioïden

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

## Aanbevelingen

## Uitgangsvraag

Op welke wijze dienen bijwerkingen van opioïden behandeld te worden bij patiënten met kanker?

Methode: evidence-based

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Helaas hebben opioïden een aantal belangrijke bijwerkingen. Wiffen [2017b] beschrijft dat het onduidelijk blijft hoeveel patiënten minimaal één bijwerking ervaren van opioïden: van >50% bij buprenorfine en tapentadol tot slechts 11% bij tramadol.

### Literatuur

#### Tot 2007

In een systematische review naar de behandeling van bijwerkingen van opioïden werden 67 onderzoeken geïncludeerd, waarvan 28 RCT's. In totaal werden 3.991 patiënten beschreven [McNicol 2003]. Patiënten met chronische benigne pijn werden ook geïncludeerd om relevante informatie niet te missen. In een overzicht naar de beste manier van aanpak van bijwerkingen van morfine werd onderscheid gemaakt naar de symptomatische aanpak, opioïdrotatie en verandering van toedieningsweg [Cherney 2001].

Er worden in de literatuur verschillende methoden van aanpak beschreven [Mercadante 2001]. Voordat de symptomatische behandeling wordt gestart, valt eerst vermindering van de opioïddosis te overwegen door middel van toevoeging van paracetamol en/of een NSAID. Daarnaast worden adjuvante analgetica, radiotherapie, chemotherapie, chirurgie en regionale anesthetica geadviseerd [Cherney 2001]. Ook opioïdrotatie en de verandering van de toedieningsroute (bijvoorbeeld subcutaan of epiduraal/spinaal) worden genoemd.

Van praktisch belang voor de aanpak is de vraag of de pijn wel of niet goed onder controle is. Als de pijn onder controle is, valt verlaging van de dosis van het opioïd te adviseren. Bij ernstige bijwerkingen is opioïdrotatie te overwegen. Als de pijn niet onder controle is, is symptomatische aanpak van de bijwerkingen en/of opioïdrotatie te overwegen.

De aanpak van de meest voorkomende bijwerkingen wordt besproken op de drie genoemde manieren: symptomatische behandeling, opioïdrotatie en verandering van toedieningsweg.

#### 2008-2019

Voor de huidige richtlijn werd gebruik gemaakt van de update van de systematische review over de behandeling van bijwerkingen van opioïden van McNicol [2008] en van zeven systematische reviews over de behandeling van specifieke bijwerkingen: misselijkheid en braken [Laugsand 2011, Sande 2019], obstipatie [Ahmedzai 2010, Mehta 2016, Ruston 2013], centrale bijwerkingen (sedatie, cognitieve veranderingen en myoclonus) [Stone 2011] en hallucinaties [Silvanesan 2016]. Verder werd gebruik gemaakt van een systematische review over het effect van opioïdrotatie op bijwerkingen van opioïden [Dale 2011]. Eventuele nieuwe inzichten per bijwerking zijn toegevoegd aan de teksten van 2008.

McNicol [2008] constateert dat sinds zijn review in 2003 nauwelijks relevante literatuur over de behandeling van bijwerkingen door opioïden is verschenen, met uitzondering van publicaties over perifeer werkende opioïdantagonisten.

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.

## Misselijkheid en braken

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

Bij patiënten met kanker met misselijkheid en braken door gebruik van opioïden:

- Schrijf voor de behandeling van misselijkheid en braken ten gevolge van opioïden metoclopramide of domperidon voor, op grond van het werkingsmechanisme. Alternatief is haloperidol(1D).
- Overweeg bij persisterende misselijkheid en/of braken opioïdrotatie of verandering van toedieningsweg (van oraal naar subcutaan) (1D).

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Opioïd-geïnduceerde misselijkheid en braken treedt op bij 10-40% van de patiënten, 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 anti-emeticum voor te schrijven. Misselijkheid en braken zijn meestal het gevolg van een gastroparese of van een centrale werking op het braakcentrum (chemoreceptortriggerzone (CTZ)) in het verlengde merg, zie ook [Richtlijn Misselijkheid en braken](#).

Deze module is niet herzien in de NVA-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker' van 2015. Het literatuuronderzoek, de conclusies en de overwegingen worden gescheiden beschreven.

In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende [aanbeveling](#):

- Voor de behandeling van patiënten met misselijkheid en braken ten gevolge van opioïden zijn metoclopramide en domperidon op grond van het werkingsmechanisme de middelen van eerste keuze. Alternatieven zijn haloperidol en ondansetron.

#### Literatuur

##### 2008

Misselijkheid en braken als bijwerking van opioïden komen voor bij respectievelijk 21-32% en 10-15% [Kalso 2004, Moore 2005]. Andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Misselijkheid wordt beschouwd als een van de vervelendste symptomen voor de patiënt. Misselijkheid en braken door opioïden kunnen ontstaan door een vertraagde maagontleding en/of een prikkeling van de chemoreceptortriggerzone in de hersenstam [De Graeff 2006b].

Voor de symptomatische behandeling kan gebruik worden gemaakt van dopamineantagonisten (metoclopramide, haloperidol, droperidol, prochlorperazine), anticholinergica (butylscopolamine), antihistaminica (diphenhydramine, cyclizine), benzodiazepinen (lorazepam), serotonineantagonisten (ondansetron, granisetron), corticosteroiden (prednison, dexamethason) en cannabinoïden (dronabinol). Er zijn twee gerandomiseerde onderzoeken die ondansetron hebben vergeleken met placebo. Sussman et. al. vonden dat intraveneus ondansetron effectiever was dan placebo bij misselijkheid door opioïden [Sussman 1999]. Hardy et al. vergeleken ondansetron, metoclopramide (in een relatieve lage dosering van 3 dd 10 mg) en placebo bij misselijkheid door opioïden bij patiënten met kanker. Er was geen significant verschil tussen de verschillende groepen ten aanzien van misselijkheid of braken [Hardy 2002]. De overige genoemde medicamenten zijn gerandomiseerd bestudeerd voor misselijkheid en braken in de postoperatieve fase, na chemotherapie en na radiotherapie. Over de behandeling van misselijkheid en braken door opioïden bij patiënten met pijn bij kanker bestaat een systematische review van zeven beschrijvende onderzoeken die het effect van methylalntrexon (2x), cyclizine, scopolamine, ondansetron en de dopamineantagonisten benzquinamide, prochlorperazine en droperidol bestuderen [McNicol 2003]. Methylalntrexon (een opioïdantagonist) vermindert misselijkheid en braken zonder het pijnstillend effect van de opioïden op te heffen. Het tegelijkertijd toedienen van opioïden en een dopamineantagonist lijkt het ontstaan van misselijkheid te voorkomen. Ondansetron kan de misselijkheid verminderen. Methylalntrexon en benzquinamide zijn in Nederland niet verkrijgbaar.

In vijf onderzoeken namen misselijkheid en braken af na opioïdrotatie (van morfine naar oxycodon of methadon) [Cherny 2001, De Stoutz 1995a].

In twee onderzoeken waarin de toedieningsweg van morfine werd veranderd van oraal naar subcutaan, werd een significante vermindering van misselijkheid en braken beschreven [Drexel 1989, McDonald 1991]. De verandering van de orale naar de rectale route gaf geen duidelijke vermindering.

## 2019

De review van Laugsand et al. over de behandeling van misselijkheid en braken ten gevolge van opioïden [Laugsand 2011] includeerde 55 studies. Bij 18 studies bij in totaal 749 patiënten was de behandeling van misselijkheid en braken bij patiënten met kanker een primaire uitkomstmaat (bij 8 gevonden studies specifiek opioïd-geïnduceerde misselijkheid en braken) en bij 37 studies was dit een secundaire of tertiaire uitkomstmaat.

Er werd bij de bovengenoemde 18 studies effect gemeld van metoclopramide, levosulpiride, olanzapine, risperidon, scopolamine en tropisetron op opioïd-geïnduceerde misselijkheid en braken, maar de kwaliteit van de studies was zeer matig en de auteurs konden geen eenduidig advies geven met betrekking tot het gebruik van anti-emetica bij opioïd-geïnduceerde misselijkheid en braken.

Verder vond de review zwakke evidentie voor een effect op opioïd-geïnduceerde misselijkheid en braken van:

- opioïdrotatie (switch van morfine naar oxycodon of hydromorfon of van fentanyl naar methadon) (17 studies bij 3379 patiënten);
- verandering van toedieningsweg (van orale toediening van morfine naar subcutane toediening) (6 studies bij 292 patiënten).

In de systematische review van Sande [2019] werden 15 gerandomiseerde studies geïncludeerd bij in totaal 1524 patiënten. Acht studies onderzochten het effect van opioïdrotatie, vier studies het effect van anti-emetica en drie studies het effect van verandering van toedieningsweg.

Vier van de acht studies lieten een gunstig effect zien van opioïdrotatie op misselijkheid en braken t.g.v. opioïden. Bij de positieve studies ging het om rotatie van morfine naar oxycodon, van tramadol naar codeïne of hydrocodon of van morfine/oxycodon naar methadon.

In vier studies werd het effect op misselijkheid en braken t.g.v. opioïden onderzocht van resp.:

- metoclopramide + dexamethason vs. metoclopramide + placebo: geen verschil;
- ondansetron vs. metoclopramide vs placebo: geen verschil (studie echter vroegtijdig afgebroken wegens gebrek aan accrual);
- tropisetron vs. andere middelen (twee studies): beter effect van tropisetron. Echter: in deze twee studies is er geen duidelijk verband tussen start of verhoging van medicatie met opioïden en misselijkheid en braken. Deze studies blijven daarom buiten beschouwing.

De review zag op basis van deze studies geen reden om specifieke anti-emetica aan te bevelen.

T.a.v. verandering van toedieningsweg werd bij drie studies orale toediening van morfine vergeleken met rectale toediening. Bij één studie werd bij rectale toediening significant minder misselijkheid gezien dan bij orale toediening.

In de systematische review van Dale [2011] werd bij meerdere (niet-gerandomiseerde) studies zwakke evidentie gevonden voor een gunstig effect van opioïdrotatie op het optreden van misselijkheid en braken.

## Kwaliteit van bewijs

De uitkomstmaat misselijkheid en braken bij opioïdrotatie is met 1 niveau gedaald tot zeer laag gezien de imprecisie van het laag aantal events. De geïncludeerde studies waren observationele studies [Dale 2011].

De uitkomstmaat misselijkheid en braken bij opioïdrotatie en ook bij toediening van morfine via de subcutane route is met 3 niveaus gedaald tot zeer laag gezien de imprecisie van het laag aantal events, de heterogeniteit van de verschillende studies (inconsistentie) en indirectheid door de verschillende patiëntenpopulaties van de verschillende studies. De geïncludeerde studies waren zowel RCTs, observationele studies en case reports [Laugsand 2011].

De uitkomstmaat misselijkheid en braken bij opioïdrotatie is met 3 niveau gedaald tot zeer laag gezien de imprecisie van het laag aantal events, de heterogeniteit van de verschillende studies (inconsistentie) en de verschillende patiëntenpopulaties (indirectheid) [Sande 2019547].

## Conclusies

## 2008

- Er zijn aanwijzingen dat cyclizine, scopolamine, ondansetron, prochlorperazine en droperidol effectief zijn bij misselijkheid en braken als gevolg van opioïden (niveau 3).  
[McNicol 2003]
- Er zijn aanwijzingen dat opioïdrotatie vermindering van misselijkheid en braken geeft (niveau 3).  
[Cherney 200, De Stoutz 1995a]
- Er zijn aanwijzingen dat toediening van morfine via de subcutane route vermindering van misselijkheid en braken geeft (niveau 3).  
[Drexel 1989, McDonald 1991]

## 2019

- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat opioïdrotatie vermindering van misselijkheid en braken geeft (zeer laag GRADE).  
[Dale 2011, Laugsand 2011, Sande 2019]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat toediening van morfine via de subcutane route vermindering van misselijkheid en braken geeft (zeer laag GRADE).  
[Laugsand 2011]

## Overwegingen

### 2008

De beschikbare literatuur geeft geen uitsluitsel. Op grond van de beschikbare literatuur zijn er geen overtuigende aanbevelingen te geven voor het beste anti-emeticum bij opioïdgebruik. Mede op grond van het werkingsmechanisme van de verschillende antiemetica en het feit dat opioïden misselijkheid geven door remming van de maagontleding en/of stimulatie van de chemoreceptortriggerzone, lijken metoclopramide en domperidon (beide zowel een prokineticum als een dopamineantagonist) op theoretische gronden de middelen van eerste keuze. Haloperidol (uitsluitend een dopamineantagonist) is een alternatief. Een combinatie van metoclopramide en haloperidol is op grond van een gelijk werkingsmechanisme niet rationeel en geeft een verhoogd risico op extrapiramidale bijwerkingen. Ondansetron (een serotonineantagonist) is ook een alternatief, maar de vaak optredende obstipatie door gebruik van dit middel is een belangrijk bezwaar.

### 2019

Meestal nemen de misselijkheid en het braken na een paar dagen af. In de tussentijd kan symptomatisch worden behandeld. Er is geen evidence-based symptomatische behandeling. De behandeling is conform de [richtlijn Misselijkheid en braken](#) gebaseerd op verondersteld mechanisme en expert opinion:

- 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. (m.n. bij centrale bijwerkingen van metoclopramide) of haloperidol 2 dd 1-2 mg p.o.

NB Er zijn voorschriften om metoclopramide en domperidon niet hoger te doseringen dan 30 mg/dag en niet langer dan 5 dagen. De werkgroep is van mening dat, indien noodzakelijk, voor deze doelgroepen hogere doseringen en/of een langere behandelduur aangewezen kunnen zijn.

Van de serotonineantagonisten (ondansetron, granisetron of tropisetron) is geen meerwaarde aangetoond bij opioïd-geïnduceerde misselijkheid en braken. Wel geeft de combinatie van morfine en serotonineantagonisten een sterke toename van obstipatie. Serotonineantagonisten worden in deze situatie afgeraden.

Mochten misselijkheid of braken aanhouden, dan vallen (conform de aanbevelingen van Laugsand [2011] en Sande [2019]) opioïdrotatie of een andere toedieningsweg (s.c.) te overwegen.

## Obstipatie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

Bij patiënten met kanker met obstipatie door gebruik van opioïden:

- Schrijf standaard laxantia voor bij de behandeling met een opioïd (1D).
- Schrijf een osmotisch laxans (macrogol/elektrolyten, magnesiumhydroxide, evt. lactulose of lactitol) voor bij de behandeling van obstipatie, zo nodig gecombineerd met een contactlaxans (senna of bisacodyl) (1C).
- Overweeg opioïdrotatie, bij voorkeur naar transdermaal toegediend fentanyl. Het gebruik van laxantia dient dan wel te worden gecontinueerd (1D).
- Bij obstipatie ondanks adequaat laxansgebruik: dien methylnaltrexon s.c. toe (1B).
- Overweeg onderhoudsbehandeling met naloxegol bij obstipatie ondanks adequaat laxantiagebruik, niet reagerend op opioïdrotatie (2D).

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Obstipatie treedt op bij 25-50% van de patiënten met kanker en bij 15-40% bij patiënten met niet-oncologische pijn. Zowel in de darmwand als in het ruggenmerg zijn opioïdreceptoren aanwezig, waardoor bij toediening van opioïden de peristaltiek vermindert, de intestinale secretie afneemt en de sfincterspanning van de anus toeneemt met als gevolg obstipatie (zie ook [Richtlijn Obstipatie](#)). Dit effect is sterker bij oraal toegediende opioïden dan bij parenterale toediening. Transdermaal toegediend fentanyl geeft minder obstipatie dan morfine [Clark 2004]. Tolerantie voor obstipatie ontstaat langzaam, laxeren blijft nodig. Bij de behandeling van obstipatie t.g.v. opioïden kan gebruik gemaakt worden van opioïdantagonisten (naloxon, methylnaltrexon, alvimopan, naloxegol). Alvimopan is niet geregistreerd in Nederland. Een combinatie van oxycodon en naloxon is in Nederland geregistreerd, maar wordt niet vergoed. Bij het literatuuronderzoek is alleen gezocht naar studies met methylnaltrexon en naloxegol.

Deze module is niet herzien in de NVA-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker' van 2015. Het literatuuronderzoek en de overwegingen worden gescheiden beschreven.

In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende [aanbevelingen](#):

- Bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker met een opioïd moeten laxantia standaard worden voorgeschreven.
- Voor de behandeling van patiënten met obstipatie ten gevolge van opioïden heeft een osmotisch laxans (macrogol/elektrolyten, magnesium(hydr)oxide of lactulose) de voorkeur, zo nodig gecombineerd met een contactlaxans (senna of bisacodyl).
- Voor de behandeling van patiënten met chronische obstipatie door gebruik van morfine is rotatie naar transdermaal toegediend fentanyl aan te bevelen. Het gebruik van laxantia dient dan wel te worden gecontinueerd.

#### Literatuur

##### 2008

De prevalentie van obstipatie bij opioïdgebruik ligt tussen 15 en 41% [Kalso 2004, Moore 2005]. Ook bij obstipatie geldt dat comorbiditeit van de patiënt en het gebruik van andere medicatie kunnen leiden tot obstipatie. Verminderde voedselinname, dehydratie en inactiviteit dragen vaak mede bij aan de obstipatie.

In een meta-analyse konden 17 onderzoeken worden beoordeeld [McNicol 2003]. De volgende medicatie werd beoordeeld: polyethyleenglycol, lactulose, senna, methylnaltrexon en naloxon. Alle medicijnen waren effectief. Polyethyleenglycol (macrogol) en senna lijken even effectief te zijn als lactulose, maar zijn meer kosteneffectief. Magnesiumhydroxide, in de praktijk een veel gebruikt laxans, is niet systematisch onderzocht. Opioïdantagonisten (naloxon en methylnaltrexon) geven een dosisafhankelijke vermindering van de obstipatie. Het voordeel van methylnaltrexon is dat het als opioïdantagonist niet de bloedhersenbarrière passeert en alleen in de periferie (onder meer darmen) werkzaam is. Een vermindering van het pijnstillende effect of het optreden

van ontweningsverschijnselen werd niet waargenomen [Yuan 1999, Yuan 2000]. Het middel is echter niet verkrijgbaar in Nederland. In een recent retrospectief onderzoek was het gebruik van macrogol/elektrolyten effectief bij chronische obstipatie bij patiënten met kanker [Wirz 2005].

Een systematische review laat zien dat obstipatie minder vaak optreedt bij gebruik van fentanyl dan bij gebruik van morfine [Clark 2004]. Opioidrotatie van morfine naar methadon bij vier patiënten gaf een lagere incidentie van obstipatie [Daeninck 1999].

Er zijn geen aanwijzingen dat verandering van toedieningsroute leidt tot minder obstipatie [Cherny 2001].

## 2019

Twee systematische reviews onderzochten het effect van laxantia op obstipatie t.g.v. opioïden [Ahmedzai 2010, Ruston 2013].

De review van Ahmedzai [2010] concludeerde dat er enig bewijs is op basis van gerandomiseerde studies en systematische reviews dat lactulose, macrogol/elektrolyten, en methylnaltrexon effectieve middelen zijn bij de behandeling van obstipatie t.g.v. opioïden. Er zijn geen gerandomiseerde studies t.a.v. magnesiumzouten, bisacodyl, natriumpicosulfaat en fosfaatklismata.

De review van Ruston [2013] concludeerde dat er geen uitspraak kan worden gedaan over verschillen in effectiviteit tussen lactulose, senna en macrogol/elektrolyten.

In hun meta-analyse naar het effect van methylnaltrexon op opioïd geïnduceerde obstipatie beschrijven Mehta et al. [2016] 6 RCT's met totaal 1239 patiënten. Voor de primaire uitkomstmaat, rescue-free bowel movement (RFBM) was er een zeer significant (verschil (Risk Difference 0,33, 95% BI 0,27-0,39,  $p < 0.0001$ ) in het voordeel van de behandelde groep.

In de systematische review van Dale [2011] werden bij meerdere (niet-gerandomiseerde) studies zwakke evidentie gevonden voor een gunstig effect van opioidrotatie op het optreden van obstipatie.

## Kwaliteit van het bewijs

De uitkomstmaat obstipatie bij opioidrotatie is met 1 niveau gedaald tot zeer laag gezien de imprecisie van het laag aantal events. De geïncludeerde studies waren observationele studies [Dale 2011].

De uitkomstmaat opioïd-geïnduceerde obstipatie bij lactulose, macrogol/elektrolyten en senna is met 2 niveaus verlaagd gezien het hoge risico op bias vanwege de incomplete rapportage van de resultaten en de imprecisie door het lage event aantal [Ahmedzai 2010].

De uitkomstmaat opioïd-geïnduceerde obstipatie bij methylnaltrexon is niet van niveau gedaald en blijft hoog [Ahmedzai 2010, Mehta 2016].

De systematische review van Ruston [2013] heeft geen studies geïncludeerd en er kan geen kwaliteit van bewijs van worden bepaald.

## Conclusies

### 2008

- Er zijn aanwijzingen dat macrogol/elektrolyten, lactulose, senna en naloxon effectief zijn bij de behandeling van obstipatie ten gevolge van opioïden (niveau 3).  
[Cherny 2001, McNicol 2003, Wirz 2005]
- Het is aangetoond dat transdermaal toegediend fentanyl minder obstipatie geeft dan morfine (niveau 1).  
[Clark 2004]

### 2019

- Er is bewijs van lage kwaliteit dat lactulose, macrogol/elektrolyten en senna effectief zijn bij opioïd-geïnduceerde obstipatie (laag GRADE). Over de effectiviteit van magnesiumzouten, bisacodyl, natriumpicosulfaat en fosfaatklismata kan op basis van gerandomiseerd onderzoek geen uitspraak worden gedaan.  
[Ahmedzai 2010]
- Er kan geen uitspraak worden gedaan over verschillen in effectiviteit tussen lactulose, senna en macrogol/elektrolyten.

[Ruston 2013]

- Er is bewijs van hoge kwaliteit dat methylnaltrexon effectief is bij opioïd-geïnduceerde obstipatie (hoog GRADE).  
[Ahmedzai 2010, Mehta 2016]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat opioïdrotatie vermindering van obstipatie geeft (zeer laag GRADE).  
[Dale 2011]

## Overwegingen

### 2008

De beschikbare literatuur over obstipatie ten gevolge van opioïden is beperkt en niet eensluidend. Meerdere laxantia zijn getest en zijn over het algemeen effectief. Mede op grond van ervaringen in de praktijk lijkt een osmotisch laxans (macrogol/elektrolyten, magnesium(hydr)oxide) of lactulose de voorkeur te hebben, zo nodig gecombineerd met een contactlaxans (senna of bisacodyl) [De Graeff 2006a]. Opioïdantagonisten lijken op grond van het werkingsmechanisme een goede keus, maar hiermee bestaat nog te weinig ervaring en er is te weinig literatuur over. Op dit moment vindt wetenschappelijk onderzoek plaats naar combinatiepreparaten van opioïden en opioïdantagonisten.

### 2019

Zodra een patiënt opioïden gebruikt, is laxeren obligaat. Fentanyl leidt minder vaak tot obstipatie. Toch moet, net als bij de andere opioïden, ook bij toediening van fentanyl standaard een laxans worden voorgeschreven.

Lactulose, macrogol/elektrolyten, magnesiumhydroxide, bisacodyl, en senna worden in de dagelijkse praktijk in Nederland vaak voorgeschreven. De werkgroep ziet geen reden om op basis van gebrek aan evidentie het gebruik van magnesiumhydroxide, bisacodyl en fosfaatklysmata te ontraden.

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

- macrogol/elektrolyten 1-2 sachets per dag, in water opgelost (voordelen: vloeibare toedieningsvorm; verschillende smaken);
- 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.

Alternatieven zijn:

- lactulose 1-2 dd 15-30 ml stroop of 12-24 g granulaat (voordelen: vloeibare toedieningsvorm, goedkoop; nadelen: zoete smaak, flatulentie);
- lactitol 1-2 dd 20-30 ml of 10-20 g granulaat (minder uitgesproken 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 gecontra-indiceerd, omdat juist een viskeuze massa ontstaat die een dreigende ileus manifest kan maken.

Bij persisterende obstipatie ondanks adequate behandeling met laxantia kan opioïdrotatie worden overwogen of start met 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. In 48-61% van de gevallen treedt binnen vier uur een defecatie op, meestal binnen 30-60 minuten. De belangrijkste bijwerking is krampende buikpijn, die meestal verdwijnt na defecatie. Wanneer methylnaltrexon gecontra-indiceerd is (fecale impactie), ineffectief is of niet verdragen wordt: geef dan een hoogopgaand (fosfaat)klyasma.

Naloxegol (een oraal toegediende opioïd-antagonist) is onderzocht in twee gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies bij in totaal 1352 patiënten met niet-kankergeïnduceerde pijn en opioïd-gerelateerde obstipatie [Chey 2014]. Het primaire eindpunt was response na 12 weken behandeling, gedefinieerd als een defecatiefrequente  $>3$  x per week en een toename van de defecatiefrequentie van tenminste 1x in tenminste 9/12 weken. De responsepercentages waren 44% voor 1 dd 25 mg naloxegol



versus 29% voor placebo in studie 1 en 40% versus 29% in studie 2; bij patiënten met onvoldoende response op laxantia bedroegen de percentages 49% versus 29% en 47% versus 31%. Mede gelet op het ontbreken van onderzoek bij patiënten met kanker, is de werkgroep van mening dat er alleen een plaats is voor onderhoudsbehandeling met naloxegol in het geval van patiënten met opioïd-geïnduceerde obstipatie die niet reageert op optimale behandeling met laxantia en opioïdrotatie.

## Sedatie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

Bij patiënten met kanker met sedatie door gebruik van opioïden:

- Indien sedatie optreedt bij de start of na dosisverhoging van opioïden, wacht dan een paar dagen af om te zien of de sufheid spontaan verdwijnt (1D).
- Staak, indien mogelijk, sederende comedatie (1D).
- Bij patiënten met persisterende sufheid: overweeg opioïdrotatie, dosisverlaging of symptomatische behandeling met methylfenidaat of modafenil (1D).

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Sufheid treedt bij 20-60% van de patiënten op, vooral in het begin van de behandeling en na dosisverhoging en verdwijnt als regel weer na een aantal dagen. Het sederend effect van opioïden wordt versterkt door gelijktijdig gebruik van alcohol, benzodiazepinen en andere centraal dempende geneesmiddelen. Door comorbiditeit (dementie, metabole encefalopathie, hersenmetastasen) kan sufheid langer aanhouden. Transdermaal toegediend fentanyl geeft minder sufheid dan oraal toegediende morfine [Clark 2004].

Deze module is niet herzien in de NVA-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker' van 2015. Het literatuuronderzoek, de conclusies en de overwegingen worden gescheiden beschreven.

In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende aanbevelingen:

- Bij patiënten behandeld met opioïden voor pijn bij kanker, is sufheid een symptoom dat meestal binnen een paar dagen spontaan verdwijnt. Bij patiënten met persisterende sufheid is opioïdrotatie aan te bevelen.
- Bij patiënten met persisterende sufheid ten gevolge van opioïden kan methylfenidaat of modafinil worden voorgeschreven.

#### Literatuur

##### 2008

De prevalentie van sedatie (sufheid) ten gevolge van opioïden ligt tussen 14 en 29% [Kalso 2004, Moore 2005]. Sufheid komt regelmatig voor bij het starten van opioïden of bij forse verhoging van de dosis. Na enkele dagen is deze sufheid meestal weer verdwenen. Onderliggende oorzaken zoals dementie en hersenmetastasen kunnen de sufheid versterken. Andere sederende medicatie, zoals antihistaminica, antidepressiva en benzodiazepinen, versterkt het sedatieve effect van opioïden.

Als symptomatische behandeling wordt in één onderzoek dextroamfetamine als positief beoordeeld [Forrest 1977]. In vijf onderzoeken uit de groep van Bruera wordt de toepassing van methylfenidaat significant positief beoordeeld [Bruera 1992a, Cherney 2001]. Wel wordt benadrukt dat er rekening moet worden gehouden met de centrale bijwerkingen van methylfenidaat (hallucinaties, psychose enzovoort). In één cross-overonderzoek werden deze bevindingen bevestigd [Wilwerding 1995]. Modafinil wordt als veelbelovend omschreven, maar hierover is tot dusver alleen een beschrijvend onderzoek verschenen [Reissig 2005, Webster 2003].

In vijf beschrijvende onderzoeken gaf opioïdrotatie van morfine naar methadon een vermindering van de ernst en de prevalentie van sufheid [Cherney 2001]. In twee gerandomiseerde onderzoeken van 131 respectievelijk 180 patiënten met kanker werd morfineSR vergeleken met transdermaal fentanyl [Clark 2004]. Er was geen verschil in effectiviteit. In de met fentanyl behandelde groep kwam minder sufheid voor.

In één onderzoek werd bij overstappen op de subcutane route minder sufheid gevonden [Drexel 1989]. Echter, verandering van orale naar de epidurale route gaf geen significant verschil in sufheid en reactietijd [Sjogren 1989].

##### 2019

In de systematische review van Stone [2011] werd de volgende conclusie vermeld:

- bij sedatie: zwakke evidentie voor het effect van methylfenidaat, geen evidentie voor het effect van andere middelen (donezepil, dexamphetamine, cafeïne).

In de systematische review van Dale [2011] werd bij meerdere (niet-gerandomiseerde) studies zwakke evidentie gevonden voor een gunstig effect van opioïdrotatie op het optreden van sedatie.

## Kwaliteit van bewijs

De uitkomstmaat sufheid bij behandeling met methylfenidaat is met 3 niveaus verlaagd tot zeer laag gezien het hoge risico op bias, verschillende soorten studieopzet (heterogeniteit) en laag aantal events (imprecisie) [Stone 2011].

De uitkomstmaat sufheid bij opioïdrotatie is met 1 niveau gedaald tot zeer laag gezien de imprecisie van het laag aantal events. De geïncludeerde studies waren observationele studies [Dale 2011].

## Conclusies

### 2008

- Er zijn aanwijzingen dat behandeling met methylfenidaat leidt tot vermindering van sufheid ten gevolge van opioïden (niveau 3).  
[Bruera 1992a, Cherney 2001, Wilwerding 1995]
- Er zijn aanwijzingen dat behandeling met modafinil leidt tot vermindering van sufheid door opioïden (niveau 3).  
[Reissig 2005, Webster 2003]
- Het is aangetoond dat transdermaal toegediend fentanyl minder sufheid geeft dan oraal toegediende morfine (niveau 1).  
[Clark 2004]
- Er zijn aanwijzingen dat opioïdrotatie van morfine naar methadon minder sufheid geeft (niveau 3).  
[Cherney 2001]
- Er zijn aanwijzingen dat verandering van toedieningsweg van morfine van oraal naar subcutaan minder sufheid geeft (niveau 3).  
[Drexel 1989]

### 2019

- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat behandeling met methylfenidaat leidt tot vermindering van sufheid ten gevolge van opioïden (zeer laag GRADE).  
[Stone 2011]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat opioïdrotatie leidt tot afname van sufheid ten gevolge van opioïden (zeer laag GRADE).  
[Dale 2011]

## Overwegingen

### 2008

Geen overwegingen beschreven.

### 2019

Indien er sprake is van persisterende sufheid die als onaangenaam ervaren wordt, wordt, indien mogelijk, sederende medicatie (m.n. benzodiazepinen) gestaakt en kan dosisverlaging van het opioïd (indien mogelijk),

## Droge mond

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

Bij patiënten met kanker met droge mond door gebruik van opioïden:

- Besteed aandacht aan goede mondzorg (1D).
- Stimuleer de speekselsecretie (met zuurtjes, kauwgom e.d.) en maak eventueel gebruik van een mondspray en/of mondbevochtingsproducten. Schrijf bij onvoldoende effect daarvan pilocarpine voor (2D).

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Klachten over een droge mond komen voor bij 95% van de patiënten die opioïden gebruiken voor kankerpijn (zie ook [Richtlijn Klachten van de mond](#)). Vaak zijn ook andere oorzakelijke factoren aanwijsbaar, zoals gebruik van medicatie met anticholinerge(bij)werking, hogere leeftijd, systeemziektes of behandeling met chemotherapie of radiotherapie.

Deze module is niet herzien in de NVA-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker' van 2015. Het literatuuronderzoek en de overwegingen worden gescheiden beschreven.

In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende [aanbeveling](#):

- Bij de behandeling van patiënten met een droge mond als gevolg van opioïden is stimulatie van de speekselproductie zinvol. In uitzonderlijke gevallen is behandeling met pilocarpine te overwegen,

#### Literatuur

##### 2008

Xerostomie is het gevoel van een droge mond, meestal veroorzaakt door een afname van de speekselproductie. De prevalentie bij gebruik van opioïden ligt tussen 13 en 25% [Kalso 2004, Moore 2005]. Ook andere medicamenten kunnen dit geven: chemotherapeutica, anticholinergica, antihistaminica, antiemetica, anxiolytica en antidepressiva. Het komt als symptoom veelvuldig voor na chirurgie en bestraling in het hoofd-halsgebied. Xerostomie kan een bezwaar zijn bij het gebruik van OTFC bij doorbraakpijn [Davies 2005].

De symptomatische aanpak van xerostomie (ongeacht de oorzaak) met water, voeding, kauwgom, organische zuren, kunstspeeksel en lippenbalsem is gebaseerd op meningen van experts en beschrijvende onderzoeken [De Nijs 2006].

Bij een ernstige vorm van droge mond wordt een parasympathicomimeticum aanbevolen. Pilocarpine gaf in een placebogecontroleerd onderzoek van 65 patiënten een bewezen herstel van speekselvloed nadat een droge mond was ontstaan door inname van tramadol [Gotrick 2004]. Pilocarpine is alleen zinvol indien er een restfunctie van de speekselklieren aanwezig is.

##### 2019

Geen nieuwe studies.

### Conclusies

#### 2008

- De werkgroep is van mening dat de symptomatische aanpak van een droge mond met onder meer water, voedsel en kauwgum zinvol kan zijn (niveau 4).

- Er zijn aanwijzingen dat pilocarpine een herstel geeft van speekselvloed bij verschijnselen van een droge mond na inname van tramadol (niveau 3).  
[Gotrick 2004].

## 2019

- Op basis van de literatuur tussen 2008 en 2019 kan geen uitspraak worden gedaan over de behandeling van droge mond als bijwerking van opioïden.

## Overwegingen

### 2008

Geen overwegingen beschreven.

### 2019

Adviezen voor behandeling berusten op kleine, niet-gerandomiseerde studies en expert opinion. Goede mondzorg is belangrijk. De eerste stap is stimulatie van de speekselsecretie (met zuurtjes, kauwgom e.d.) en gebruik van een mondspray en/of mondbevochtigingsproducten [McNicol 2008]. Oraal pilocarpine is effectiever dan kunstspeeksel of mondspoelingen, maar heeft meer bijwerkingen (zie [Richtlijn Klachten van de mond](#)).

# Cognitieve veranderingen, hallucinaties en/of delier

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

## Aanbevelingen

Bij patiënten met kanker met cognitieve veranderingen, hallucinaties en/of delier door gebruik van opioïden:

- Onderken en behandel (indien mogelijk) andere precipiterende factoren (1D).
- Overweeg verlaging van de dosering, opioïdrotatie, verhogen van de dosisfrequentie of verandering van de toedieningsweg (1D).
- Indien de bovenstaande strategieën niet mogelijk of niet effectief zijn: start niet-medicamenteuze behandeling, al dan niet in combinatie met haloperidol (1D).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Cognitieve functiestoornissen, hallucinaties, onrust en/of verwardheid treden vooral op bij oudere patiënten en zijn vaak een uiting van een (beginnend) delier (zie ook [Richtlijn Delier](#)). De kans op een delier is groter bij hogere doseringen opioïden. Er is geen bewezen verschil in het optreden van cognitieve stoornissen tussen de verschillende opioïden. Dit geldt niet voor patiënten met een afgenomen nierfunctie omdat in dit geval actieve metabolieten van de opioïden kunnen stapelen (vooral bij morfine, minder bij oxycodon, hydromorfon) en bijdragen aan het ontstaan van een delier. Fentanyl en methadon hebben geen actieve metabolieten. Verder zijn van invloed de toedieningsroute en lipofiliteit van het opioïd (hoe sneller receptor bezetting, hoe groter de kans op delier). Bij het optreden van een delier spelen naast opioïden vaak ook andere precipiterende factoren (bijv. gebruik van medicatie met anticholinerge (bij)werking, infecties, koorts, metabole stoornissen, obstipatie, urineretentie of hersenmetastasen) een rol.

Deze module is niet herzien in de NVA-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker' van 2015. Het literatuuronderzoek en de overwegingen worden gescheiden beschreven.

In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende [aanbevelingen](#):

- Bij patiënten met een delier door gebruik van opioïden moeten andere precipiterende factoren onderkend en zo mogelijk behandeld worden.
- Bij een delier ten gevolge van opioïden moet een verlaging van de dosering of opioïdrotatie worden overwogen.
- Bij de symptomatische behandeling van een delier ten gevolge van opioïden is een niet-medicamenteuze benadering aangewezen, al dan niet in combinatie met haloperidol.

## Literatuur

### 2008

Opioïden kunnen vooral bij de oudere en/of terminale patiënt een delier geven. Nierfunctiestoornissen kunnen hierbij een rol spelen. Een veelvoorkomende valkuil is dat de ontstane onrust als pijn wordt beoordeeld en dat de dosis van het opioïd verder wordt opgehoogd.

In deze situaties dient een blaasretentie en/of obstipatie ook altijd te worden uitgesloten. De prevalentie van delier en hallucinaties bij opioïdgebruik is onbekend. Milde cognitieve veranderingen en hallucinaties komen regelmatig voor wanneer er wordt gestart met opioïden of als de dosis wordt verhoogd. Comorbiditeit, zoals dehydratie, nierinsufficiëntie, encefalopathie, infectie, en het gebruik van psychoactieve medicatie dragen bij aan het ontstaan van een delier [Lawlor 2000].

Een delier is in principe omkeerbaar. Primair dient daarom de onderliggende oorzaak te worden behandeld [Verhagen 2006a].

Er zijn geen specifieke onderzoeken verricht naar de behandeling van delier ten gevolge van opioïden. Bij de symptomatische behandeling van een acuut delier wordt een niet-medicamenteuze benadering toegepast, al dan niet in combinatie met medicamenteuze behandeling [Richtlijn Delirium 2004]. Bij de niet-medicamenteuze behandeling wordt aandacht besteed aan communicatie- en verzorgingsaspecten, zoals het bieden van herkenningspunten, het creëren van een rustige en vertrouwde omgeving, optimale verlichting, gebruik van bril en gehoorapparaat, begrip tonen voor angst, niet meegaan in waanideeën, voldoende inname van vocht, adequate voeding en bescherming van de patiënt [Verhagen 2006a].

Met betrekking tot de medicamenteuze behandeling is haloperidol het middel van eerste keuze [Richtlijn Delirium 2004]. Risperidon en olanzapine kunnen als alternatief worden toegepast. De toepassing van deze medicamenten bij patiënten met pijn bij kanker is anekdotisch [Centeno 2004, De Stoutz 1995b, Vella-Brincat 2004]. Benzodiazepinen worden ook bij ernstige agitatie ondanks behandeling met haloperidol aanbevolen fentanyl het delier doet verdwijnen [Morita 2005] Na zeven dagen hadden 18 van de 21 patiënten een succesvolle behandeling ondergaan. Rotatie van subcutane morfine naar subcutane oxycodon gaf vermindering van het delier bij 8 van de 13 patiënten [Maddocks 1996].

## 2019

In de systematische review van Stone [2011] werd de volgende conclusie vermeld:

- bij cognitieve veranderingen: zwakke evidentie voor het effect van methylfenidaat.

In de systematische review van Sivanesan [2016] betreffende opioïd-geïnduceerde hallucinaties konden alleen case reports geïnccludeerd worden. De auteurs concluderen dat opioïd-geïnduceerde hallucinaties zeldzaam zijn en kunnen, als gevolg van gebrek aan studies, alleen algemene adviezen voor de behandeling geven zoals deze bij hallucinaties door andere oorzaken gelden.

In de systematische review van Dale [2011] werden bij meerdere (niet-gerandomiseerde) studies zwakke evidentie gevonden voor een gunstig effect van opioïdrotatie op het optreden van cognitieve veranderingen.

## Kwaliteit van bewijs

De uitkomstmaat symptomen van een delier bij behandeling met methylfenidaat is met 3 niveaus verlaagd tot zeer laag gezien het hoge risico op bias, verschillende soorten studieopzet (heterogeniteit) en laag aantal events (imprecisie) [Stone 2011].

De uitkomstmaat symptomen van een delier bij opioïdrotatie is met 1 niveau gedaald tot zeer laag gezien de imprecisie van het laag aantal events. De geïnccludeerde studies waren observationele studies [Dale 2011].

## Conclusies

### 2008

- De werkgroep is van mening dat een niet-medicamenteuze benadering effectief is bij de behandeling van een delier ten gevolge van opioïden (niveau 4).
- De werkgroep is van mening dat haloperidol effectief is bij de behandeling van een delier ten gevolge van opioïden (niveau 4).
- Er zijn aanwijzingen dat opioïdrotatie bij een delier vermindering van de symptomen geeft (niveau 3). [Cherney 2001, Maddocks 1996, Morita 2005]

### 2019

- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat opioïdrotatie leidt tot vermindering van de symptomen van een delier (zeer laag GRADE) [Dale 2011].
- Over de behandeling van hallucinaties ten gevolge van opioïden kan geen uitspraak worden gedaan. [Sivanesan 2016]

## Overwegingen

### 2008

Geen overwegingen beschreven.

### 2019

Behandeling bestaat uit het verminderen van de opioïd dosering met 25% of opioïdrotatie, indien mogelijk [McNicol 2008]. Eerste keus bij symptomatische behandeling is 2-3 dd 1 mg haloperidol p.o. (zie [Richtlijn Delier](#)). De werkgroep is van mening dat er geen plaats is voor behandeling met methylfenidaat bij een delier t.g.v. opioïden.



## Jeuk

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

Bij patiënten met kanker met jeuk door gebruik van opioïden:

- Behandel jeuk ten gevolge van spinaal toegediende opioïden met ondansetron (1B).
- Behandel jeuk ten gevolge van oraal toegediende opioïden met ondansetron of paroxetine (2D).

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Jeuk treedt op bij 1% van de patiënten die behandeld worden met opioïden p.o (zie ook [Richtlijn Jeuk](#)). Bij spinale toediening is de incidentie 8-46%. De pathofysiologie is niet goed bekend. Mogelijk speelt activatie van centrale opioïdreceptoren en histaminerelease een rol.

Deze module is niet herzien in de NVA-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker' van 2015. Het literatuuronderzoek en de overwegingen worden gescheiden beschreven.

In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende [aanbeveling](#):

- Bij de behandeling van patiënten met jeuk ten gevolge van opioïden is ondansetron het middel van voorkeur.

#### Literatuur

##### 2008

De prevalentie van jeuk als gevolg van opioïden ligt tussen 13 en 15% [Kalso 2004, Moore 2005]. Jeuk treedt vooral op bij spinale (epidurale of intrathecale) toediening. Bij jeuk als gevolg van perioperatief spinaal toegediende opioïden werd een significante vermindering van jeuk gevonden bij ondansetron [Acalovschi 1994, Borgeat 1999, Charuluxananan 2000, Dimitriou 1999, Kyriakides 1999], naloxon en methylnaltrexon [Fjellner 1984, Kjellberg 2001]. Opioïdrotatie van morfine naar fentanyl leverde in twee onderzoeken tegenstrijdige uitkomsten op [Hermens 1985, Warner 1991]. In één casusrapport was rotatie van morfine naar hydromorfon effectief [Katcher 1999]. Over verandering van toedieningsweg bestaan geen data.

##### 2019

Geen gerandomiseerde studies gevonden.

### Conclusies

#### 2008

- Het is aangetoond dat bij postoperatieve patiënten met jeuk ten gevolge van spinaal toegediende opioïden ondansetron leidt tot vermindering van de jeuk.  
[Acalovschi 1994, Borgeat 1999, Charuluxananan 2000, Dimitriou 1999, Gurkan 2002, Kyriakides 1999]
- Het is aangetoond dat naloxon vermindering van de jeuk geeft bij postoperatieve patiënten met jeuk ten gevolge van opioïden.  
[Fjellner 1984, Kjellberg 2001]

## 2019

- Op basis van de literatuur tussen 2008 en 2019 kan geen uitspraak worden gedaan over de behandeling van jeuk als bijwerking van opioïden.

## Overwegingen

### 2008

Hoewel het effect van ondansetron hoofdzakelijk is aangetoond bij jeuk ten gevolge van postoperatieve spinale toediening van morfine, lijkt het redelijk om ondansetron ook te geven bij jeuk in andere situaties waarin morfine spinaal wordt toegediend, of bij jeuk bij orale toediening van morfine of andere opioïden. Naloxon heeft niet de voorkeur vanwege de centrale werking en kans op antagonering van het analgetisch effect ofwel het optreden van ontweningsverschijnselen.

### 2019

Eerste keus behandeling van jeuk bij spinale toediening is een serotonineantagonist (ondansetron 2 dd 8 mg) (zie [Richtlijn Jeuk](#)). Bij jeuk na orale toediening kan ook paroxetine of opioïdrotatie worden overwogen.

## Urineretentie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

Bij patiënten met kanker met urineretentie door gebruik van opioïden:

- Overweeg bij aanhoudende urineretentie stoppen van anticholinergische medicatie, opioïdrotatie of symptomatische behandeling met parasympathomimetica (2D).

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

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.

In de richtlijn van 2008 is geen aanbeveling geformuleerd t.a.v. urineretentie t.g.v. opioïden.

#### Literatuur

##### 2008

Urineretentie als gevolg van opioïden komt niet vaak voor en is meestal na enkele dagen spontaan verdwenen. Het ontstaat als gevolg van een verhoogd sfincterspasmus en een verlaagde tonus van de m. detrusor. In de literatuur wordt voornamelijk gerapporteerd over urineretentie na toediening van intrathecale of epidurale opioïden, al dan niet in combinatie met een lokaal anestheticum. Andere oorzaken van urineretentie zijn anticholinergische medicamenten, obstipatie en obstructie van de blaashals door tumor of prostaat.

Over de symptomatische aanpak zijn geen vergelijkende onderzoeken verschenen. De werkgroep is van mening dat bij persisterende urineretentie het stoppen van eventuele anticholinergische medicijnen zinvol kan zijn. Ook opioïdrotatie kan worden overwogen. De parasympathomimetica (carbachol en distigmine) zijn geregistreerd voor blaas-atonie en moeten worden gereserveerd voor hardnekkige situaties.

##### 2019

Geen gerandomiseerde studies gevonden.

### Conclusies

#### 2008

- De werkgroep is van mening dat urineretentie door gebruik van opioïden bij patiënten met pijn bij kanker over het algemeen binnen enkele dagen verdwijnt. Bij aanhoudende urineretentie kunnen het stoppen van anticholinergische medicatie, opioïdrotatie en symptomatische behandeling met parasympathomimetica effectief zijn (niveau 4).  
[D: Werkgroep]

#### 2019

- Op basis van de literatuur tussen 2008 en 2019 kan geen uitspraak worden gedaan over de behandeling van urineretentie

als bijwerking van opioïden.

## Overwegingen

### 2008

Geen overwegingen beschreven.

### 2019

Bij aanhoudende urineretentie kunnen het stoppen van anticholinergische medicatie, opioïdrotatie en symptomatische behandeling met parasympathicomimetica effectief zijn.

## Myoclonieën

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

Bij patiënten met kanker met myoclonieën door gebruik van opioïden:

- Verlaag de dosis opioïd of roteer indien mogelijk (2D).
- Indien dosisverlaging of opioïdrotatie niet mogelijk of niet effectief: behandel symptomatisch met clonazepam, of, bij onvoldoende effect van clonazepam, met baclofen, gabapentine of nifedipine (2D).

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

De frequentie van het optreden van myoclonieën wordt zeer wisselend opgegeven (3-87%). Ze kunnen variëren van trekkingen tot heftige spasmen en treden met name op wanneer patiënten suf zijn of gaan slapen. Myoclonieën worden met name gezien bij hoge doseringen en/of langdurig gebruik van opioïden.

Deze module is niet herzien in de NVA-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker' van 2015. Het literatuuronderzoek en de overwegingen worden gescheiden beschreven.

In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende aanbeveling:

- Bij de behandeling van patiënten met myoclonieën ten gevolge van hoge doses opioïden heeft dosisverlaging of opioïdrotatie de voorkeur. Symptomatisch valt clonazepam te overwegen.

#### Literatuur

##### 2008

Myoclonieën zijn plotselinge onwillekeurige spiercontracties gerelateerd aan hoge doses opioïdgebruik. Over de prevalentie is niets bekend. Er bestaan geen prospectieve onderzoeken. In casusrapporten wordt een gunstig effect beschreven van verlaging van de morfinedosering en het toedienen van clonazepam, midazolam, diazepam en dantroleen [Cherney 2001, Hagen 1997, Harris 2006, McNicol 2003]. Ook het gebruik van baclofen en valproïnezuur lijkt effect te hebben.

##### 2019

In de systematische review van Stone [Stone 2011] werden de volgende conclusie vermeld:

- bij myoclonieën: geen eenduidige evidentie voor medicamenteuze behandeling

#### Conclusies

##### 2008

- Deskundigen zijn van mening dat bij behandeling van myoclonieën clonazepam, diazepam, midazolam, dantroleen, baclofen en valproïnezuur werkzaam zijn bij patiënten met pijn bij kanker (niveau 4). [Cherney 2001, Harris 2006, McNicol 2003]
- Er zijn aanwijzingen dat opioïdrotatie bij myoclonieën bij patiënten met pijn bij kanker effectief kan zijn (niveau 3). [Cherney 2001, Hagen 1997, Sjögren 1998]

## 2019

- Op basis van de literatuur tussen 2008 en 2019 kan geen uitspraak worden gedaan over de behandeling van myoclonieën als bijwerking van opioïden.

## Overwegingen

### 2008

Geen overwegingen beschreven.

### 2019

Myoclonieën zijn helaas uiterst moeilijk te couperen. Indien myoclonieën optreden, kan dosisvermindering of opioïdrotatie worden overwogen [McNicol 2003 en 2008]. 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 [McNicol 2008].

## Ademdepressie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

Bij patiënten met kanker met ademdepressie door gebruik van opioïden:

- Geef naloxon i.v. bij een ademdepressie (1D).

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Ademdepressie treedt bij de behandeling van pijn met opioïden uiterst zelden op, zowel bij patiënten met kanker als bij patiënten met gevorderde stadia van COPD of hartfalen [Verberkt 2017], behoudens bij snelle dosisverhogingen (overdoseringen). Pijn zelf stimuleert de ademhaling. Ademhalingsdepressie bij opioïden treedt altijd samen op met sedatie en sufheid.

Soms wordt verondersteld dat opioïden door ademdepressie een levensverkortend effect zouden kunnen hebben. Een recente meta/analyse liet hier geen aanwijzingen voor zien [Lopez-Saca 2013]. Vanzelfsprekend geldt dat alleen als opioïden in proportionele doseringen worden toegediend.

Ademdepressie is in de richtlijn van 2008 niet besproken.

#### Literatuur

Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden over de behandeling van ademdepressie t.g.v. opioïden.

#### Conclusies

- Over de behandeling van ademdepressie t.g.v. opioïden kan geen uitspraak worden gedaan op basis van gerandomiseerd onderzoek.

#### Overwegingen

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 [McNicol 2008]. Er moet rekening gehouden worden met de korte halfwaardetijd van naloxon. Bij buprenorfine bestaat een plafondeffect voor ademhalingsdepressie.

# Opioïdgeïnduceerde hyperalgesie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

## Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Hoe is de behandeling van opioïdgeïnduceerde hyperalgesie bij patiënten met kanker?

Methode: consensus-based

### Aanbevelingen

- Indien zich bij een hoge dosis of een snelle dosisverhoging van een opioïd hyperalgesie, allodynie en myoclonieën voordoen en de pijn zich buiten de oorspronkelijke pijnregio uitbreidt, overweeg dan de mogelijkheid van een opioïd geïnduceerde hyperalgesie. Sluit daarbij een toename van pijn door het ziekteproces of nieuw ontstane neuropatische pijn uit.
- Verlaag bij opioïdgeïnduceerde hyperalgesie de opioïd dosis met 40-50% en start daarnaast met methadon.
- Overweeg bij onvoldoende effect hiervan opioïdrotatie naar buprenorfine.
- Overweeg tijdens een opname behandeling met ketamine intraveneus.

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Opioïdgeïnduceerde hyperalgesie (OIH) is een paradoxale pijngevoeligheid waarbij na verhoging van het opioïd de pijn sterk toeneemt met kenmerken van hyperalgesie, allodynie en/of myoclonieën [Lee 2011]. Normaal wordt verergering van pijn geïnterpreteerd als progressie van de ziekte en zal de dosis van het opioïd worden verhoogd. Bij OIH neemt echter de pijn verder toe, breidt zich uit over het gehele lichaam en zijn er geen aanwijzingen voor progressie van de ziekte. Neuropatische pijn heeft dezelfde kenmerken als OIH, maar in tegenstelling tot OIH houdt neuropatische pijn zich aan de neuroanatomische banen en treedt langzamer op. Bij het optreden van OIH wordt een belangrijke rol toegekend aan upregulatie van de NMDA-receptor.

### Literatuur

#### Beschrijving van studies

Er is geen gerandomiseerde vergelijkende studie gevonden die de behandeling evalueerde van patiënten met opioïdgeïnduceerde hyperalgesie bij patiënten met kanker.

### Conclusies

- Er kan op basis van het literatuuronderzoek geen uitspraak worden gedaan over de behandeling van opioïdgeïnduceerde hyperalgesie bij patiënten met kanker.

### Overwegingen

Het bestaan van OIH staat nog steeds ter discussie [Eisenberg 2015, Fishbain 2009]. De behandeling van OIH bij patiënten met kanker in de palliatieve fase is gebaseerd op casuïstiek [Sjogren 1994, Vorobeychik 2008, Wilson 2003], ervaringen bij patiënten



met opioïdverslaving, patiënten met benigne c.q. postoperatieve pijn en experimenteel onderzoek.

De behandeling van OIH is gebaseerd op een rationele aanpak (en niet op basis van klinisch onderzoek):

- Verlaging van de dosering van het opioïd.
- Gebruik van opioïden met een lagere kans op OIH en/of gebruik van NMDA-antagonisten (methadon, buprenorfine, ketamine); [Besse 2014, Lee 2011, Silverman 2009].
  - *Methadon* is een pure  $\mu$ -agonist en een racemisch mengsel waarvan de d-isomeer een NMDA antagonist is. Uit case-reports komt de aanbeveling om het opioïd tot 40-50% te verlagen en te starten met een lage dosis methadon [Vorobeychik 2008, Salpeter 2013].
  - *Buprenorfine* is een partieel opioïd agonist/antagonist en bleek bij gezonde vrijwilligers hyperalgesie beter te kunnen behandelen dan fentanyl [Koppert 2005]. Gebleken is dat de kappa-receptor een rol speelt bij het ontstaan van hyperalgesie en buprenorfine is een kappa-antagonist.
  - *Ketamine* is een NMDA-antagonist en wordt gebruikt als adjuvans bij opioïden voor de behandeling van chronische refractaire neuropatische pijn. Er is geen literatuur over het effect van ketamine bij OIH.

## Adjuvante analgetica

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met adjuvante analgetica te worden behandeld?

### Deelvragen

1. Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met anti-epileptica te worden behandeld?
2. Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met antidepressiva te worden behandeld?
3. Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met NMDA receptor antagonisten te worden behandeld?
4. Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met overige adjuvante analgetica te worden behandeld?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

- Geef bij gecombineerde nociceptieve en neuropatische pijn een anti-epilepticum (gabapentine of pregabaline) of amitriptyline/nortriptyline of een serotonine en noradrenaline heropnameremmer (SNRI, venlafaxine of duloxetine) indien een opioïd alleen niet het gewenste effect geeft (1C).
- Geef bij niet-chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn een anti-epilepticum (gabapentine, pregabaline, lamotrigine, levetiracetam) of amitriptyline of een SNRI (venlafaxine of duloxetine) (1C).
- Geef bij chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn duloxetine, gabapentine of pregabaline. Bij oxaliplatin-geïnduceerde neuropatische pijn kan ook venlafaxine overwogen worden (2C).
- Geef bij ouderen liever nortriptyline dan amitriptyline vanwege een geringer sedatief en anticholinerg effect (2D).
- Gebruik fenytoïne en valproïnezuur niet in verband met onvoldoende bewijs voor effectiviteit bij patiënten met kanker en, voor fenytoïne, niet-lineaire farmacokinetiek (2C).
- Overweeg het toevoegen van (es)ketamine bij patiënten met pijn bij kanker wanneer deze met de overige middelen onvoldoende behandeld kan worden (2C).
- Overleg met een pijnspecialist of consulent palliatieve zorg bij weinig ervaring met (es)ketamine (1D).
- Geef ter voorkoming van een pain flare bij radiotherapie, vooraf corticosteroiden voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker (2C).
- Overweeg het kortdurend toevoegen van corticosteroiden bij pijn bij patiënten met kanker (2D).
- Overweeg het gebruik van cannabinoïden (combinatie tetrahydrocannabinol/cannabidiol, THC/CBD) bij patiënten met pijn bij kanker wanneer deze met de overige middelen onvoldoende behandeld kunnen worden (2D).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Adjuvante analgetica zijn gedefinieerd als geneesmiddelen met een primaire indicatie anders dan pijn, maar met pijnstillende eigenschappen onder bepaalde omstandigheden. De groep adjuvante analgetica bestaat uit diverse geneesmiddelen uit verscheidene farmacotherapeutische klassen. Bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker kunnen ze als monotherapie worden gegeven of als toevoeging aan een opioïd. In de volgende paragrafen worden de verschillende medicatieklassen, gebruikt als adjuvante analgetica bij de behandeling van pijn bij kanker, besproken. Achtereenvolgens wordt ingegaan op:

- anti-epileptica;

- antidepressiva;
- N-Methyl-D-Aspartaat (NMDA) receptor-antagonisten;
- restgroep (lokaalanesthetica, antipsychotica, corticosteroïden, bisfosfonaten, denosumab, cannabinoïden en botuline).

## Literatuur

Deelvraag 1: Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met anti-epileptica te worden behandeld? ✓

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht.

### Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte pijnintensiteit een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat en bijwerkingen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

### Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar systematic reviews, RCTs, cohort of case control studies over het gebruik van anti epileptica bij patiënten met pijn bij kanker. De zoekverantwoording is weergegeven in [Inleiding](#), bijlage 'zoekverantwoording'.

### Resultaten

Twaalf studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidence tabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in [Inleiding](#), bijlage 'evidence tabellen' vinden.

### Zoeken en selecteren

P:	patiënten met kanker en pijn;
I:	anti-epilepticum (pregabalin, valproate, phenytoin, carbamazepine, lamotrigin, topiramate, levetiracetam en oxcarbazepine);
C:	1) placebo; 2) ander adjuvant analgeticum;
O:	pijnintensiteit gemeten met een Visual Analogue Scale en/of Numeric Rating Scale.

De literatuurzoekactie leverde 189 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische review of vergelijkend onderzoek;
- vergelijking van gabapentin met placebo, pregabalin, valproate, phenytoin, carbamazepine, lamotrigin, topiramate, levetiracetam of oxcarbazepine;
- rapportage van pijnintensiteit.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 36 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 24 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en 12 studies definitief geselecteerd.

Twaalf studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidence tabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in [Inleiding](#), bijlage 'evidence tabellen' vinden.

### Beschrijving studies

#### Anti-epileptica algemeen

Jongen [2013] bestudeert in een systematische review het wetenschappelijk bewijs voor de gunstige effecten en bijwerkingen van farmacotherapeutische behandeling van neuropatische pijn bij kanker. Onder andere wordt het effect van anti-epileptica in deze review bestudeerd. Er worden in totaal 30 artikelen geïncludeerd, waarvan er 14 (n=1079, in behandelgroep n=612) de effecten van anti-epileptica (gabapentine, pregabaline, lamotrigine, levetiracetam, valproïnezuur, fenytoïne) beschreven. De primaire uitkomstmaat was de absolute risk benefit (ARB): ofwel het aantal patiënten met een gedefinieerde mate van pijnverlichting

gedeeld door het totale aantal patiënten in de behandelgroep. De secundaire uitkomstmaat was de absolute risk harm (ARH): de fractie patiënten die gestopt zijn met de studie wegens bijwerkingen.

#### Gabapentine

Als uitgangartikel werd de systematische review van Yan [2014] gebruikt. In deze review werd het effect van gabapentine op pijn beschreven in patiënten met pijn bij kanker of in perioperatieve pijn. Er werden tien gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCTs) geïdentificeerd die het effect van gabapentine bestudeerden bij patiënten met pijn bij kanker met in totaal 1307 patiënten. Het was niet mogelijk om de resultaten van de studies te poolen, door een grote variatie in studie opzet.

Tevens werd de cross-over RCT van Rao [2008] geïnccludeerd, die de effectiviteit van gabapentine versus placebo op pijn bestudeerde bij chemotherapie geïnduceerde perifere neuropathie. Er werden 115 patiënten geïnccludeerd die eerst zes weken met placebo of gabapentine werden behandeld, gevolgd door een washout periode van twee weken en vervolgens zes weken behandeling met de andere modaliteit. Pijn werd gemeten middels de Brief Pain Inventory-Short-Form (BPI) en de Short Form – McGill Pain Questionnaire.

Daarnaast werd een open-label RCT geïnccludeerd. Banerjee [2013] beschrijft in 88 patiënten met neuropatische pijn bij kanker de effectiviteit van gabapentine versus amitriptyline op pijnintensiteit. Patiënten werden gerandomiseerd naar tramadol 150 tot 200 mg plus gabapentine getitreerd van 600 tot 1800 mg oraal (n=48) of tramadol 150-200 mg plus amitriptyline getitreerd van 25 tot 100 mg oraal (n=40). De patiënten werden gedurende zes maanden gevolgd. Pijn werd gemeten volgens de Visual Analogue Scale (VAS, 0 tot 10).

#### Lamotrigine

Rao [2008] beschrijft in een RCT de effectiviteit van lamotrigine versus placebo bij patiënten met chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (CIPN). Er worden 131 (lamotrigine n=63) patiënten geïnccludeerd en gedurende tien weken gevolgd, waarbij de dosis lamotrigine wordt opgebouwd van 25 mg naar 300 mg per dag. Pijn wordt gemeten middels de NRS 0 tot 10.

#### Levetiracetam

Vilholm [2008] beschrijft in een cross-over RCT de effectiviteit van levetiracetam versus placebo bij vrouwen met postmastectomie pijn syndroom. In deze studie werden 27 patiënten geïnccludeerd en gedurende vier weken behandeld met levetiracetam 500 tot 3000 mg (n=15) of placebo. Daarna volgde een wash-out periode van één week, waarna de patiënten nog vier weken de andere behandeling kregen. Pijn verlichting werd gemeten met behulp van de Numeric Rating Scale (NRS).

#### Pregabalin

Als uitgangspaper werd de systematische review van Bennett [2013] geïnccludeerd. In deze review werd de effectiviteit van pregabalin op neuropatische pijn bij patiënten met kanker bestudeerd. Er werden in totaal vijf studies gevonden, waarvan één RCT (n=120, 30 patiënten behandeld met pregabalin), drie observationele studies (n=23, 345 en 273) en één case-report. Door de variatie in studie-opzet was het niet mogelijk om de resultaten te poolen.

Daarnaast werden er vijf RCTs geïnccludeerd die na de review van Bennett waren gepubliceerd.

Raptis [2014] is een RCT die de effectiviteit van pregabalin (oraal) versus fentanyl (transdermaal) beschrijft bij patiënten met neuropatische pijn bij kanker. Er werden 120 (60 per groep) patiënten geïnccludeerd en gedurende vier weken gevolgd. Patiënten en behandelaars werden niet geblindeerd voor de behandeling. Pijn werd gemeten middels de Visual Analogue Scale (VAS), schaal 0 tot 10.

Mercadante [2013] beschrijft het effect van de combinatie pregabalin plus morfine versus alleen morfine op pijn in patiënten met een vergevorderd stadium van kanker. In deze studie startten 60 patiënten (26 in de pregabalin groep) met de studie en kregen zij of alleen morfine 60 mg/dag vertraagde afgifte of morfine met pregabalin 25 tot 150 mg/dag erbij. Patiënten werden gedurende vier weken gevolgd en pijn werd gemeten middels een 0 tot 10 punts NRS.

Garassino [2013] beschrijft in een RCT de effectiviteit van twee analgetische regimes op pijnintensiteit bij patiënten met neuropatische, niet chemotherapie geïnduceerde pijn bij kanker. Patiënten worden gerandomiseerd voor oxycodon 20 mg/dag plus pregabalin 50 mg/dag met ophoging van de dosering pregabalin zodanig (n=38) of voor pregabalin 50 mg/dag plus oxycodon 20 mg/dag met ophoging van de dosering oxycodon zodanig. Patiënten worden gedurende 14 dagen gevolgd. Pijnintensiteit wordt gemeten volgens een 0-10 NRS.

Mishra [2012] beschrijft een gerandomiseerde dubbelblinde studie die de effectiviteit van amitriptyline, gabapentine en pregabalin

vergelijkt bij patiënten met neuropatische pijn bij kanker. Er werden 120 patiënten geïncludeerd, 30 per groep, die ofwel amitriptyline 50 tot 100 mg/dag, ofwel pregabaline 150 tot 600 mg/dag, ofwel gabapentine 600 tot 1800 mg/dag, ofwel placebo, gedurende vier weken oraal kregen. Pijn werd gemeten middels de VAS (0 tot 10).

## Resultaten

### Anti-epileptica algemeen

#### *Pijnintensiteit*

Jongen [2013] bestudeert in een systematische review het wetenschappelijk bewijs voor de gunstige effecten en bijwerkingen van farmaceutische behandeling van neuropatische pijn bij kanker. De gemiddelde ARB voor anti-epileptica, geschat op basis van 14 studies, was 0,57 (95% BI: 0,44 tot 0,70). De gemiddelde afname van pijn gemeten op de pijnschaal was 48% met anti-epileptica.

#### *Bijwerkingen*

Jongen [2013] bestudeert in een systematische review het wetenschappelijk bewijs voor de gunstige effecten en bijwerkingen van farmaceutische behandeling van neuropatische pijn bij kanker. De gemiddelde ARH was voor anti-epileptica 0,05 (95% BI: 0,02 tot 0,16), ofwel gemiddeld 5% van de patiënten moesten stoppen met de medicatie wegens bijwerkingen.

#### *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met twee niveaus verlaagd, wegens imprecisie (laag patiënt aantal) en beperkingen studie opzet (geen adequate vergelijking met controlegroep mogelijk).

### Gabapentine

#### *Pijnintensiteit*

Yan [2014] concludeert op basis van tien geïncludeerde studies die het effect van gabapentine op pijn bestudeerden dat gabapentine de pijnintensiteit verlaagde. Door grote variatie in studieopzet was pooling niet mogelijk. De drie studies met betrekking tot chemotherapie-geïnduceerde neuropatische pijn lieten tegengestelde resultaten zien.

Rao [2008] beschrijft in een RCT de effectiviteit van gabapentine versus placebo in patiënten met CIPN. Er wordt geen significant verschil gevonden tussen gabapentine en placebo. Echter baseline pijn scores waren laag (4/10 op een numerieke rating scale). Het is daarmee aannemelijk dat de studie de sensitiviteit mist om een verschil waar te nemen in pijnintensiteit.

Banerjee [2013] beschrijft dat op alle tijdstippen (zes maanden follow-up) er geen verschil wordt gevonden in pijnscores gemeten tussen de gabapentine en amitriptyline groep. Wel vindt in beide groepen een significante daling van pijnintensiteit plaats.

#### *Bijwerkingen*

Yan [2014] concludeert dat de meest gerapporteerde bijwerkingen overeenkomen met de bijwerkingen beschreven op de bijsluiter: slaperigheid (19%), duizeligheid (17%), ataxie (13%) en vermoeidheid (11%). Tevens worden in de literatuur perifere oedeem en seksuele problemen beschreven.

Rao [2008] geeft aan dat de incidentie van de volgende bijwerkingen niet verschilde tussen de gabapentine en de placebo groep: uitdroging, diarree, duizeligheid, dyspepsie, vermoeidheid, flatulentie, misselijkheid, uitslag, myalgie en overgeven.

Banerjee [2013] benoemt dat de incidentie van bijwerkingen niet verschilde tussen beide groepen: 12/40 bij gabapentine en 15/36 bij amitriptyline. Wel was er in de amitriptylinegroep significant vaker sprake van posturele hypotensie (9/36 vs. 2/40,  $p=0.02$ ) en een droge mond (8/36 vs. 2/40,  $p=0.04$ ).

#### *Bewijskracht van de literatuur*

Voor patiënten met niet-chemotherapie geïnduceerde pijn bij kanker is de bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit met één niveau verlaagd, wegens risk of bias in de geïncludeerde studies.

Voor patiënten met chemotherapie geïnduceerde pijn bij kanker is de bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit met 1 niveau verlaagd, wegens imprecisie (laag patiënten aantal).

### Lamotrigine

#### *Pijnintensiteit*

Rao [2008] beschrijft in een RCT de effectiviteit van lamotrigine versus placebo in patiënten met CIPN. Er wordt geen verschil gevonden in niveau van pijnintensiteit na tien weken behandeling. De gemiddelde afname in NRS was 0,3 in de lamotrigine en 0,5 in de placebogroep ( $p=0,56$ ) (95%CI worden niet weergegeven).

### *Bijwerkingen*

Rao [2008] beschrijft dat er geen verschil wordt gezien in de incidentie van bijwerkingen tussen de lamotrigine en placebo groep. Wel zijn er meer patiënten die stoppen met de studie in de lamotriginegroep (33% vs. 18%,  $p=0,06$ ) wegens bijwerkingen.

### *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (onduidelijkheid over randomisatie, blinding, wel/niet intention to treat analyse) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

### Levetiracetam

#### *Pijnintensiteit*

Vilholm [2008] beschrijft in een cross-over RCT de effectiviteit van levetiracetam bij vrouwen met postmastectomie pijn syndroom. Er wordt geen verschil gevonden in mate van pijn verlichting gemeten middels 0 tot 10 punts NRS tussen de beide groepen: levetiracetam: mediaan en range: 0 (0 tot 9), placebo: 2 (0 tot 9). Het gebruik van escape pijnmedicatie verschilde ook niet tussen de groepen.

#### *Bijwerkingen*

Vilholm [2008] beschrijft dat het aantal patiënten dat bijwerkingen rapporteerde niet significant verschilde tussen de levetiracetam (11/25) en de placebogroep (10/25) ( $p=0,58$ ). Wel werd er meer vermoeidheid gerapporteerd in de levetiracetamgroep (10/25 vs. 2/25,  $p$ -waarde niet vermeld).

#### *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet; extrapolbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid, (alleen borstkanker patiënten)) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

### Pregabalin

#### *Pijnintensiteit*

Bennett [2013] beschrijft in een systematische review wat het effect is van pregabalin op neuropathische pijn bij patiënten met kanker. Er wordt op basis van vijf studies (waarvan slechts één RCT, drie observationele studies en één case-report) geconcludeerd, dat het op basis van de huidige literatuur niet mogelijk is om conclusies te trekken over het effect van pregabalin op pijnintensiteit bij neuropathische pijn bij patiënten met kanker. Eén studie (23 patiënten) betrof chemotherapie-geïnduceerde neuropathische pijn.

Raptis [2014] is een RCT die de effectiviteit van pregabalin (oraal) versus fentanyl (transdermaal) beschrijft bij patiënten met neuropathische pijn bij kanker. In de pregabalinogroep ondervond een significant groter proportie van de patiënten een daling  $>30\%$  op de VAS schaal, dan in de fentanyl groep: pregabalin: 73%, (95% CI 60% tot 84%); fentanyl: 37%, (95% CI 25% tot 50%),  $p<0,001$ . Tevens was de gemiddelde percentage van pijn verandering significant groter in de pregabalin groep: pregabalin: 46%, (95% CI 40% tot 53%); fentanyl: 22%, (95% CI 15% tot 30%),  $p<0,001$ .

Mercadante [2013] beschrijft het effect van de combinatie pregabalin plus morfine versus alleen morfine op pijn in patiënten met een vergevorderd stadium van kanker. Pijnintensiteit is na vier weken behandeling niet significant lager in de pregabalin plus morfinegroep (NRS $\pm$ SD: 3,5 $\pm$ 1,9) dan in de morfinegroep (2,7  $\pm$  1,8)  $p=0,29$ .

Garassino [2013] beschrijft dat er geen significant verschil wordt gevonden in afname van pijnintensiteit tussen de beide groepen. In de oxycodon plus ophoging pregabalinogroep ervoer 77% van de patiënten een minstens 33% daling in pijnintensiteit; in de pregabalin plus ophoging oxycodongroep was dit 64%;  $p=0,25$ .

Mishra [2012] beschrijft in een RCT dat de effectiviteit van amitriptyline op neuropathische pijn bij behandeling gedurende vier weken gelijk was aan die van gabapentine en placebo, terwijl de pregabalinogroep in week drie en vier een significant lagere pijnscore aangaf. In alle vier de groepen vindt een significante daling van pijnscores plaats over tijd.

#### *Bijwerkingen*

Bennett [2013] beschrijft dat duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, vermoeidheid, droge mond, misselijkheid, ataxie, tremor, perifeer oedeem, gewichtstoename, wazig zien en obstipatie voorkomen. Dit is ook in overeenkomst met de bijsluiters van pregabalin.

Raptis [2014] beschrijft dat er significant meer bijwerkingen worden gezien in de fentanylgroep (57%), dan in de pregabalinogroep (27%),  $p<0,009$ . Tevens stoppen er meer patiënten met de studie wegens bijwerkingen in de fentanylgroep (17%) dan in de

pregabalinegroep (5%),  $p=0,04$ . De meest gerapporteerde bijwerkingen in de fentanylgroep waren (incidentie wordt niet vermeld): slaperigheid en misselijkheid.

Mercadante [2013] beschrijft dat er geen verschil wordt gevonden in de incidentie van de volgende bijwerkingen in de pregabaline plus morfine versus de placebogroep: misselijkheid, overgeven, duizeligheid, verwarring, droge mond en obstipatie.

Nishihara [2013] beschrijft dat in alle drie de groepen duizeligheid en slaperigheid als bijwerkingen worden gerapporteerd. De frequenties van de bijwerkingen en de verhouding per groep worden echter niet vermeld.

Garassino [2013] beschrijft dat de incidentie van bijwerkingen (obstipatie, slaperigheid, verwarring, jeuk, misselijkheid) niet significant verschilde tussen de groepen.

Mishra [2012] beschrijft dat de incidentie van bijwerkingen gelijk was in de vier groepen, in week vier waren er zelfs significant meer bijwerkingen in de placebogroep.

#### *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (onduidelijkheid in randomisatie procedures en allocatie concealment, vroegtijdig afbreken studie waardoor power-issues); tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Deelvraag 2: Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met antidepressiva te worden behandeld? ✓

#### **Zoeken en selecteren**

P:	patiënten met kanker en pijn;
I:	antidepressivum (TCA; SNRI; SSRI; amitriptyline; nortriptyline; duloxetine; imipramine; doxepine; venlafaxine; bupropion; citalopram; clomipramine; desipramine; fluoxetine; mirtazepine; paroxetine; sertraline);
C:	1) placebo; 2) ander adjuvant analgeticum;
O:	pijnintensiteit gemeten met een Visual Analogue Scale en/of Numeric Rating Scale.

De literatuurzoekactie leverde 208 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische review, of origineel vergelijkend onderzoek;
- er wordt gekeken naar de effectiviteit van een antidepressivum als adjuvant analgeticum;
- pijnintensiteit wordt gemeten;
- patiënten met pijn bij kanker.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 21 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 11 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en tien studies definitief geselecteerd.

Tien studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidence tabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in [Inleiding](#), bijlage 'evidence tabellen' vinden.

#### **Beschrijving studies**

##### Antidepressiva algemeen

Jongen [2013] bestudeert in een systematische review het wetenschappelijk bewijs voor de gunstige effecten en bijwerkingen van farmaceutische behandeling van neuropatische pijn bij kanker. Onder andere wordt het effect van antidepressiva in deze review bestudeerd. Er worden in totaal 30 artikelen geïnccludeerd, waarvan er vijf ( $n=189$ , in behandelgroep  $n=95$ ) de effecten van antidepressiva (amitriptyline, vier studies en venlafaxine, één studie) beschreven. Opvallend was dat duloxetine niet geïnccludeerd was in de zoekopdracht. De primaire uitkomstmaat was de absolute risk benefit (ARB): ofwel het aantal patiënten met een gedefinieerde mate van pijnverlichting gedeeld door het totale aantal patiënten in de behandelgroep. De secundaire uitkomstmaat was de absolute risk harm (ARH): de fractie patiënten die gestopt was met de studie wegens bijwerkingen.

Bennett [2010] is een systematische review die het effect van adjuvante analgetica (antidepressiva en anti-epileptica) op neuropatische pijn bij kanker beschrijft. In deze review worden acht studies geïncludeerd, waarvan twee de effectiviteit van antidepressiva beschrijven (één studie amitriptyline [Mercadante 2002], n=15; één studie imipramine (Walsh, 1986765), n=69; beide gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCTs)).

#### Serotonin Reuptake Inhibitors Venlafaxine

Durand [2012] beschrijft in een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) in 48 patiënten de effecten van venlafaxine op oxaliplatine-geïnduceerde neuropatische pijn. De patiënten kregen één uur vooraf aan de eerste oxaliplatine chemotherapie ofwel 50mg venlafaxine of placebo en vervolgens 37,5mg vertraagde afgifte venlafaxine of placebo eenmaal daags van dag 2 tot 11. Pijn werd gemeten middels de Numeric Rating Scale (0 tot 10).

#### Duloxetine

Smith [2013] beschrijft in een gerandomiseerde cross-over trial in 231 patiënten met chemotherapie-geïnduceerde neuropathie het effect van duloxetine 60mg 1dd versus placebo gedurende vijf weken op neuropatische pijn. In de eerste randomisatieperiode maken 88 patiënten in de duloxetinegroep en 99 patiënten in de placebogroep de eerste studie periode van vijf weken af. Na een washout periode van drie weken start de tweede studieperiode. Deze wordt door 81 patiënten in de behandelgroep en 74 in de placebogroep afgemaakt. Er is meer uitval in de duloxetinegroep dan in de placebogroep wegens bijwerkingen. Pijn werd gemeten volgens de Brief Pain Inventory (BPI), intensiteit gemeten op een schaal van 0 tot 10.

#### Tricyclische Antidepressiva Amitriptyline

Banerjee [2013] beschrijft een open-label RCT in 88 patiënten met neuropatische pijn bij kanker de effectiviteit van gabapentine versus amitriptyline op pijn. Patiënten worden gerandomiseerd naar tramadol 150 tot 200 mg plus gabapentine getitreerd van 600 tot 1800 mg oraal (n=48) of tramadol 150 tot 200 mg plus amitriptyline getitreerd van 25 tot 100 mg oraal (n=40). De patiënten worden gedurende zes maanden gevolgd. Pijn wordt gemeten volgens de Visual Analogue Scale (VAS, 0 tot 10).

Mishra [2012] beschrijven een gerandomiseerde dubbelblinde studie die de effectiviteit van amitriptyline, gabapentine en pregabaline vergelijkt bij patiënten met neuropatische pijn bij kanker. Er werden 120 patiënten geïncludeerd, 30 per groep, die ofwel amitriptyline 50 tot 100 mg/dag, ofwel pregabaline 150 tot 600 mg/dag, ofwel gabapentine 600 tot 1800 mg/dag, ofwel placebo, gedurende vier weken oraal kregen. Pijn werd gemeten middels de VAS (0 tot 10).

Kautio [2008] beschrijft een gerandomiseerde geblindeerde trial, waarin de effectiviteit van amitriptyline wordt bestudeerd bij patiënten met neuropatische pijn geïnduceerd door chemotherapie. Er worden 44 patiënten geïncludeerd en uiteindelijk 17 gerandomiseerd voor de amitriptylinegroep (10 mg/dag, titreren naar max 50 mg/dag) en 16 voor placebo. Patiënten werden gedurende acht weken behandeld. Pijn werd gemeten volgens de Verbal Rating Scale (0 tot 5).

#### Imipramine

Young-Chang [2010] beschrijft een gerandomiseerde gecontroleerde trial waarin de effectiviteit van gabapentine plus imipramine, versus enkel gabapentine of enkel imipramine wordt vergeleken op neuropatische pijn bij kanker. Patiënten worden gerandomiseerd vier groepen: 1) gabapentine 200 mg + imipramine 10 mg tweemaal daags (n=14), 2) gabapentine 200 mg tweemaal daags (n=14), 3) gabapentine 400 mg tweemaal daags (n=12), 4) imipramine 10 mg tweemaal daags (n=12). Bij aanvang van de studie en zeven dagen na aanvang van de behandeling werd de pijn gemeten volgens een 0 tot 10 NRS.

Nishihara [2013] beschrijft een gerandomiseerde gecontroleerde trial waarin de effectiviteit van een antidepressivum plus anti-epilepticum versus alleen een anti-epilepticum op pijn bij botmetastasen wordt getest. Patiënten worden gerandomiseerd voor een behandeling met alleen pregabaline (50 mg driemaal daags, n=12), pregabaline plus imipramine (25 mg driemaal daags plus 5 mg tweemaal daags, n=12) en pregabaline plus mirtazapine (25 mg driemaal daags plus 7,5 mg tweemaal daags, n=13) gedurende 14 dagen. Pijn wordt dagelijks gemeten volgens een 0-10 NRS.

## **Resultaten**

### Antidepressiva algemeen

#### Pijnintensiteit

Jongen [2013] bestudeert in een systematische review het wetenschappelijk bewijs voor de gunstige effecten en bijwerkingen van farmaceutische behandeling van neuropatische pijn bij kanker. De gemiddelde ARB voor antidepressiva, geschat op basis van vijf RCTs, was 0,55 (95% BI: 0,40 tot 0,69). De gemiddelde afname van pijn gemeten op de pijnschaal was 25% met antidepressiva.

Bennett [2010] beschrijft dat de twee geïncludeerde RCT bewijs leveren dat de toevoeging van een antidepressivum aan opioïden



bij pijn bij kanker binnen vier tot acht dagen leidt tot een afname van pijn. Echter is een pijnafname op een 0 tot 10 schaal van >1 onwaarschijnlijk, wat vraagt tekenen zet bij de klinische relevantie van de verbetering van pijnklachten.

De in Bennett [2010] geïncludeerde RCT Mercadante [2000a] vergelijkt behandeling met een opioïd en amitriptyline 50 mg eenmaal daags, gedurende 14 dagen met een opioïd plus placebo. Pijnintensiteit wordt met een 0 tot 10 Numeric Rating scale gemeten. Alhoewel de ergste pijn significant lager is in de amitriptylinegroep (7,0 vs. 7,9  $p=0,035$ ) versus placebo, is de gemiddelde pijn niet lager (4,7 vs. 5,4,  $p>0,05$ ). Tevens is de mate van pijn verlichting (gemeten met 0 tot 10 schaal) niet significant hoger in de amitriptyline groep: 3,5 vs. 2,3  $p>0,05$ .

De andere in Bennet [2010] geïncludeerde RCT Walsh [1986] vergelijkt een behandeling van opioïd plus imipramine 50 tot 75mg/dag met enkel opioïd gedurende zeven dagen. Er worden geen getallen vermeld van pijnscores, maar wel dat pijnscores in beide groepen vergelijkbaar waren.

#### *Bijwerkingen*

Jongen [2013] bestudeert in een systematische review het wetenschappelijk bewijs voor de gunstige effecten en bijwerkingen van farmaceutische behandeling van neuropatische pijn bij kanker. De gemiddelde ARH was voor antidepressiva 0,13 (95% BI: 0,07 tot 0,21), ofwel gemiddeld 13% van de patiënten moesten stoppen met de medicatie wegens bijwerkingen.

Bennett [2010] beschrijft dat de incidentie van slaperigheid, verwardheid en een droge mond significant ( $p<0,05$ ) hoger was in de groep patiënten die een antidepressivum kreeg in vergelijking met de groep die placebo kreeg.

#### *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met twee niveaus verlaagd gezien imprecisie (afname in pijnintensiteit niet klinisch relevant) en beperking in onderzoeksopzet (geen vergelijking met controlegroep in review Jongen [2013]).

### Serotonin Reuptake Inhibitors Venlafaxine

#### *Pijnintensiteit*

Durand [2012] beschrijft in een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) in 48 patiënten de effecten van venlafaxine op oxalipatine-geïnduceerde neuropatische pijn. Er waren significant meer patiënten in de venlafaxinegroep zonder neurotoxiciteit versus placebo: 31% vs. 5%,  $p=0,03$ . Venlafaxine was significant beter dan placebo in het verlichten van stekende pijn ( $p<0,001$ ), pijn getriggerd door kou ( $p=0,06$ ) en tevens was het algemeen functioneren van de patiënt beter in de venlafaxinegroep ( $p<0,001$ ). Na drie maanden was de neuro-sensoire toxiciteit minder ernstig in de venlafaxine groep. Graad 3 toxiciteit was 0% in de venlafaxinegroep versus 33% bij placebo,  $p=0,03$ . Tevens was er meer graad 0 toxiciteit (ofwel geen toxiciteit) in de venlafaxinegroep: 39% vs. 6%,  $p=0,06$ .

#### *Bijwerkingen*

Durand [2012] beschrijft dat er geen ernstige (graad 3 tot 4) bijwerkingen werden gerapporteerd in de venlafaxinegroep. Wel waren graad 1 tot 2 bijwerkingen frequent: misselijkheid (43%) en asthenie (39%).

Amr [2010] beschrijft dat er vaker slaperigheid en duizeligheid werd gerapporteerd in de venlafaxine en gabapentinegroep in vergelijking met placebo, als was dit verschil niet significant. In de gabapentine en venlafaxinegroep klaagde ca. 50% van de patiënten over misselijkheid en 33% over overgeven binnen 24 uur na de ingreep. Er was geen verschil in incidentie hiervan tussen de behandelgroepen.

#### *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (onduidelijkheid over randomisatie methode); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

### Duloxetine

#### *Pijnintensiteit*

Smith [2013] beschrijft in een gerandomiseerde cross-over trial in 231 patiënten met chemotherapie-geïnduceerde neuropathie het effect van duloxetine 60 mg eenmaal daags versus placebo gedurende vijf weken op neuropatische pijn. De patiënten in de duloxetinegroep beschreven een grotere afname in de gemiddelde pijn (gemiddelde verandering pijnscore: 1,06 (95% BI: 0,72 tot 1,40) versus placebo: 0,34 (95%BI: 0,01 tot 0,66),  $p=0,003$ . Het verschil in pijnscore voor en na behandeling was ook groter in de duloxetinegroep in vergelijking met placebo: 0,73 (95%CI 0,26 tot 1,20). In de duloxetinegroep rapporteerden 59% van de patiënten een afname van pijn, versus 38% in de placebogroep.

### *Bijwerkingen*

Smith [2013] beschrijft dat er geen ernstige of matig-ernstige (graad 4 en 5) bijwerkingen werden gerapporteerd in de duloxetinegroep, wel waren er meer gemiddeld-ernstige (graad 3) bijwerkingen in de duloxetine (7%) versus placebogroep (3%). De meest voorkomende bijwerkingen waren vermoeidheid (7%), slaperigheid (5%) en misselijkheid (5%).

### *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met twee niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie); ongelijke uitval wegens bijwerkingen in de placebo- en behandelgroep en onduidelijkheid over of er een intention-to-treat analyse is uitgevoerd.

## Tricyclische Antidepressiva Amitriptyline

### *Pijnintensiteit*

Banerjee [2013] beschrijft in een open-label RCT de effectiviteit van amitriptyline versus gabapentine op neuropatische pijn bij patiënten met pijn bij kanker. Op alle tijdstippen (zes maanden follow-up) wordt er geen verschil in pijnscores gemeten tussen de gabapentine- en amitriptylinegroep. Wel vindt in beide groepen een significante daling van pijnintensiteit plaats.

Mishra [2012] beschrijft in een RCT dat de effectiviteit van amitriptyline op neuropatische pijn bij behandeling gedurende vier weken gelijk was aan die van gabapentine en placebo, terwijl de pregabalinegroep in week drie en vier een significant lagere pijnscore aangaf. In alle vier de groepen vindt een significante daling van pijnscores plaats over tijd.

Kautio [2008] beschrijft een gerandomiseerde geblindeerde trial, waarin de effectiviteit van amitriptyline ten opzicht van placebo wordt bestudeerd bij patiënten met chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn. Er wordt geen verschil gevonden in pijnscore tussen de beide groepen na een behandeling van acht weken.

### *Bijwerkingen*

Banerjee [2013] benoemt dat de incidentie van bijwerkingen niet verschilde tussen beide groepen: 12/40 bij gabapentine en 15/36 bij amitriptyline. Wel was er in de amitriptylinegroep significant vaker sprake van posturele hypotensie (9/36 vs. 2/40,  $p=0,02$ ) en een droge mond (8/36 vs. 2/40,  $p=0,04$ ).

Mishra [2012] beschrijft dat de incidentie van bijwerkingen gelijk was in de vier groepen, in de week vier waren er zelfs significant meer bijwerkingen in de placebogroep.

Kautio [2008] beschrijft de bijwerkingen niet expliciet. Wel wordt er genoemd dat er drie patiënten vroegtijdig met de studie gestopt waren wegens bijwerkingen, allen in de placebogroep.

### *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet: het geringe aantal patiënten (imprecisie); hoge drop-out percentages; geen intention to-treat analyses.

## Imipramine

### *Pijnintensiteit*

Young-Chang [2010] beschrijft een gerandomiseerde gecontroleerde trial waarin de effectiviteit van gabapentine plus imipramine, versus enkel gabapentine of enkel imipramine wordt vergeleken op neuropatische pijn bij kanker. Na zeven dagen behandeling is de NRS significant ( $p=0,005$ ) lager in de gabapentine- plus imipraminegroep (2, range 2 tot 3) versus de gabapentine 400 mg/dag (4,5 range 3 tot 6), gabapentine 800 mg/dag (4, range 3 tot 5) en imipramine (5 range 3 tot 6,5) groepen. Tevens is het aantal pijn episodes kleiner in de gabapentine- plus imipraminegroep (1, range 0 tot 2) versus de gabapentine 400mg/dag (3, range 3 tot 4), gabapentine 800 mg/dag (3,5 range 3,5 tot 4,5) en imipramine (4 range 3 tot 6) groepen ( $p<0,001$ ) en is de totale dosering gebruikte opioïd rescue medicatie dan ook lager ( $p=0,008$ ).

Nishihara [2013] beschrijft een gerandomiseerde gecontroleerde trial waarin de effectiviteit van een antidepressivum plus anti-epilepticum versus alleen een anti-epilepticum op pijn bij botmetastasen wordt getest. Vanaf dag drie zijn de pijnscores in de pregabaline- plus imipraminegroep en de pregabaline- plus mirtazapinegroep significant lager dan in de pregabalinegroep en dit blijft het geval tot dag 14 (einde follow-up).

### *Bijwerkingen*

Young-Chang [2010] beschrijft in de imipraminegroep milde slaperigheid bij 4/12 patiënten, milde duizeligheid bij 1/12 patiënt en misselijkheid bij 1/12 patiënt. In de imipramine- plus gabapentinegroep hebben 5/14 patiënten last van milde duizeligheid en 1/14

van misselijkheid. In de gabapentine 800 mg/dag -groep wordt significant meer duizeligheid (mild en ernstig) gezien dan in de overige drie groepen.

Nishihara [2013] beschrijft dat in alle drie de groepen duizeligheid en slaperigheid als bijwerkingen worden gerapporteerd. De frequenties van de bijwerkingen en de verhouding per groep worden echter niet vermeld.

#### *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met 3 niveaus verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (blinding onduidelijk, geen informatie over eventuele loss to follow-up) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Deelvraag 3: Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met NMDA receptorantagonisten te worden behandeld? ✓

#### **Zoeken en selecteren**

P:	patiënten met kanker en pijn;
I:	NMDA receptorantagonist (ketamine; memantine; amantadine; dextrometorphan);
C:	1) placebo; 2) ander adjuvant analgeticum;
O:	pijnintensiteit gemeten met een Visual Analogue Scale en/of Numeric Rating Scale.

De literatuurzoekactie leverde 217 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: relevantie voor het beantwoorden van de uitgangsvraag, origineel onderzoek of een systematische review, overeenkomst tussen de studiepopulatie en de patiëntgroep voor wie de richtlijn bedoeld is, overeenkomst tussen de uitgangsmaten van de studie en de gekozen uitgangsmaten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 20 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 17 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en vier studies definitief geselecteerd.

Voor ketamine zijn twee reviews en twee RCTs opgenomen in de literatuuranalyse.

#### **Beschrijving studies**

##### Ketamine

Voor de vergelijking van ketamine versus placebo (als aanvulling op therapie met opioïden) werd de Cochrane review van Bell [2012] als uitgangspunt genomen. Voor deze review werd van 1966 tot mei 2012 gezocht in de Cochrane library, Medline en Embase. Twee Randomized Controlled Trials (RCTs) van volwassenen met kanker en pijn bij behandeling met opioïden werden geïnccludeerd. Studies waarbij patiënten al een NMDA-receptor antagonist gebruikten of vrijwilligers waren werden geëxcludeerd. Daarnaast werd de review van Bredlau [2013] meegenomen, een systematische review die de effectiviteit van ketamine op pijnintensiteit bij chronische pijn bij kanker bestudeert. Er werden in deze review vijf RCTs (en zes observationele studies en één case series) geïnccludeerd. Twee RCTs waren dezelfde als bij Bell [2012], één was Hardy [2012] (zie hieronder) en twee waren RCTs die niet in Bell [2012] geïnccludeerd omdat zij geen placebo- (maar actieve) controlegroep hadden en er “design flaws” waren. De reden om deze review te includeren was dat de bijwerkingen van ketamine op systematische wijze waren vastgelegd en beschreven in deze publicatie.

Om ook de meest recente literatuur mee te nemen is aan de hand van dezelfde selectiecriteria nog één additionele RCT die na mei 2012 is gepubliceerd geïnccludeerd in deze literatuuranalyse: Hardy [2012]. In deze RCT werden 185 patiënten geïnccludeerd, waarvan er 93 werden gerandomiseerd voor een behandeling met ketamine en de overige 92 voor placebo. Ketamine werd in een opbouwschema van 100, 300 en 500 mg per 24 uur intraveneus toegediend. De dosering werd elke 24 uur verhoogd indien de toegediende dosis de pijn onvoldoende verlichtte (<2 punten verbetering op de BPI schaal). De patiënten waren gemiddeld 64 jaar oud en 51% was man. Daarnaast werd Salas [2012] geïnccludeerd, een RCT die de effectiviteit van ketamine samen met morfine (n=11) versus morfine samen met placebo (n=9) op pijnintensiteit bestudeerden in patiënten met pijn bij kanker. Patiënten werden gedurende 48 uur gevolgd. Pijn werd gemeten aan de hand van de Numeric Pain Intensity Scale (NPIS 0 tot 10). Deze RCT werd voor de review van Bell [2012] gepubliceerd, maar niet meegenomen in de review omdat de controlegroep minder dan tien patiënten bevatte.

#### **Resultaten**

### Pijnintensiteit

In de review van Bell [2012] wordt geconcludeerd dat er onvoldoende bewijs is aangaande het effect van ketamine als adjuvant van opioïden bij pijn bij kanker. Bredlau [2013] concludeert dat ketamine mogelijk een optie is voor de behandeling van hardnekkige chronische pijn bij kanker, maar dat er veel beperkingen in de bewijskracht hiervoor zijn. Hardy [2012] concludeert dat het gebruik van ketamine geen significante verbetering oplevert in pijnintensiteit in vergelijking met placebo als adjuvant bij opioïden gebruik bij pijn bij kanker. Eenzelfde conclusie werd getrokken uit de RCT van Salas [2012] (niet geïncludeerd in de review van Bell omdat één van de groepen minder dan tien patiënten bevatte. In deze laatste studie wordt gesuggereerd dat er responders van non-responders te onderscheiden zijn: 4 van de 11 patiënten hadden een afname van >3 punten op de VAS schaal.

In de review van Bell [2012] wordt geconcludeerd dat ketamine een belangrijk, maar zeker geen perfect, middel is voor de behandeling van refractaire pijn bij patiënten met kanker. En dat de literatuur het overwegen van toevoegen van ketamine ondersteunt.

### Bijwerkingen

Er werden geen studies gevonden over de bijwerkingen van esketamine.

Bredlau [2013] geeft een overzicht van de meest voorkomende bijwerkingen van ketamine en de incidentie hiervan: slaperigheid (45%), misselijkheid/overgeven (33%), obstipatie (31%), gevoel van dronkenschap (46%), hallucinaties (14%), duizeligheid (12%), depersonalisatie / derealisatie (30%), injectie-gerelateerde complicaties (bij subcutane toediening 11%), vermoeidheid (23%). De volgende bijwerkingen worden ook genoemd maar is de genoemde incidentie minder dan 15 cases, dus de incidentie in percentage niet goed te bepalen: nystagmus, anorexie, verwarring, verhoogde bloeddruk, hypoxie, arritmieën, dysurie/urineretentie, spraakproblemen, pruritus, geheugenproblemen, droom stoornissen, angst, zwakte van de benen, agitatie, spasmen, diplopie, dysfagie en steriele abcessen.

Hardy [2012] beschrijft meer en ernstigere “adverse events” in de ketaminegroep versus placebo. De incidence rate ratio van adverse events was 1,95 95% BI 1,46 tot 2,61 p<0,001 voor de ketamine groep. Tevens was de odds ratio (OR) voor het ervaren van de ernstigere adverse events 1,09 95% BI 1,00 tot 1,18 p=0,039. De meest voorkomende bijwerkingen waren: irritatie injectieplaats (intraveneuze toediening), slaperigheid, duizeligheid en cognitieve verstoring. In de ketaminegroep werd tevens een significante toename in psychotoxiciteit over tijd gemeten ten opzichte van placebo.

Salas [2012] beschrijft dat de incidentie van de volgende bijwerkingen niet significant verschilt tussen de interventiegroep en de controlegroep: vermoeidheid, misselijkheid, depressie, angst, slaperigheid, eetlust, kortademigheid en algemeen welbevinden.

### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is voor Ketamine met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet; extrapolbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid); het geringe aantal patiënten (imprecisie) in de review enerzijds en hoger dan geanticipeerde drop-out in de RCT anderzijds.

Deelvraag 4: Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met overige adjuvante analgetica te worden behandeld? ✓

### **Zoeken en selecteren**

P:	patiënten met kanker en pijn;
I:	local anesthetic; cannabinoid; lidocaine; capsaicin; BTX-A; botulinumtoxin; corticosteroid; dexamethasone;
C:	1) placebo; 2) ander adjuvant analgeticum;
O:	pijnintensiteit gemeten met een Visual Analogue Scale en/of Numeric Rating Scale.

De literatuurzoekactie leverde 696 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische reviews, gerandomiseerde, gecontroleerde studies en observationele studies;
- waarin de effectiviteit van locale analgetica, cannabinoïden, lidocaïne, capsaïcine, BTX/A, botuline toxine, corticosteroiden, wordt bestudeerd op pijnintensiteit;
- met als controlegroep placebo of een ander analgeticum;

- het middel moet primair als analgeticum worden voorgeschreven;
- bij patiënten met pijn bij kanker;
- follow-up tijd onbepaald;
- artikel moet relevant zijn voor de Nederlandse klinische praktijk, dat wil zeggen, het beschreven analgeticum moet in Nederland verkrijgbaar zijn.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 46 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 36 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en tien studies definitief geselecteerd.

## Beschrijving studies

### Cannabinoïden

Als uitgangspunt werd de systematische review van Campbell [2001] gebruikt. Deze review beschrijft de literatuur die de effectiviteit van cannabinoïden bij pijn bestudeert. In een subhoofdstuk wordt de effectiviteit van cannabinoïden bij pijn bij kanker beschreven. In totaal worden er vijf studies (vier papers), cross-over studies die het effect van cannabinoïden vergelijken met placebo, codeïne of secobarbital bij patiënten met pijn bij kanker. Alle geïncludeerde studies hebben kleine (n=10-37) patiëntaantallen en een korte (zes tot zeven uur) follow-up tijd.

Tevens is een randomized controlled trial: Johnson [2013] geïncludeerd, die de effectiviteit van tetrahydrocannabinol:cannabidiol (THC:CBD) versus THC versus placebo bestudeert. Er werden 177 patiënten (58 tot 60 per groep) in deze studie geïncludeerd. Pijn werd gemeten volgens de Numeric Rating Scale (NRS). Patiënten werden gedurende twee weken gevolgd.

### Corticosteroïden

Als uitgangspunt werd de systematische review van Paulsen [2013a] gebruikt. In deze review werden vier studies geïncludeerd die de effectiviteit van corticosteroïden (methylprednisolon en dexamethason) op pijn bij kanker beschrijven. De geïncludeerde studies varieerden in patiënt grootte (n=40, 51, 173, 403) en follow-up tijd (vijf dagen, zeven dagen, acht weken en acht weken). Bij beoordeling van de kwaliteit van de studies werd de bewijskracht gegradeerd als zeer laag.

Paulsen [2013b] is een RCT, die de effectiviteit van methylprednisolon 32mg versus placebo bestudeert in 47 patiënten (n=25 methylprednisolon) met pijn bij een gevorderd stadium van kanker. Patiënten worden gedurende zeven dagen behandeld en gevolgd. Pijn wordt gemeten met de Numeric Rating Scale (NRS) 0 tot 10 punten.

Daarnaast werden een viertal studies geïncludeerd die specifiek het effect van corticosteroïden op “pain flare” na radiotherapie beschreven. “Pain flare” werd hierbij gedefinieerd als een verschil in toename in ergste pijn van twee punten op een 11-punts pijnschaal in zonder een afname in gebruik van pijnstillers of een 25% toename in inname van pijnstillers zonder afname in ergste pijn score. Hierbij was de voorwaarde ook dat de ergste pijn score en/of de inname van pijnstillers weer normaliseerden naar baseline niveau (om onderscheid te maken met progressieve ziekte).

Chow [2007] beschrijft een prospectieve observationele studie met enkel een interventiegroep, waarin 33 patiënten met botmetastasen die radiotherapie krijgen minstens een uur van tevoren oraal dexamethason innemen. De incidentie van “pain flare” en de pijnintensiteit (middels de BPI 0 tot 10) werden gemeten gedurende tien dagen.

Hird [2009] beschrijft een prospectieve observationele studie met enkel een interventiegroep, waarin 62 patiënten met botmetastasen die radiotherapie krijgen van tevoren en drie dagen na de radiotherapie dexamethason oraal innemen. De incidentie van “pain flare” en de pijnintensiteit (middels de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)) werden gemeten tot zes weken na de laatste radiotherapie behandeling. In totaal worden 41 patiënten geanalyseerd, die de volledige follow-up afmaken.

Mahmoud [2014] is een RCT die de effectiviteit van orale dexamethason (n=68) ter preventie van “pain flare” vergelijkt ten opzichte van geen profylaxe (n=79) bij patiënten met botmetastasen. Pijnintensiteit werd gemeten middels de BPI (0 tot 10). Patiënten werden tot tien dagen na de laatste radiotherapie behandeling gevolgd.

Yousef [2014] is een RCT die de effectiviteit van intraveneuze methylprednisolon (n=60) versus placebo (n=60) bestudeert bij patiënten met wervelmetastasen. De primaire uitgangmaat is de incidentie van “pain flare”, daarnaast wordt ook de pijnintensiteit bestudeerd (NRS 0-10). De patiënten worden gedurende vier weken gevolgd.

### Locaanesthetica

Er werd één cross-over RCT geïncludeerd Sharma [2009]. In deze studie werd het effect van intraveneuze lidocaïne toediening versus placebo op pijnintensiteit bestudeerd. Patiënten met opioïd-refractaire pijn bij kanker kregen een infuus met of lidocaïne of placebo en 14 dagen later een infuus met het andere. Er werden 62 patiënten geïncludeerd, waarvan er 50 beide behandelingen ondergingen en werden geanalyseerd. Pijnintensiteit werd gemeten met de Numeric Rating Scale (0 tot 10).

## Resultaten

### Cannabinoïden

#### *Pijnintensiteit*

Campbell [2001] concludeert in een systematische review waarin negen cross-over studies (waarvan vijf bij patiënten met kanker) dat nociceptieve pijn in het beste geval even goed met 60mg codeïne als met een enkele dosis orale cannabinoïd kan worden behandeld. Er worden geen studies gevonden waarin de effectiviteit van gerookte cannabis wordt bestudeerd.

Johnson [2013] concludeert in een RCT in 177 patiënten dat de daling van NRS in de THC:CBD-groep (-1,37 95% BI niet weergegeven) significant meer is dan in de placebogroep (-0,69),  $p=0,014$ . Daarbij is er geen significant verschil tussen de daling in NRS score tussen de THC-groep (-1,01),  $p=0,25$ . In de THC: CBD-groep hadden 23 (43%) van alle patiënten een 30% daling in pijnscore (responders), in de THC-groep waren dit 12 (23%) mensen en 12 (21%) in de placebogroep. Er waren significant meer responders in de THC:CBD-groep vergeleken met placebo: odds ratio: 2,81 (95% BI 1,22 tot 6,50  $p=0,006$ ). Er werden geen verschillen tussen de groepen gezien voor gebruik van medicatie van doorbraakpijn.

#### *Bijwerkingen*

Campbell [2001] concludeert in een systematische review waarin negen cross-over studies (waarvan vijf bij patiënten met kanker) dat slaperigheid (40%), sedatie en een verlaagde bloeddruk als bijwerkingen worden gerapporteerd bij studies met orale cannabinoïden.

Johnson [2013] concludeert in een RCT in 177 patiënten dat er meer misselijkheid en overgeven wordt gerapporteerd in de THC:CBD-groep versus placebo.

#### *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (geen duidelijkheid over randomisatie procedure in RCT); tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); het geringe aantal patiënten (imprecisie); heterogeniteit van verschillende studies.

### Corticosteroïden

#### *Pijnintensiteit*

De systematische review Paulsen [2013a] beschrijft de effectiviteit van corticosteroïden (methylprednisolon en dexamethason) bij patiënten met pijn bij kanker in vier gerandomiseerde studies. Een cross-over studie liet een significante afname in pijnintensiteit zien. In een ander RCT had het toevoegen van corticosteroïden aan andere analgetica geen effect. Twee studies rapporteerden het effect op pijn niet adequaat (geen vermelding van pijnscores). Een van deze studies vermeldde dat er geen effect was op pijn terwijl de andere een significante afname in pijn rapporteerde.

Paulsen [2013b] is een RCT, die de effectiviteit van methylprednisolon 32mg versus placebo bestudeert in patiënten met pijn bij een gevorderd stadium van kanker gedurende zeven dagen. Er werd na zeven dagen geen verschil gezien in pijnintensiteit: gemiddeld verschil in NRS in methylprednisolongroep: -1,16 (-1,96 tot -0,35), placebo: -0,68 (-1,28 tot -0,08),  $p=0,50$ .

Wat betreft de “pain flare” na radiotherapie, Chow [2007] beschrijft dat 8/33 (24%, 95% BI: 10 tot 39%) van de patiënten die dexamethason kregen “pain flare” ontwikkelden. Daarnaast daalden zowel de ergste (met 3,2 punten), gemiddelde (met 1,8 punten) als huidige pijn (met 0,9 punten) op dag tien in vergelijking met baseline, als wordt er niet gerapporteerd of deze behandeling wel of niet significant was.

Hird [2009] beschrijft dat 9/41 (22%, 95% BI: 11 tot 38%) patiënten een “pain flare” ontwikkelden na profylactische behandeling met orale dexamethason voor en na radiotherapie. De pijnintensiteit was zes weken na behandeling ( $45,6 \pm 30,0$ ) lager dan bij baseline ( $63,4 \pm 24,8$   $p=0,01$ ).

Mahmoud [2014] beschrijft dat in de dexamethasonegroep 11 (16%) patiënten “pain flare” ontwikkelden, versus 30 (38%) in de groep die geen corticosteroïd kreeg ( $p=0,0033$ ).

Yousef [2014] beschrijft dat de gemiddelde, ergste en huidige pijn significant verschilde tussen de methylprednisolon- en de placebogroep na twee ( $p=0,037$ ) en vier weken ( $p=0,025$ ). De incidentie van "pain flare" was lager in de methylprednisolon (7%) groep, vergeleken met de placebo (20%) groep ( $p<0,05$ ).

#### *Bijwerkingen*

De systematische review Paulsen [2013a] beschrijft de effectiviteit van corticosteroiden (methylprednisolon en dexamethason) bij patiënten met pijn bij kanker in vier gerandomiseerde studies. Twee van de geïncludeerde studies hebben een follow-up tijd van acht weken; bij deze studies werden significant meer bijwerkingen bij de corticosteroidgroep gezien in vergelijking met placebo: gastro-intestinale bijwerkingen (waaronder overgeven), hypocalciemie, anemie, hyperglycemie en cardiovasculaire bijwerkingen. Bij studies met een korte follow-up periode (vijf tot zeven dagen) waren de bijwerkingen vergelijkbaar in de corticosteroid en placebogroep.

Paulsen [2013b] is een RCT, die de effectiviteit van methylprednisolon 32 mg versus placebo bestudeert in patiënten met pijn bij een gevorderd stadium van kanker gedurende zeven dagen. Er werd geen significant verschil gevonden in de incidentie van bijwerkingen tussen de corticosteroid- en placebogroep. Wel was de mate van misselijkheid (methylprednisolon groep:  $-16,7$  ( $-27,0$  tot  $-6,3$ ), placebo:  $3,3$  ( $-4,5$  tot  $11,1$ ),  $p=0,003$ ) en anorexie (methylprednisolongroep:  $-24,0$  ( $-37,5$  tot  $-10,5$ ), placebo:  $1,5$  ( $-8,1$  tot  $11,2$ ),  $p=0,001$ ) lager in de prednisolongroep. Deze twee parameters werden gemeten met de Eastern Cooperative Oncology Performance Status, schaal 0 tot 100.

Chow [2007] rapporteert dat geen patiënten klaagden over gastro-intestinale problemen, stemmingsstoornissen of slaapproblemen.

Hird [2009] beschrijft dat er geen gastro-intestinale bijwerkingen werden gerapporteerd in de 41 patiënten die werden behandeld met orale dexamethason. Er was geen significant verschil op baseline en na zes weken in vermoeidheid, misselijkheid/ overgeven, dyspneu, slapeloosheid, verlies van eetlust, obstipatie of diarree.

Mahmoud [2014] beschrijft dat hoewel de bijwerkingen werden bijgehouden, er geen bijwerkingen van dexamethason zijn gerapporteerd.

Yousef [2014] beschrijft dat hoewel de bijwerkingen werden bijgehouden, er geen bijwerkingen van methylprednisolon zijn gerapporteerd.

#### *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet; tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); extrapolbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid); het geringe aantal patiënten (imprecisie); publicatiebias.

#### Localanesthetica

##### *Pijnintensiteit*

Sharma [2009] beschrijft in een cross-over RCT dat de pijnintensiteit significant meer daalde na een lidocaïne injectie ( $6,34 \pm 1,73$ ) dan na een injectie met placebo ( $2,30 \pm 2,40$  p voor verschil  $<0,001$ ). Tevens hield de pijnstillend effect langer aan:  $9,34 \pm 2,58$  dagen in de lidocaïne groep versus  $3,82 \pm 1,87$  dagen in de placebogroep (p voor verschil  $<0,001$ ); en was de gemiddelde pijnintensiteit in die periode lager in de lidocaïne ( $1,44 \pm 1,43$ ) dan in de placebogroep ( $5,20 \pm 2,25$  p voor verschil  $<0,001$ ). Na de lidocaïne injectie werden er tevens minder vaak medicijnen voor doorbraakpijn gebruikt:  $1,45 \pm 0,20$  doses per dag in de lidocaïne groep versus  $1,76 \pm 0,25$  in de placebogroep (p voor verschil 0,01).

##### *Bijwerkingen*

Sharma [2009] beschrijft dat er geen significant verschil is in het aantal patiënten dat bijwerkingen rapporteerden na de lidocaïne (52%) of de placebo (36%) toediening ( $p=0,20$ ). Wel ondervonden er meer patiënten na de lidocaïne toediening twee of meer bijwerkingen gelijktijdig (20%) vergeleken met de placebo (2%) toediening ( $p=0,006$ ). De gerapporteerde bijwerkingen waren tinnitus, gevoelloosheid rond de mond, sedatie, licht gevoel in het hoofd en hoofdpijn; de incidentie werd niet beschreven.

##### *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met 1 niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

## Conclusies

### Deelvraag 1: Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met anti-epileptica te worden behandeld?

- Er is bewijs van lage kwaliteit dat bij het gebruik van anti-epileptica (gabapentine, pregabaline, valproïnezuur, fenytoïne, lamotrigine, levetiracetam) bij neuropatische pijn en bij gecombineerde nociceptieve en neuropatische pijn bij kanker 57% (95%BI: 44-70%) van de patiënten een klinisch relevante verbetering in pijnintensiteit ervaren (laag GRADE).  
[Jongen 2013]
- Er is bewijs van matige kwaliteit dat gabapentine effectief is bij de behandeling van niet-chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn bij patiënten met kanker (matig GRADE).  
[Yan 2014]
- Het is onduidelijk of gabapentine effectief is bij de behandeling van chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn bij patiënten met kanker (zeer lage GRADE).  
[Rao 2008, Yan 2014]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat lamotrigine niet effectief is voor het verlichten van neuropatische pijn in patiënten met chemotherapie geïnduceerde perifere neuropathie (zeer laag GRADE).  
[Rao 2008]
- Er is bewijs van lage kwaliteit dat levetiracetam niet effectief is bij patiënten met het chronische postmastectomie pijnsyndroom (laag GRADE).  
[Vilholm 2008]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat pregabaline effectief is voor het verlichten van neuropatische pijn bij patiënten met kanker (zeer laag GRADE).  
[Bennett 2013, Mercadante 2013, Nishihara 2013, Raptis 2014]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat pregabaline effectief is voor het verlichten van neuropatische pijn bij patiënten met kanker.  
[Garassino 2013, Raptis 2014]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat pregabaline is bij de behandeling van chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn bij patiënten met kanker (zeer laag GRADE).  
[Bennet 2013]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat pregabaline effectief is voor het verlichten van pijn bij botmetastasen bij patiënten met kanker (zeer laag GRADE).  
[Nishihara 2013]
- Over de effectiviteit van carbamazepine, topiramaat en oxcarbazepine bij pijn bij patiënten met pijn bij kanker kan geen uitspraak worden gedaan.

### Deelvraag 2: Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met antidepressiva te worden behandeld?

- Er is bewijs van lage kwaliteit dat bij het gebruik van amitriptyline en venlafaxine bij neuropatische pijn en bij gecombineerde nociceptieve en neuropatische pijn bij kanker 55% (95%BI: 40-69%) van de patiënten een klinisch relevante verbetering in pijnintensiteit ervaren (laag GRADE).  
[Jongen 2013]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat kortdurend gebruik (7-14 dagen) van amitriptyline en imipramine niet leidt tot vermindering van pijnintensiteit bij patiënten met neuropatische pijn bij kanker (zeer laag GRADE).  
[Bennett 2010]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat postoperatieve behandeling met venlafaxine gedurende tien dagen het risico op chronische neuropatische pijn na mastectomie vermindert (zeer laag GRADE).  
[Amr 2010]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat kortdurende behandeling met venlafaxine rondom oxaliplatine behandeling het risico op chemotherapie-geïnduceerde neuropatische pijn vermindert (zeer laag GRADE).  
[Durand 2011]
- Er is bewijs van lage kwaliteit dat duloxetine effectief is bij de behandeling van neuropatische pijn bij patiënten met chemotherapie-geïnduceerde neuropathie (laag GRADE).



- [Smith 2013]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat amitriptyline effectief is voor de behandeling van neuropatische pijn bij patiënten met kanker (zeer laag GRADE).  
[Banerjee 2013, Mishra 2012]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat amitriptyline niet effectief is voor de behandeling van chemotherapie-geïnduceerde neuropatische pijn bij patiënten met kanker (zeer laag GRADE).  
[Kautio 2008]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat imipramine gecombineerd met een lage dosering anti-epilepticum effectiever is voor de behandeling van pijn bij botmetastasen dan een anti-epilepticum alleen (zeer laag GRADE).  
[Nishihara 2013, Young-Chang 2010]

### **Deelvraag 3: Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met NMDA receptorantagonisten te worden behandeld?**

- Er is bewijs van lage kwaliteit dat adjuvante behandeling met ketamine als aanvulling op opioïd gebruik bij pijn bij kanker leidt tot vermindering van pijn (laag GRADE).  
[Bell 2012, Bredlau 2013, Hardy 2012]
- Over de effectiviteit van memantine en amantadine bij patiënten met pijn bij kanker kan geen uitspraak worden gedaan.

### **Deelvraag 4: Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met overige adjuvante analgetica te worden behandeld?**

- Er is bewijs van lage kwaliteit dat oraal toegediend methylprednisolon niet effectiever is dan placebo bij patiënten die opioïden gebruiken bij pijn bij kanker (laag GRADE).  
[Paulsen 2013b]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat corticosteroïden een matig effect hebben op pijnintensiteit bij patiënten met pijn bij kanker (zeer laag GRADE).  
[Paulsen 2013a]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat langdurig gebruik (acht weken) van corticosteroïden geassocieerd is met ernstige bijwerkingen, terwijl bij kortdurend gebruik (zeven dagen) de incidentie van bijwerkingen vergelijkbaar is met placebo (zeer laag GRADE).  
[Paulsen 2013a]
- Er is bewijs van hoge kwaliteit dat intraveneuze toediening van methylprednisolon vooraf aan radiotherapie effectief is ter preventie van “pain flare” na palliatieve radiotherapie voor pijnlijke metastasen van de wervelkolom (hoog GRADE).  
[Yousef 2014]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat oraal dexamethason effectief is ter preventie van “pain flare” na palliatieve radiotherapie voor pijnlijke botmetastasen (zeer laag GRADE).  
[Chow 2007, Hird 2009, Mahmoud 2014]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat tetrahydrocannabinol: cannabidiol effectief is bij het verminderen van de pijnklachten bij patiënten met pijn bij kanker (zeer laag GRADE).  
[Campbell 2001, Johnson 2013]
- Er is geen literatuur die de effectiviteit van antipsychotica en botuline toxine beschrijft als adjuvant analgeticum bij patiënten met pijn bij kanker.
- Er is bewijs van matige kwaliteit dat eenmalige toediening van lidocaïne intraveneus effectief is voor het verminderen van pijnintensiteit bij patiënten met opioïd-refractaire pijn bij kanker.  
[Sharma 2009]

## **Overwegingen**

### **Overwegingen algemeen**

Adjuvante analgetica worden bij de behandeling van pijn door kanker meestal, maar niet uitsluitend, gebruikt voor de behandeling

van neuropatische pijn. Anti-epileptica en antidepressiva worden in toenemende mate ingezet bij botpijnen door metastasen. NMDA receptor-antagonisten worden ingezet wanneer andere middelen falen.

De behandeling van neuropatische pijn bij kanker dient patient-tailored te zijn. Het blijft een kwestie van trial en error en nauwkeurige monitoring. Bij het kiezen van het voor de patiënt waarschijnlijk meest optimale middel wordt rekening gehouden met het gehele pakket: aard en ernst van de pijn, bijwerkingenprofiel, comedicatie en het risico op geneesmiddeleninteracties.

## Overwegingen anti-epileptica

Er is zeer weinig literatuur naar de effecten van anti-epileptica bij pijn bij kanker. Op basis van de literatuur kan er geen Number Needed to Treat (NNT) worden afgeleid. De literatuur over het gebruik van anti-epileptica als analgeticum bij patiënten met kanker is beperkt en richt zich met name op de behandeling van neuropatische pijn of een combinatie van nociceptieve en neuropatische pijn.

Analgetisch effect en bijwerkingen patroon zijn zeer divers bij individuele patiënten. Kwalitatief en kwantitatief goed onderzoek naar het effect van anti-epileptica bij pijn bij kanker is zeldzaam. Het niveau van bewijskracht van deze studies wordt daarom als laag geclassificeerd. Desondanks is de werkgroep van mening dat er voldoende onderbouwing is om te starten met een anti-epilepticum als adjuvant analgeticum, alleen, of naast een opioïd, indien er sprake is van neuropatische pijn, of een combinatie van nociceptieve en neuropatische pijn. De voordelen van de analgetische werking wegen ruim op tegen de bijwerkingen.

Op basis van de literatuur kan een lichte voorkeur worden uitgesproken voor gabapentine als eerste keus anti-epilepticum omdat hier de meeste studies mee zijn gedaan. Er zijn geen head-to-head comparisons om een aanbeveling over een eerste keuze te ondersteunen.

Over de behandeling van chemotherapie-geïnduceerde neuropatische pijn (CIPN) met anti-epileptica is nauwelijks literatuur voorhanden, en wat er is spreekt elkaar tegen. De studie van Rao laat geen effect zien tussen placebo en gabapentine, echter twee studies, geïncorporeerd in de review van Yan [Takahashi 2010, Tsavaris 2008] laten wel een gunstig effect van gabapentine op CIPN zien. Een zeer kleine studie van Saif (23 patiënten) in de review van Bennet [2013], suggereert een gunstig effect van pregabaline op CIPN.

Wat betreft botmetastasering blijkt uit basaal onderzoek dat pijn door botmetastasering een combinatie is van nociceptieve en neuropatische pijn. De nociceptieve component wordt gevoed door de uitstoot van algogene substanties door de tumor en zijn stromale cellen, acidose en mechanische destabilisatie en/of fracturen van het bot. De neuropatische component wordt veroorzaakt door tumorgroei met beschadiging en destructie van distale zenuwvezels die het bot normaal innervieren en door sprouting van zowel sensorische als sympathische zenuwbanen [Jimenez-Andrade 2010].

Het op deze theorie gebaseerde toenemende gebruik van anti-epileptica bij de behandeling van pijn door botmetastasen wordt door de literatuur minimaal onderbouwd. Een RCT [Sjölund 2013] die de effectiviteit van pregabaline versus placebo vergeleek in patiënten met pijn door botmetastasen werd voortijdig afgebroken wegens trage inclusie. De pijn in de pregabalinegroep leek meer af te nemen dan in de placebo groep, al was het niet mogelijk om uitspraken over de statistische significantie hiervan te doen.

## Overwegingen antidepressiva

In deze herziene richtlijn is de analgetische werking van antidepressiva bestudeerd in studies bij patiënten met pijn bij kanker. Dit in tegenstelling tot de vorige versie, waarin de werkgroep haar conclusies voornamelijk baseerde op literatuurgegevens over toepassing van antidepressiva bij niet-oncologische pijn.

De literatuur over het gebruik van antidepressiva als analgeticum bij patiënten met kanker is beperkt en richt zich met name op de behandeling van neuropatische pijn of een combinatie van nociceptieve en neuropatische pijn.

Kwalitatief en kwantitatief goed onderzoek naar het effect van antidepressiva bij pijn bij patiënten met kanker is zeldzaam. Het niveau van bewijskracht van deze studies wordt daarom als laag geclassificeerd. Desondanks is de werkgroep van mening dat er voldoende aanleiding is om te starten met een antidepressivum als adjuvant analgeticum, alleen of naast het geven van een opioïd, indien er sprake is van neuropatische pijn of een combinatie van nociceptieve en neuropatische pijn. De voordelen van de analgetische werking wegen ruim op tegen de bijwerkingen.

Op patiëntniveau dient de behandelaar individueel af te wegen welk antidepressivum als adjuvant analgeticum het meest geschikt

is. In de praktijk worden tricyclische antidepressiva afgeraden bij mensen met cardiale aandoeningen, neiging tot urineretentie, nauwe kamerhoek glaucoom, cognitieve stoornis of een hoog risico hierop.

Op theoretische gronden wordt in de richtlijn van Verenso over de behandeling van pijn bij ouderen een aanbeveling gedaan om bij ouderen liever nortriptyline dan amitriptyline voor te schrijven vanwege een geringer sedatief en anticholinerg effect. Voor theoretische onderbouwing wat betreft botmetastasering zie anti-epileptica. Het op deze theorie gebaseerde toenemende gebruik van antidepressiva bij de behandeling van pijn door botmetastasen wordt door de literatuur minimaal onderbouwd. Nishihara [2013] beschrijft een gerandomiseerde gecontroleerde trial waarin de effectiviteit van een antidepressivum plus anti-epilepticum versus alleen een anti-epilepticum op pijn bij botmetastasen wordt getest. Vanaf dag drie zijn de pijnscores in de pregabaline plus imipraminegroep (n=12) en de pregabaline plus mirtazapine (n=13) groep significant lager dan in de pregabalinegroep (n=12) en dit blijft het geval tot dag 14 (einde follow-up).

## Overwegingen NMDA receptor-antagonisten

De aanbeveling om te overwegen (es)ketamine aan de pijnmedicatie toe te voegen bij pijn wanneer deze met overige middelen onvoldoende behandeld kan worden, is gebaseerd op de volgen overwegingen:

- Er is bewijs dat de N-Methyl-D-Aspartaat (NMDA) receptor, een glutamaat receptor in de achterhoorn van het ruggenmerg, essentieel is voor het ontstaan van centrale sensitisatie en verhoogde gevoeligheid bij neuropatische pijn [Ji Woolf 2001]. Er is bewijs dat de NMDA-receptor een rol speelt bij verschillende pijnmodellen. Dierstudies laten een positief, pijnstillend effect van NMDA-receptor-blokkers zien bij inflammatoire, neuropatische en ischemische pijn en bij allodynie [Swartjes 2013]. Het gebruik van NMDA receptor antagonisten als pijnstillers bij patiënten met kanker berust op het theoretische model en op de gunstige effecten in case-reports en ongecontroleerde (kleine) studies [Jackson 2001a, Lauretti 1999, Mercadante 2000a, Salas 2012, Soto 2012].
- De NMDA-receptor gaat pas een rol spelen bij zeer langdurige en/of heftige pijnprickers (massale nociceptie en/of continue neuropatische input). De interpretatie van de in deze literatuursamenvatting geïnccludeerde RCTs is dat de patiëntengroepen te klein en/of te heterogeen zijn. Daarnaast is een verbetering van  $\geq 2$  punten op de BPI (als klinisch relevante verbetering) lastig bij een gemiddelde pijnscore van 3. In bijvoorbeeld de onderzochte groep van Hardy [2012] had slechts 30% een LANSS score  $\geq 12$  (neuropatische pijn) en was het inclusie criterium een NRS  $\geq 3$  hetgeen meestal niet als refractaire pijn wordt aangeduid. Dit maakt de interpretatie van de studieresultaten lastig: wordt er geen effect van behandeling met ketamine gevonden omdat deze er daadwerkelijk niet is, of omdat de geïnccludeerde populatie relatief weinig pijn had, waardoor er ook weinig verbetering te behalen was? Studies met beter geselecteerde patiëntengroepen (alleen neuropatische pijn of alleen massale nociceptie) zijn dringend gewenst.
- Ketamine is een racemisch mengsel, esketamine (ook S-ketamine) is de actieve stereo-isomeer van ketamine. In Nederland wordt voor medisch gebruik alleen nog de esketamine gebruikt omdat dit minder hallucinatoir zou zijn.
- Het is wenselijk dat er een uniform vergoeding het effect bij neuropatische pijn!beleid door verzekeraars ten aanzien van onder andere esketamine en cannabinoïden wordt gevoerd.
- Voor methadon verwijzen wij naar de module over de behandeling van chronische pijn met opioïden.

## Overwegingen overige adjuvante analgetica

### Lidocaïne

Er is geen aanbeveling geformuleerd over behandeling van opioïd-refractaire pijn met lidocaïne omdat dit maar één studie betreft [Sharma 2009] en de resultaten niet zijn gerepliceerd. Daarnaast is er binnen de werkgroep geen expertise met lidocaïne in de klinische praktijk. Bovendien laten twee oudere RCTs [Bruera 1992b, Ellenman 1989] over het gebruik van intraveneuze lidocaïne bij neuropatische pijn bij kanker geen effect van dit middel zien op de pijn in vergelijking met placebo.

### Overige lokaalanesthetica

Er is één oudere RCT [Fassoulaki 2001; n=46] waarin een positief effect wordt beschreven van lidocaïne/prilocaine crème op postoperatieve neuropatische pijn na mastectomie. Er werden geen andere studies gevonden met of lidocaïne/prilocaine crème of capsacaïne crème bij pijn bij patiënten met kanker. Gezien het feit dat lokaalanesthetica vrijwel niet in de Nederlandse klinische praktijk worden gebruikt voor de behandeling van pijn bij kanker heeft de werkgroep hier geen aanbeveling over geformuleerd.

# Geneesmiddeleninteracties met opioïden

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

## Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Op welke wijze dienen geneesmiddeleninteracties te worden gemonitord en gemanaged bij de behandeling met opioïden van patiënten met kanker en pijn?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

- Wees extra alert op geneesmiddeleninteracties met opioïden bij patiënten met polyfarmacie en/of patiënten ouder dan 70 jaar (1A).
- Voor apotheker: Overleg bij een klinisch relevante interactie met opioïden met de voorschrijvend arts (1D).
- Voor voorschrijvend arts: Overleg bij een klinisch relevante interactie met opioïden met de apotheker (1D).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Geneesmiddelen die gelijktijdig worden gebruikt door patiënten met kanker kunnen interacties geven [Bernard 2002, Kong 2009, Lussier 2004]. Deze interacties kunnen leiden tot een verminderd of versterkt effect of een toename van bijwerkingen van het analgeticum en/of het daarmee interacterende middel.

Geneesmiddelen die vaak worden gebruikt door patiënten met kanker en interacties kunnen vertonen zijn oncologische middelen, immunosuppressiva, analgetica, anti-epileptica, antidepressiva, anxiolytica en antipsychotica [Bernard 2000]. Geneesmiddelen uit andere groepen geven in het algemeen minder kans op interacties. Omdat pijn bij kanker vroeg of laat meestal wordt behandeld met opioïden zal specifiek worden ingegaan op geneesmiddeleninteracties met opioïden, die kunnen leiden tot een verminderd of versterkt analgetisch effect of tot bijwerkingen.

Interacties kunnen worden geclassificeerd als farmacokinetisch of farmacodynamisch. Farmacokinetische interacties treden op bij beïnvloeding van absorptie, distributie, metabolisme of eliminatie van de betrokken geneesmiddelen, waardoor de hoeveelheid en de duur van de beschikbaarheid van het geneesmiddel bij de receptor verandert. Veel farmacokinetische interacties worden gemedieerd door het cytochroom P450 (CYP450) enzymstelsel in de lever, dat verantwoordelijk is voor het metabolisme van diverse geneesmiddelen, waaronder analgetica, antidepressiva, anti-epileptica, steroïden, anticoagulantia, oncolytica en andere. Binnen het CYP450 systeem kunnen geneesmiddelen worden geclassificeerd als substraten, inductoren, of remmers. Substraten zijn middelen die worden gemetaboliseerd door het enzym, terwijl inductoren en remmers het metabolisme van substraten voor dit enzym stimuleren of remmen. Daarbij kan genetisch polymorfisme van met name CYP2D6 belangrijke interindividuele verschillen geven in de omzettingssnelheid van geneesmiddelen.

Er is sprake van farmacodynamische interacties als het farmacologische effect van de betreffende geneesmiddelen wordt beïnvloed. Een voorbeeld hiervan is een combinatie van middelen die beide depressie van het centraal zenuwstelsel geven, waardoor additieve sedatie kan optreden zonder veranderingen in plasmaconcentraties.

### Literatuur

Om deze vraag adequaat te beantwoorden aan de hand van de beschikbare literatuur is deze in een viertal deelvragen opgesplitst:

1. Wat voor geneesmiddeleninteracties van opioïden en andere geneesmiddelen worden er beschreven in de literatuur en wat is de incidentie hiervan?

2. Wat zijn de risicofactoren van patiënten voor het ontwikkelen van adverse events door deze geneesmiddeleninteracties?
3. Worden er in de literatuur interventies beschreven voor:
  1. het selecteren van risicogroepen patiënten;
  2. de preventie van adverse events door geneesmiddeleninteracties;
  3. management van adverse events bij geneesmiddeleninteracties.
4. Is er evidence over de effectiviteit van interventies voor de preventie van geneesmiddeleninteracties bij opioïden?

## Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials en ander vergelijkend onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven in [Inleiding](#) bijlage 'zoekverantwoording'. De literatuurzoekactie leverde 323 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- de studie diende een origineel artikel of systematische review te zijn;
- de studie diende relevant te zijn voor het beantwoorden van één van de deelvragen;
- de patiënt populatie bestond uit patiënten met kanker; en
- de studie gaf informatie over risicofactoren voor het ontwikkelen geneesmiddeleninteracties en/of incidentie van geneesmiddeleninteracties en/of over interventies die geneesmiddeleninteracties eventueel konden voorkomen.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 32 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens 25 studies geëxcludeerd en zeven studies definitief geselecteerd.

## Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de klinische relevantie van een geneesmiddeleninteractie met opioïden een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat en risicofactoren voor het optreden van een geneesmiddeleninteractie met opioïden een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte uitkomstmaten.

Per uitkomstmaat: de werkgroep definieerde het optreden van bijwerkingen of het minder of sterker werkzaam worden door een geneesmiddeleninteractie met opioïden als een klinisch relevant verschil.

## Resultaten

Zeven onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in bijlage vinden.

## Beschrijving studies

Voor de beschrijving van geneesmiddeleninteracties bij opioïden werd de review gebruikt van Jansman [2008], alsmede het [Farmacotherapeutisch Kompas](#) geraadpleegd.

Tevens werden er drie systematische reviews [Weschules 2008, Fredheim 2008, Leppert 2009] geïnccludeerd die geneesmiddeleninteracties met methadon in het bijzonder vergeleken. Deze reviews vatten literatuur vanaf 1966 tot 2008 samen: trials, observationele studies en case-reports en tevens in-vitro studies waarin geneesmiddeleninteracties met methadon werden beschreven.

Daarnaast werd de review van Olkkola [2009] geïnccludeerd, welke een beschrijving geeft over de recente wetenschappelijke literatuur betreffende oxycodon.

Er werden twee observationele studies geïnccludeerd die geneesmiddeleninteracties beschreven in patiënten. Gaertner [2012] beschreef in een retrospectieve studie het geneesmiddelgebruik van 200 opeenvolgende patiënten opgenomen op de afdeling "Palliative Medicine" tussen 2007 en 2008. Alle potentiële geneesmiddeleninteracties in de medicatielijsten werden geïdentificeerd en beschreven.

Mancini [2012] beschrijft het protocol van een multidisciplinaire ondersteunende oncologische polikliniek van een gespecialiseerd oncologisch ziekenhuis in de Verenigde Staten. Dit team bestaat uit een verpleegkundige, een apotheker, een diëtist en een sociaal-maatschappelijk werker. De resultaten van de werkzaamheden van dit team in het eerste jaar (75 patiënten gezien) worden beschreven in dit artikel.

## Resultaten

### Deelvraag 1: Wat voor geneesmiddeleninteracties van opioïden en andere geneesmiddelen worden er beschreven in de literatuur en wat is de incidentie hiervan?

[Tabel 1](#) geeft een overzicht van veelvoorkomende interacties van opioïden met andere geneesmiddelen en het mechanisme en effect hiervan. Deze tabel is overgenomen uit het review door Jansman [2008] en aangevuld met gegevens uit het reviews van Olkkola [2009], Leppert [2009] Weschules [2008] en Fredheim [2008] en uit het [Farmacotherapeutisch Kompas](#).

Gaertner [2012] beschrijft in een retrospectieve observationele studie in 200 patiënten opgenomen op een palliatieve afdeling dat er bij 151 (75%) patiënten geneesmiddeleninteracties werden geïdentificeerd. Vier (0,6%) van de interacties betroffen opioïd agonisten met partiële opioïd-agonisten leidend tot een afname van het effect van opioïden. Achttien (2,9%) interacties betroffen opioïden met enzyminductoren (onder andere carbamazepine) leidend tot een afname van de effect van opioïden. Methadon werd geïdentificeerd als een geneesmiddel met een hoog potentieel voor interacties.

Morfine en fentanyl werden geïdentificeerd als geneesmiddelen met een laag potentieel voor geneesmiddeleninteracties.

### Deelvraag 2. Wat zijn de risicofactoren van patiënten voor het ontwikkelen van adverse events door deze geneesmiddeleninteracties?

Weschules [2008] beschrijft in een systematische review de potentiële geneesmiddeleninteracties met methadon. De belangrijkste zijn farmacokinetische, i.e. metabolisme geassocieerde, interacties via invloed op P450 enzymen. Hierbij zijn een genetisch polymorfisme in P450 enzym concentratie en een hogere leeftijd met een daaraan gerelateerde verminderde P450 enzymconcentratie, additionele risicofactoren voor het optreden van interacties.

### Deelvraag 3: Worden er in de literatuur interventies beschreven voor:

1. het selecteren van **risicogroepen** patiënten
2. de **preventie** van adverse events door geneesmiddeleninteracties
3. **management** van adverse events bij geneesmiddeleninteracties

In de studie van Mancini [2012] werden bij 47% van de patiënten dubbel voorgeschreven geneesmiddelen geïdentificeerd, bij 44% geneesmiddeleninteracties, bij 75% bijwerkingen, bij 95% ineffektieve geneesmiddelen en bij 73% onbehandelde aandoeningen.

### Deelvraag 4. Is er evidence over de effectiviteit van interventies voor de preventie van geneesmiddeleninteracties bij opioïden?

Er werden geen studies gevonden die een interventie om geneesmiddeleninteracties te voorkomen vergeleken met geen interventie met als uitkomstmaat incidentie van geneesmiddeleninteracties met opioïden.

## Conclusies

- Van alle opioïden zijn voor methadon de meeste geneesmiddeleninteracties beschreven (geen beoordeling). [Bernard 2000, Clemens 2012, Gaertner 2012, Jansman 2008, Kotlinska-Lemieszek 2012, Maurer 1993, Metzke 2012, van Oijk 2012, Weschules 2008, het [Farmacotherapeutisch Kompas](#)]
- Polyfarmacie en hogere leeftijd zijn risicofactoren voor het ontwikkelen van een geneesmiddeleninteractie met opioïden (geen beoordeling). [Metzke 2012, Weschules 2008]
- Genetisch polymorfismen van enzymen die opioïden afbreken kunnen belangrijke interindividuele verschillen geven in de onzettingsnelheid en daarmee van de effectiviteit en toxiciteit van opioïden (geen beoordeling).

[Metzke 2012, Weschules 2008]

- Evaluaties door een apotheker, die onderdeel uitmaakt van een multidisciplinair team, is een mogelijkheid om geneesmiddeleninteracties bij patiënten met kanker (waaronder met opioïden) op te sporen en terug te dringen (geen beoordeling).

[Mancini 2012]

## Overwegingen

Klinisch relevante interacties met diverse sterk werkende opioïden (morphine, oxycodon, hydromorfon, methadon, fentanyl en buprenorfine) kunnen zich manifesteren als een verminderd of versterkt analgetisch effect of een toename van bijwerkingen van het opioïd of het daarmee interacterende middel. Voor alle opioïden zijn interacties met alcohol (leidend tot versterking sedatie), MAO-remmers (leidend tot serotonerg syndroom en verhoging toxiciteit opioïd), naltrexon (leidend tot onttrekkingsverschijnselen) en centraal depressieve stoffen (leidend tot versterking sedatie) belangrijk. Daarnaast geldt voor methadon, fentanyl, buprenorfine en oxycodon, dat interacties door enzyminductie en/of -remming kunnen plaatsvinden.

Gelet op de kwetsbare patiëntengroep met pijn bij kanker en het veelal meervoudig geneesmiddelengebruik (polyfarmacie) moet aandacht worden gegeven aan mogelijke interacties met opioïden. Zorgverleners dienen kennis te nemen van deze interacties om hierop te kunnen anticiperen en om desgewenst de dosering aan te passen of een alternatief geneesmiddel te kunnen kiezen.

Tabel 1 geeft een overzicht van alle potentiële geneesmiddelinteracties van opioïden bij patiënten met kanker, zoals bekend ten tijde van het schrijven van de huidige versie van de richtlijn. In de Nederlandse medisch-farmaceutische praktijk wordt in de meeste gevallen voor de geautomatiseerde interactie signalering gebruik gemaakt van de landelijke G-Standaard van de KNMP. Apotheker en arts vinden hierin wegingen voor de klinische relevantie van de interactie. Per klinisch relevante interactie bevat de G-Standaard adviezen voor de afhandeling daarvan. Deze informatie is opgenomen in voorschrijf- en apotheeksystemen en wordt voortdurende geactualiseerd op basis van nieuwe wetenschappelijke gegevens. Daarom wordt bij verdenking op potentiële geneesmiddelinteracties van opioïden overleg tussen voorschrijvend arts en apotheker en raadplegen van de G-Standaard geadviseerd.

Voor een sluitende medicatiebewaking door apotheker en arts zijn beschikbaarheid en toegankelijkheid van een actueel medicatieoverzicht van een patiënt noodzakelijk. Dit wordt in de praktijk echter bemoeilijkt door het bestaan van verschillende automatiseringssystemen in de 1e en 2e lijn, die de informatieoverdracht beperken.

## Invasieve behandeling

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Inleiding

Bij neurodestructieve behandelingen wordt een (deel van een) zenuwbaan onderbroken. Dit heeft tot doel om langdurige pijnstilling en/of een reductie van medicatiegebruik bij patiënten met kanker te bereiken. De indicatiestelling ten aanzien van invasieve behandelingen dient plaats te vinden in overleg met de behandelend medisch specialist van deze technieken. De mogelijke bijwerkingen, de kans op het na langere tijd ontstaan van neuropatische pijn en de kans op functieverlies bij enkele behandelingen beperken de toepasbaarheid van invasieve behandelingen in de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

Onder de behandelingen worden gerangschikt de plexus-coeliacus- en plexus-hypogastricusblokkade, de chordotomie, het 'lower-end block', perifere zenuwblokkaden, neurolyses, rizotomieën, Dorsal Root Entry Zone (DREZ)-laesies en myelotomieën. Deze richtlijn zal zich beperken tot de eerste vijf modaliteiten, omdat de andere behandelingen in ons land niet of nauwelijks worden uitgevoerd. Daarnaast is de werkgroep van mening dat de plaats van Spinal Cord Stimulation (ESES) en Deep Brain Stimulation bij de behandeling van oncologische pijn (nog) te beperkt is om deze op te nemen in de beoordeling.

De invasieve pijnbehandelingen komen volgens de WHO-pijnladder in aanmerking als met medicamenteuze therapie geen verdere winst te behalen valt. In deze paragraaf zal ook worden bekeken of de behandeling een plaats vroeger in het traject verdient.

De in deze module besproken technieken voor invasieve behandeling van pijn zijn beperkt tot de behandeling van pijn bij kanker in de palliatieve fase, waarbij de levensverwachting wordt ingeschat op ten hoogste 1-2 jaar.



## Chordotomie

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

#### Uitgangsvraag

Wat is het effect van een chordotomie op pijn bij patiënten met kanker in de palliatieve fase?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

Bij patiënten met kanker in de palliatieve fase:

- Voer een unilaterale chordotomie uit als er sprake is van eenzijdig gelokaliseerde pijn, onder het niveau van het dermatoom C5, mits (1D):
  - de levensverwachting ten hoogste één tot twee jaar bedraagt;
  - de ingreep plaatsvindt in centra met ruime ervaring met deze behandeling
- Een bilaterale chordotomie wordt niet aanbevolen (2D).

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Met het chirurgisch klieven van een deel van het ruggenmerg wordt beoogd met name eenzijdig gelokaliseerde pijn onder het niveau van dermatoom C5 te behandelen. De techniek werd voor het eerst beschreven door Muller in 1963. Ofschoon de behandeling aanvankelijk werd uitgevoerd voor niet-oncologische pijn, wordt deze thans vanwege de late bijwerkingen vrijwel alleen toegepast bij patiënten met kanker bij wie de levensverwachting maximaal één tot twee jaar bedraagt [Boersma 1996].

#### Techniek:

Er wordt een laesie gemaakt waarbij de tractus spinothalamicus lateralis (TSTL) wordt onderbroken. Hiertoe wordt een naald geplaatst in de C1-C2 tussenruimte. Aangezien de vezels van de TSTL die het ruggenmerg binnenkomen de mediaanlijn oversteken, wordt de laesie aan de contralaterale zijde van de pijn verricht. Het oversteken gebeurt één tot enkele ruggenmergsegmenten hoger dan de binnenkomst van de vezels. Om deze reden kan het effect niet hoger dan het niveau C5 optreden.

#### Contra-indicaties:

- Beperkingen in coöperativiteit;
- Bilaterale pijn;
- Stollingsstoornissen;
- Verhoogde hersendruk;
- Levensverwachting >1-2 jaar.

#### Complicaties:

- Door manipulatie in het ruggenmerg kan lokaal oedeem optreden, waardoor een kortdurende pijntoename kan optreden.
- Tijdelijk kunnen ipsilaterale spierzwakte, contralaterale dysesthesieën en neurogene koorts optreden.
- Zelden: blaasfunctiestoornissen waarvoor een blaaskatheter nodig is, blijvende ipsilaterale spierzwakte, syndroom van Horner.

De module van 2019 is een evidence-based update van de module van de NVA-richtlijn van 2008. Het literatuuronderzoek en de overwegingen worden gescheiden beschreven. In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende aanbevelingen:

- Unilaterale chordotomie kan worden uitgevoerd bij eenzijdig gelokaliseerde pijn, onder het niveau van het dermatoom C5.
- Gezien de onduidelijkheid over de toegevoegde waarde en het grotere complicatierisico verdient een bilaterale chordotomie bij patiënten met kanker geen aanbeveling
- Chordotomie moet alleen worden uitgevoerd bij patiënten met pijn bij kanker met een levensverwachting van ten hoogste één tot twee jaar.
- Chordotomie dient slechts te worden verricht in centra met ruime ervaring in deze behandeling

## Literatuur

### Tot 2007

#### Zoeken en selecteren

Er werden geen meta-analyses of systematische reviews over deze techniek gevonden. Er werden een niet-gerandomiseerde trial en een aantal observationele onderzoeken gevonden die het effect van chordotomie op pijn bij patiënten met kanker beschreven.

#### Samenvatting literatuur

In een onderzoek waarin chordotomie werd vergeleken met subarachnoidale fenolisatie, vertoonden beide technieken een vergelijkbare pijnreductie met een afname van opioïddosering

Bij zeven van de tien chordotomie patiënten ontstond pijn aan de contralaterale lichaamsszijde. Bij vier van de tien patiënten gaven de complicaties aanleiding tot functionele verslechtering [Nagaro 1994].

Sinds 1990 verschenen zes casuseries waarin bij in totaal 677 patiënten met kanker een unilaterale chordotomie was uitgevoerd [Amano 1991, Crul 2005, Jackson 1999, Sanders 1995, Slavik 2005, Stuart 1993]. Zij meldden een belangrijke tot volledige pijnreductie bij 82 tot 95% van de patiënten. De opioïdconsumptie kon gemiddeld worden gehalveerd [Crul 2005] of gestaakt bij 40% [Jackson 1999]. De resultaten waren het beste bij de behandeling van unilaterale pijn.

In een aantal gevallen (31 tot 88%) kan opnieuw pijn optreden [Crul 2005, Schrottner 1991], die in het algemeen goed behandelbaar is met opioïden. In twee onderzoeken worden drie patiënten beschreven met een overlevingsduur die aanmerkelijk langer is dan twee jaar [Crul 2005, Stuart 1993]. Zij ontwikkelden geen neuropatische pijn ten gevolge van de procedure. Het aantal is echter te klein om hieraan conclusies te verbinden ten aanzien van de lange termijn veiligheid van de chordotomie.

Over de waarde van bilateraal uitgevoerde chordotomieën voor pijn bij patiënten met kanker bestaan tegenstrijdige berichten. Amano [Amano 1991] vond bij 95% van de 60 patiënten bij wie een bilaterale chordotomie was uitgevoerd een (vrijwel) volledige pijnreductie, versus bij 82% van de 161 patiënten met een unilaterale chordotomie. Beide groepen hadden echter bilaterale pijn. In tegenstelling daarmee vermeldde Sanders geen voordeel van de bilateraal uitgevoerde chordotomie, terwijl de kans op complicaties wel leek toe te nemen [Sanders 1995].

### 2007-2016

#### Beschrijving van de studies

Er is geen gerandomiseerde vergelijkende studie gevonden die het effect evalueerde van chordotomie op de pijn bij patiënten met pijn en kanker.

## Conclusies

### 2008

- Er zijn aanwijzingen dat chordotomie resulteert in pijnvermindering bij een groot deel van de patiënten met kanker met

unilateraal gelokaliseerde pijn (niveau 3).

[C: Amano 1991, Crul 2005, Jackson 1999, Nagaro 1994, Sanders 1995, Slavik 2005, Stuart 1993]

- Er kan geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit van een bilaterale chordotomie ten opzichte van een unilaterale chordotomie.

[C: Amano 2002, Sanders 1995]

## Overwegingen

### 2008

Door de lokalisatie van de tractus spinothalamicus en de grootte van de thermolaesie in verhouding tot het ruggenmerg bestaat er een risico op beschadiging van aangrenzende banen. De vermelde complicaties zijn dan ook paresen (tot 10%), blaasdisfunctie (tot 15%) of ademdepressie (tot 10%) [Jones 2003], naast hoofd-/nekpijn en dysesthesieën. In een aantal gevallen bleken deze bijwerkingen permanent te zijn [Sanders 1995].

Daarnaast dient men zich bewust te zijn van de ‘ontmaskering’ van andere pijnen, die tevoren op de achtergrond stonden, of het optreden van spiegelpijn, dat wil zeggen pijn aan de contralaterale zijde van de tevoren bestaande pijn. De incidentie van deze pijnbeelden bedraagt tussen 9 en 63% [Jones 2003]. Opvallend is dat geen van de onderzoeken melding maakt van neuropatische pijn ten gevolge van de behandeling. Desondanks is de werkgroep van mening dat een chordotomie niet moet worden uitgevoerd bij patiënten met een levensduur langer dan één tot twee jaar.

Chordotomie heeft een specifiek indicatiegebied en vereist ruime technische vaardigheid van de uitvoerder. Door het geringe aantal van deze behandelingen zal niet elke behandelaar in staat zijn zich deze vaardigheid te verwerven.

### 2019

Een review door Raslan uit 2011 geeft een overzicht van 47 studies, allen case series en cohort-studies, waarin 3601 patiënten met verschillende types pijn. Hoewel er geen kwantitatieve analyse kon plaatsvinden, beschreven de meeste studies een zeer goed, langdurig effect van chordotomie bij patiënten met kanker.

Een andere review uit 2014 door France beschreef 9 case series, alleen met mesothelioom-patiënten. Alle studies beschreven een goede reductie van pijn. In 73 van 91 patiënten in 6 studies was de pijn na 2 dagen verdwenen. Een “significante” pijnvermindering werd in 13 van 91 patiënten bereikt. Ook na 28 dagen werd in 2 studies bij 95% van de patiënten afname van de pijn of een volledig verdwijnen ervan gerapporteerd. Drie studies met een follow-up van meer dan drie maanden meldden pijnvermindering bij 95% van de patiënten. In een aantal studies werden VAS- of NRS-scores genoemd. Direct na de procedure daalde de pijnscore naar 0-3 in 3 studies; na 4 weken naar gemiddeld 2 in 1 studie, en naar 2 in twee studies met een follow-up van meer dan 28 dagen.

Complicaties, gerelateerd aan de behandeling, waren spierzwakte, gevoelsveranderingen, spiegelpijn, urineretentie, ademhalingsstoornissen, voorbijgaande hoofdpijn en hypotensie.

Hoewel er geen literatuur met vergelijkende studies is verschenen, is er een dermatite hoeveelheid casuïstiek met goede resultaten, dat een unilaterale chordotomie voor de behandeling van eenzijdige pijn bij kanker wordt aanbevolen, mits de levensverwachting korter dan 1-2 jaar bedraagt. De werkgroep ziet dan ook op basis van het aanvullende literatuuronderzoek geen reden om de aanbevelingen uit 2008 te veranderen.

De timing van de behandeling is geen onderwerp van studie geweest. De werkgroep is van mening dat niet te lang moet worden afgewacht met het bespreken van deze behandeloptie met de patiënt. Deze heeft dan voldoende tijd om de voor- en nadelen van de behandeling af te wegen en een geschikt moment te kiezen om de behandeling te laten uitvoeren.

## Plexus coeliacusblokkade

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van een plexus coeliacusblokkade op pijn bij patiënten met kanker in de palliatieve fase?

Methode: evidence-based

### Aanbeveling

Bij patiënten met kanker in de palliatieve fase:

- Verricht een plexus coeliacusblokkade bij patiënten met bovenbuikpijn ten gevolge van een maligniteit, m.n. ter vermindering van het opioïdgebruik. Deze behandeling wordt aanbevolen zodra er sprake is van behandeling met opioïden (1A).
- Over de keuze voor de techniek (endoscopisch versus uitwendig; plexus coeliacusblokkade versus splanchnicusblokkade) kan geen uitspraak worden gedaan.
- Een plexus-coeliacusblokkade kan zo nodig worden herhaald.

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

De plexus coeliacus is het netwerk van orthosympathische zenuwvezels dat zich bevindt aan de voorzijde van de aorta, ter hoogte van de truncus coeliacus. Deze plexus wordt gevormd vanuit de nervi splanchnici, die voortkomen uit de thoracale sympathische grensstreng. Een blokkade van de plexus coeliacus is voor het eerst beschreven door Cappis in 1914 ter behandeling van bovenbuikpijn na buikchirurgie. Thans wordt deze vooral toegepast bij patiënten met kanker, meestal een pancreastumor.

#### Techniek:

Onder plaatselijke verdoving al dan niet met sedatie, wordt ter hoogte van L1 onder röntgendoorlichting of CT-geleiding aan beide zijden een naald ingebracht tot de voorzijde van de wervelkolom. Na verificatie van de correcte positie middels contrastverspreiding, wordt een neurolytische vloeistof (alcohol of fenol) ingespoten. Een plexus coeliacus-blokkade kan ook echogeleid endoscopisch (vanuit de maag) worden verricht. Daarnaast wordt ook de splanchnicusblokkade toegepast. Hierbij worden de aanvoerende sympathische zenuwen t.h.v. Th 10 geblokkeerd. Deze behandeling wordt vooral toegepast bij chronische bovenbuikpijn, maar in toenemende mate ook bij pijn bij kanker.

#### Contra-indicaties:

Stollingsstoornissen, lokale infectie.

#### Complicaties:

- tijdelijk diarree, (orthostatische) hypotensie, lokale napijn;
- blaasfunctiestoornissen (zelden);
- partiële of complete dwarslaesie (zeer zelden).

De module van 2019 is een evidence-based update van de module van de NVA-richtlijn van 2008. In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende aanbeveling:

- Het is aan te bevelen om bij patiënten met bovenbuikpijn ten gevolge van een maligniteit een plexus-coeliacusblokkade uit

te voeren ter vermindering van de pijn of het opioïdgebruik. Deze behandeling kan reeds worden overwogen zodra er sprake is van behandeling met opioïden.

Een plexus-coeliacusblokkade kan zo nodig worden herhaald.

## Literatuur

### Tot 2007

In een in 1995 verschenen meta-analyse [Eisenberg 1995] werd de effectiviteit van deze behandeling in 24 onderzoeken beschreven. Deze onderzoeken bevatten 1.145 patiënten met diverse soorten kanker. Slechts twee onderzoeken waren RCTs, met 71 patiënten. Eén hiervan betrof een vergelijking met medicamenteuze therapie, de andere een vergelijking tussen drie verschillende blokkadetechnieken.

Uit de gecombineerde resultaten van de onderzoeken kwam naar voren dat bij 89% van de patiënten na twee weken pijnreductie was opgetreden. De grootte van deze pijnreductie werd niet vermeld. Bij 58% van de patiënten was sprake van een volledige pijnreductie. Na drie maanden waren deze cijfers 90 respectievelijk 56%. De resultaten van de RCTs binnen deze analyse waren hiermee in overeenstemming.

Sindsdien verschenen nog enkele onderzoeken, waaronder drie dubbelblinde RCTs [Lillemoe 1993, Polati 1998, Wong 2004] en andere niet-gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken [De Oliveira 2004, Kawamata 1996, Okuyama 2002, Shulman 2000, Stefaniak 2005]. Deze bevestigden het beeld uit de meta-analyse, namelijk dat een plexus-coeliacusblokkade leidt tot vermindering van pijnscores en/of een vermindering van opioïdgebruik. De effecten op 'kwaliteit van leven'-scores waren wisselend.

In een recente meta-analyse werd de grootte van de behandel-effecten bestudeerd aan de hand van de onderzoeken van Mercadante, Lillemoe, Kawamata, Polati en Wong [Yan 2007]. Het gewogen gemiddelde (met betrouwbaarheidsintervallen) van de VAS-reductie was -0,34 (-1,03 tot 0,34), -0,50 (-0,85 tot 0,15) en -0,60 (-0,82 tot -0,37) na respectievelijk twee, vier en acht weken. De reductie in opioïdconsumptie was respectievelijk 40 (-60 tot -19), -54 (-80 tot -28) en -80 (-135 tot -26) milligram per dag. Men concludeerde dat een plexus-coeliacusblokkade niet in staat was de plaats van medicamenteuze behandeling in te nemen.

### 2007-2016

#### Beschrijving van de studies

Er zijn vier gerandomiseerde studies gevonden die het effect evalueerden van plexus coeliacusblokkade op pijn bij patiënten met pijn en kanker. In de studie van Gao [2014] met 100 patiënten werd een plexus coeliacusblokkade vergeleken met een sham-behandeling. In de studie van Johnson [2009] werd bij 44 patiënten usual care + plexus coeliacusblokkade vergeleken met usual care. Daarnaast werd in een derde groep van 21 patiënten een thoracoscopische splanchnectomie uitgevoerd. In de studie van Wyse [2011] werd bij 98 patiënten een echogelegeide plexus coeliacusblokkade vergeleken met usual care. In de studie van Zhang [2008] werd bij 56 patiënten plexus coeliacusblokkade vergeleken met medicamenteuze pijnbehandeling.

Daarnaast zijn er vijf systematische reviews met gerandomiseerde studies gevonden. De review van Arcidacono [2011] heeft 6 gerandomiseerde studies geïncludeerd in de vergelijking plexus coeliacusblokkade versus medicamenteuze pijnbehandeling. De review van Nagels [2013] heeft 5 gerandomiseerde studies geïncludeerd in de vergelijking plexus coeliacusblokkade versus medicamenteuze pijnbehandeling (waaronder de studie van Zhang). Van 4 studies werden resultaten na 4 en 8 weken gerapporteerd. Daarnaast werden de resultaten van echogelegeide coeliacusblokkades uit 6 case studies gepresenteerd. De review van Puli [2009] heeft 6 gerandomiseerde studies geïncludeerd in de vergelijking echogelegeide endoscopische plexus coeliacusblokkade versus medicamenteuze pijnbehandeling. De review van Yan [2009] heeft 5 gerandomiseerde studies geïncludeerd in de vergelijking plexus coeliacusblokkade versus standaardbehandeling. De review van Zhong [2014] heeft 7 gerandomiseerde studies geïncludeerd in de vergelijking plexus coeliacusblokkade versus standaardbehandeling.

#### Kwaliteit van bewijs

De gerandomiseerde studie van Wyse [2011] is van hoge methodologische kwaliteit. De studie van Johnson [2009] heeft een hoog risico op bias vanwege het selectief rapporteren van uitkomstmaten. De uitkomstmaat kwaliteit van leven is wel gemeten bij de geïncludeerde patiënten echter worden er géén data gegeven of uitspraken gedaan over kwaliteit van leven. De gerandomiseerde studies van Gao [2014] en Zhang [2008] hebben een lage kwaliteit wegens onduidelijk risico op bias omdat bepaalde

methodologische aspecten zoals randomisatie, allocation concealment, blinding, statistische analyses betreffende missende waarden of een studie-protocol (selectief uitkomstmaat rapportage) niet duidelijk worden beschreven in de artikelen.

De systematische review van Arcidacono [2011], is van hoge methodologische kwaliteit. De reviews van Yan [2007] en Zhong [2014] includeerden dezelfde studies t/m 2004. Vanwege latere verschijning konden Arcidacono en Zhong ieder 1 extra RCT includeren. Nagels hanteerde een andere zoekstrategie en includeerde 4 studies overlappend met Zhong en Arcidacono en 1 extra studie. De review van Puli heeft een onzeker risico op bias omdat bepaalde methodologische aspecten zoals een protocol, dubbele screening en data-extractie, zoekstrategie, het zoeken van “grijze literatuur”, kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde artikelen, data synthese van de geïncludeerde artikelen en de conflicts of interests niet duidelijk worden beschreven in de artikelen.

## Plexus coeliacusblokkade versus medicamenteuze behandeling

### Effect op pijn

Alle geïdentificeerde gerandomiseerde artikelen rapporteerden de uitkomstmaat pijn op een heterogene manier waardoor een meta-analyse niet mogelijk is. In de studie van Gao [2014] werd de VAS gerapporteerd maar alleen in figuren. Hieruit werd een statistisch significant verschil ( $p < 0,05$ ) tussen de interventie- en controle-arm (VAS daling van gemiddeld 7,5 naar 4,4 resp. 7,4 naar 7,3) na 3 maanden gevonden.

In de studie van Johnson [2009] werd pijn gerapporteerd met behulp van de “Brief Pain Inventory”. Hierin is geen statistisch significant verschil tussen de groepen gevonden na 2 weken en 2 maanden. In de studie van Wyse [2011] is het verschil in pijnafname t.o.v. baseline tussen de interventie-arm en de controle-arm gerapporteerd. Het verschil bedroeg na 1 maand 28,9% (CI: -67 tot -2,8) en na 3 maanden 60,7% (CI: -86,6 tot -25,5). De studie van Zhang [2008] heeft pijn gemeten met een VAS-schaal tot 90 dagen follow-up. Tot 14 dagen was er een statistisch significant verschil in pijnscores, afnemend van 2,8 tot 0,9 punt; daarna werd geen statistisch significant verschil in pijnscores meer gevonden. In beide groepen was na 90 dagen de pijnscore met 5,5 punt afgenomen.

In de systematische review van Arcidacono [2011] waarin vijf gerandomiseerde studies zijn geïncludeerd werd tussen de interventie- en controlegroepen een (gering) significant verschil in VAS na 4 weken gevonden: -0,43 (95%-CI: -0,73 tot -0,14) en geen significant verschil na 8 weken (-0,44, 95%-CI: -0,89 tot 0,01).

In de systematische review van Nagels [2013] was het verschil in VAS na 4 weken -0,47 (CI: -0,71 tot -0,23;  $p < 0,001$ ). Na 8 en 12 weken werd geen significant verschil meer gevonden in VAS tussen de interventie- en controlegroep (8 weken: -0,31 (-0,74 tot 0,12); 12 weken: geen statistische analyse want maar 2 studies). Voor de echogeïde blokkades waren de verschillen in VAS anders: Na 4 weken -4,21 (95%-CI: -5,29 tot -3,13;  $p < 0,00001$ ), na 8 weken -4,13 (95%-CI: -4,84 tot -3,43;  $p < 0,00001$ ) en na 12 weken -4,28 (95%-CI: -5,63 tot -2,94;  $p < 0,00001$ ). Aangezien het hier om case-studies ging zijn de VAS-afnames weergegeven t.o.v. baseline en niet t.o.v. een controlegroep.

In de systematische review van Puli [2009] is uitsluitend de proportie patiënten weergegeven die pijnverlichting ondervonden t.g.v. de interventie: 80,12% (95%-CI: 74,47 tot 85,22). Deze proportie is niet voor de controlegroep gegeven. Daarnaast is het begrip "pijnvermindering" niet nader gedefinieerd.

In de systematische review van Yan [2007] waarin vier gerandomiseerde studies werden geïncludeerd, is een significant betere VAS-score na 8 weken follow-up gevonden voor de interventie-groep vergeleken met de controlegroep (WMD: -0,60, 95%-CI: -0,82 tot -0,37).

In de systematische review van Zhong [2014] is er na 4 weken een (klein) significant verschil in VAS gevonden tussen de interventie- en controlegroep: -0,38 (geen CI gegeven;  $p = 0,005$ ). Na 8 weken is er geen significant verschil in VAS (-0,265,  $p = 0,223$ ).

## Conclusies

### 2008

- Het is aangetoond dat een plexus-coeliacusblokkade bij patiënten met kanker en bovenbuikpijn leidt tot een reductie van pijn en/of een reductie van opioïdconsumptie. Het type tumor lijkt hierbij niet van belang (niveau 1).

[A1: Yan 2007]

[A2: Eisenberg 1995, Lillemoe 1993, Polati 1998, Wong 2004]

[B: De Oliveira 2004, Kawamata 1996, Okuyama 2002, Shulman 2000, Stefaniak 2005]

## 2019

- Er is bewijs van hoge kwaliteit dat er een geringe afname is van pijn tot 4 weken na een plexus coeliacusblokkade t.o.v. medicamenteuze behandeling. Er is bewijs van lage kwaliteit dat er een afname van pijn is tot 12 weken na een echogeïde plexus-coeliacusblokkade t.o.v. medicamenteuze behandeling (hoog GRADE).

[Gao 2014, Johnson 2009, Wyse 2009, Zhang 2008, Arcidacono 2011, Nagels 2013, Puli 2009, Yan 2007, Zhong 2014]

## Overwegingen

### 2008

De plexus-coeliacusblokkade lijkt een relatief veilige techniek te zijn. De behandelde patiënten hadden frequent tijdelijke bijwerkingen, zoals lokale pijn, diarree en orthostatische hypotensie. Slechts in een klein aantal gevallen traden ernstigere bijwerkingen zoals paresen, paresthesiën (1%), hematurie, pneumothorax en schouderpijn (1%) op [Eisenberg 1995]. Er zijn casusrapporten over een dwarslaesie ten gevolge van een plexuscoeliacusblokkade [Abdalla 1999, Kumar 2001].

Het wegnemen van abdominale pijn kan leiden tot het op de voorgrond treden van andere pijnklachten. Hierdoor is het vaak niet mogelijk analgetica volledig te staken; een belangrijke reductie in dosis behoort wel tot de mogelijkheden.

Ten aanzien van de uitvoeringswijze van de blokkade kan worden opgemerkt dat zowel de plexus coeliacus als de nervi splanchnici kunnen worden geblokkeerd. Ofschoon de benaderingswijze van de plexus zelf geen invloed lijkt te hebben op de resultaten [Ischia 1992], zijn er aanwijzingen dat een splanchnicusblokkade effectiever is dan een plexusblokkade [Suleyman 2004]. Ook de timing van de blokkade lijkt de resultaten niet te beïnvloeden [De Oliveira 2004]. Omdat naast het analgetische effect de reductie in opioïdconsumptie ook kan leiden tot een vermindering van bijwerkingen, kan dan ook worden overwogen een PCB reeds in een vroeg stadium van het palliatieve traject uit te voeren, dat wil zeggen zodra behandeling met opioïden wordt overwogen.

Uiteraard dienen hierbij de voordelen tegen de mogelijk ernstige bijwerkingen te worden afgewogen.

Daarnaast kan een PCB, door de relatief eenvoudige uitvoering en de geringe bijwerkingen, worden herhaald als er sprake is van recidief of progressie van de pijn.

### 2019

Naast de invloed op pijnscores is in de meeste studies en reviews ook de invloed op opioïdconsumptie geanalyseerd (zie [tabel 1](#)). De studie van Gao [2014] meldde een significante afname in opioïdgebruik na 3 maanden in de interventiegroep t.o.v. de controlegroep. Johnson [2009] meldde geen opioïd-doseringen. Hoewel er een verschil was in morfineconsumptie ten voordele van de interventie-groep in de studie van Wyse, bereikte dit geen statistische significantie. Zhang [2008] meldde op alle momenten een significante afname van morfine-gebruik.

Alle reviews rapporteerden een significante afname van opioïdconsumptie na 4 en 8 weken, m.u.v. Puli [2009], die geen data gaf omtrent opioïdgebruik.

In een aantal studies werd de kwaliteit van leven gerapporteerd; dit gebeurde op een heterogene manier waardoor een meta-analyse niet mogelijk is. In de studie van Gao [2014] werd kwaliteit van leven gerapporteerd met behulp van het QLQ-EORTC instrument. Hier werd een statistisch significant verschil ( $p < 0,05$ ) tussen de interventie-arm (65,6, SD: 0,4) en controle-arm (51,3, SD: 0,5) gevonden in de globale kwaliteit van leven.

In de studie van Wyse [2011] werd kwaliteit van leven gerapporteerd met behulp van het DDQ-15 instrument. Er werd géén statistisch significant verschil ( $p$ -waarde niet gegeven) tussen de interventie-arm en controle-arm gevonden.

Ook in de studie van Zhang [2008] werd geen verschil tussen de interventie- en controlegroep gevonden in diverse QOL scores op

enig moment. Wel verbeterden de scores in beide groepen significant t.o.v. baseline.

De bijwerkingen van een plexus coeliacusblokkade zijn meestal gering en voorbijgaand: lokale pijn rond de insteekplaats, diarree en orthostatische hypotensie. De behandeling zou dus herhaald kunnen worden. Een belangrijke complicatie is echter beschadiging van de vaatvoorziening van het ruggenmerg, met als gevolg een dwarslaesie. Er zijn tenminste 16 case reports van al dan niet voorbijgaande paraplegie na plexus coeliacusblokkade bij verschillende technieken. In een serie van 2730 behandelingen tussen 1986 en 1990 werden vier gevallen gemeld [Davies 1993].

Er zijn geen vergelijkende studies naar de effectiviteit van verschillende blokkade-technieken gedaan. Deze technieken zijn de “klassieke” coeliacusblokkade t.h.v. L1, de endoscopische echogeleide coeliacusblokkade vanuit de maag en de blokkade van de nn. splanchnici t.h.v. Th 10, de splanchnicusblokkade. In de review van Nagels [2013] lijkt de echogeleide techniek superieur aan de klassieke plexus coeliacusblokkade. De studies hierover zijn echter case series, waarin geen vergelijking plaatsvindt met de klassieke techniek. De review van Mercadante [Mercadante 2015] kan op basis van de resultaten van verschillende studies geen voorkeur uitspreken voor een bepaalde techniek. Omtrent de voorkeurstechiek voor een plexus coeliacusblokkade kunnen dan ook (nog) geen aanbevelingen worden gedaan.

Ten opzichte van de richtlijn uit 2008 hebben de nieuw-verschenen studies en reviews geen belangrijke veranderingen in uitkomsten aan het licht gebracht. De werkgroep ziet dan ook geen reden om de aanbevelingen uit 2008 te wijzigen.



## Neuraxiale toediening opioïden

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van neuraxiale (intrathecale of epidurale) toediening van opioïden op pijn bij patiënten met kanker in de palliatieve fase?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

Bij patiënten met kanker in de palliatieve fase:

- Overweeg intrathecale toediening van opioïden, zo nodig in combinatie met een lokaalanestheticum en/of clonidine, voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker indien orale, transdermale of parenterale behandeling met opioïden leidt tot onvoldoende pijnstillend effect en/of gepaard gaat met ernstige bijwerkingen (1D).
- Overweeg epidurale toediening van opioïden, zo nodig in combinatie met een lokaalanestheticum en/of clonidine, indien intrathecale behandeling niet mogelijk is of bij een zeer korte levensverwachting (korter dan 4 weken) (1D).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

De werking van neuraxiaal (epiduraal of intrathecally) 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 is een aanzienlijk lagere dosis nodig (10-100x) dan bij systemische toediening van opioïden.

Bij de neuraxiale toediening van opioïden wordt meestal gebruik gemaakt van morfine. Combinatie met clonidine en/of het lokaalanestheticum bupivacaïne wordt vaak toegepast, wanneer de analgetische werking van de neuraxiaal toegediende opioïden onvoldoende is. Soms wordt ook gebruik gemaakt van andere opioïden.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen epidurale en intrathecale toediening van analgetica.

Bij epidurale toediening is de katheter gelegen buiten de dura mater (het buitenste ruggenmergvlies) in de epidurale ruimte. 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, m.n. in de beginfase, liquorlekkage kan ontstaan. 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 neuraxiaal 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 neuraxiale toediening van opioïden langer dan enkele weken noodzakelijk is, verdient het de voorkeur te kiezen voor toediening via een Volledig Implanteerbaar Toedieningssysteem (VIT). Dit vermindert de kans op dislocatie van de katheter en infectie. Toediening van medicatie 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 uittredeplaats van de katheter of de insteekplaats van de naald in de poort wordt wekelijks geïnspecteerd in verband met het eventueel optreden van infecties.

Intrathecale toediening van opioïden kan gepaard gaan met verschillende bijwerkingen (m.n. blaasretentie, sedatie, dysforie en misselijkheid en braken). Bij hoge doseringen morfine kunnen myoclonieën optreden. Tenslotte moet men bedacht zijn op het optreden van opioïd-geïnduceerde hyperalgesie (OIH, zie [Opioïdgeïnduceerde hyperalgesie](#)).

Neuraxiale toediening van opioïden vindt (ook in de thuissituatie) plaats onder begeleiding en verantwoordelijkheid van de anesthesioloog-pijnspecialist 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.

De module van 2019 is een evidence-based update van de module van de NVA-richtlijn van 2008. Het literatuuronderzoek en de overwegingen worden gescheiden beschreven. In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende [aanbeveling](#):

- De intrathecale en epidurale toediening van opioïden, zo nodig in combinatie met een lokaalanestheticum en/of clonidine, moet worden overwogen voor de behandeling van patiënten met pijn bij kanker indien orale en transdermale opioïden een onvoldoende pijnstillend effect of een teveel aan bijwerkingen geven.

## Literatuur

### Tot 2007

#### **Epidurale en intrathecale opioïden**

In een Cochranereview uit 2005 kon Ballantyne slechts één RCT includeren die bij patiënten met pijn bij kanker de intrathecale morfinedoediening vergeleek met de conventionele aanpak van orale en transdermale opioïden. Het klinisch succes was respectievelijk 85% en 71%. De groep met intrathecale morfine had minder pijn, minder bijwerkingen en leefde langer [Smith 2002]. De overige onderzoeken waren cohortonderzoeken van patiënten die uitsluitend met opioïden epiduraal of intrathecally waren behandeld. De effectiviteit van epidurale toegediende opioïden is beschreven in 31 ongecontroleerde onderzoeken met een totaal van 1.343 patiënten. Toediening van intrathecale opioïden werd bestudeerd in 28 cohortonderzoeken met een totaal van 722 patiënten. Het meest toegepaste opioïd was morfine. Het analgetische effect was in de intrathecale en epidurale groepen goed tot uitstekend (respectievelijk 87% en 89%).

Bijwerkingen zoals misselijkheid, urineretentie, jeuk en hoofdpijn kwamen in de beginfase vaker voor in de intrathecally behandelde groep. Infecties kwamen voor bij 1% (epiduraal) respectievelijk 2% (intrathecally). Vanwege complicaties met de katheter (onder meer fibrose) moest in de epidurale groep in 16% van de gevallen de katheter worden gewisseld of verwijderd. In de intrathecale groep was dit 5%. Overige katheter-gerelateerde complicaties, zoals infecties en mechanische obstructies, wordt een wisselende incidentie gerapporteerd (1-44%) [Mercadante 1999b].

In een recent onderzoek naar veiligheid en complicaties is een relatie gevonden tussen het optreden van een ontstekingsmassa rondom een intrathecale katheter en de gebruikte concentratie en dosering van morfine [Yaksh 2003]. Overige opioïden lieten dit niet zien. Eerder was er een al verband gelegd tussen hoge doses morfine intrathecally en het ontstaan van myoclonieën en hyperpathie. Langdurig toegediende intrathecale morfine geeft tevens hormonale veranderingen: hypogonadotroop hypogonadisme

en hypocor-tisolisme [Abs 2000].

## Epidurale en intrathecale toevoegingen

Het is mogelijk naast opioïden andere stoffen toe te voegen voor epidurale en intrathecale toediening. Hoewel er met vele middelen onderzoeken zijn gedaan, dient men zich te realiseren dat voor de meeste stoffen de veiligheid van met name intrathecale toediening niet is vastgesteld. Om deze redenen heeft de werkgroep zich beperkt tot die toevoegingen waarmee ruime ervaring bestaat, namelijk lokale anesthetica en clonidine. De toevoeging van een lokaal anestheticum is het meest onderzocht met bupivacaïne. In één RCT en meerdere cohortonderzoeken blijkt de toevoeging van bupivacaïne effectief te zijn bij patiënten die onvoldoende effect hebben van intrathecaal en epiduraal toegediende morfine [Deer 2002, Mironer 2002, Van Dongen 1999].

De toevoeging van clonidine is onderzocht in één RCT en meerdere cohortonderzoeken. Clonidine bleek effectiever dan placebo (56% respectievelijk 5%), met name bij patiënten met neuropathische pijn [Eisenach 1995].

### 2007-2016

#### Beschrijving van de studies

In totaal zijn er drie systematische reviews gevonden [Hayek 2011, Kurita 2011 en 2015]. Deze reviews evalueerden het effect van neuraxiale toediening van opioïden versus usual care op pijn bij patiënten met kanker. In alle reviews werd dezelfde RCT bij patiënten met kanker opgenomen, welke de enige was die gevonden werd.

#### Kwaliteit van bewijs

Alle drie reviews hebben een risico op bias doordat verschillende methodologische aspecten niet beschreven zijn. In de review van Kurita et al. [2011] zijn details beschreven wat betreft de zoekstrategie, in- en exclusiecriteria van de artikelen, en verantwoording van geïncludeerde studies. Er wordt niets vermeld over het zoeken van literatuur buiten de 3 vermelde databases. Hoewel er criteria worden genoemd voor het beoordelen van de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies wordt de beoordeling niet vermeld. In de tweede review van Kurita [2015] wordt dit wel gedaan.

In de review van Hayek [2011] zijn géén details beschreven betreft een "a-priori protocol" (m.b.t. selectieve uitkomstmaat rapportage), het zoeken van niet-gepubliceerde literatuur, de synthese van de geïncludeerde studies en het beoordelen van publicatiebias.

#### Neuraxiale toediening van opioïden versus usual care

##### Effect op pijn

In de review van Hayek [2011] werden één RCT en vier observationele studies beoordeeld over intrathecale toediening van morfine. Vanwege de verschillende studiedesigns konden slechts beperkt conclusies worden getrokken. In de RCT trad na vier weken een significante daling van de VAS op t.o.v. systemische toediening van opioïden, een effect dat na drie maanden niet meer aanwezig was. In de observationele studies trad ook een daling van de VAS op, maar deze werd niet vergeleken met systemische toediening van opioïden. De auteurs concludeerden dat er "moderate" bewijs was voor de effectiviteit van intrathecale therapie.

Kurita [2011] includeerde 44 studies, waarvan negen RCT's. Vier hiervan hadden betrekking op intrathecale toediening van morfine en vijf op epidurale toediening van morfine, al dan niet met adjuvantia. Studiedesigns en uitkomstreportages waren heterogeen. In slechts één RCT werd intrathecale toediening van morfine vergeleken met systemische behandeling. Deze studie werd ook al door Hayek besproken. In één RCT werd epidurale toediening van morfine vergeleken met subcutane toediening. Er werd geen verschil in pijnreductie tussen deze twee behandelingen gevonden. Daarnaast werd in één RCT epidurale morfinedoediening vergeleken met orale morfine, waarbij geen verschil in effectiviteit werd gevonden. De bijwerkingen waren lager in de epidurale groep. In één observationele studie was de pijnreductie beter bij intrathecale toediening van opioïden dan bij epidurale toediening.

De review uit 2015 van Kurita heeft eveneens negen RCTs geïncludeerd, maar er zijn er drie anders dan uit 2011. Twee van deze studies gaan over resp. fenol en ziconotide. Een derde vergelijkt toevoegen van bupivacaïne aan sufentanil epiduraal. Deze review voegt dus niets toe aan de bevindingen uit de vorige review van deze auteur uit 2011. De heterogeniteit van de studies en de beperkingen in onderzoeksmethodiek resulteerden in een zwakke aanbeveling voor neuraxiale toediening van opioïden, al dan niet gecombineerd met adjuvantia.

## Conclusies

### 2008

#### Epidurale en intrathecale opioïden

- Het is aannemelijk dat intrathecale en epidurale toediening van opioïden (morphine) effectief is voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker (niveau 2).  
[A2: Smith 2002]  
[B: Ballantyne 2000]
- Het is aannemelijk dat intrathecale en epidurale toediening van opioïden (morphine) bij patiënten met kanker veilig is. Het kent echter wel bijwerkingen en kathetegerelateerde complicaties, die afhankelijk zijn van de doses en de concentratie (niveau 2).  
[B: Ballantyne 2005, Mercadante 1999b, Yaksh 2003]

#### Epidurale en intrathecale toevoegingen

- Het is aannemelijk dat de toevoeging van bupivacaïne aan intrathecale en epidurale opioïden effectief en veilig is bij de pijnbehandeling van patiënten met kanker (niveau 2).  
[A2: Deer 2002]  
[B: Mironer 2002, Van Dongen 1999]
- Het is aannemelijk dat de toevoeging van clonidine aan intrathecale en epidurale opioïden effectief en veilig is, vooral bij patiënten met neuropatische pijn (niveau 2).  
{A2: Eisenach 1995}

### 2019

- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat intrathecale toediening met opioïden leidt tot een grotere pijnreductie dan conservatieve medicamenteuze behandeling bij patiënten met pijn en kanker in de palliatieve fase.  
[Hayek 2011, Kurita 2011, Kurita 2015]
- Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat epidurale toediening van opioïden niet effectiever is dan orale of subcutane toediening.  
[Hayek 2011, Kurita 2011]

## Overwegingen

### 2008

Ondanks de voorschrijdende inzichten in veiligheid, effectiviteit en bijwerkingen en de optimalisering van de logistiek rondom de patiënt om epidurale en intrathecale toediening van opioïden thuis toepasbaar te maken, heeft dit niet geleid tot een toename van deze toepassing. De laatste jaren zijn er verschillende andere opioïden op de markt gekomen en is de individuele dosering gemiddeld hoger geworden. De overstap naar epidurale en intrathecale opioïden kan hiermee worden uitgesteld. Ook het toenemend gebruik van subcutane opioïden in de thuissituatie heeft ertoe geleid dat thans minder frequent de intrathecale en epidurale toedieningsweg wordt gebruikt. De werkgroep is van mening dat de indicatie voor intrathecale en epidurale analgetica blijft bestaan, mits er optimaal gebruik is gemaakt van de orale en transdermaal toegediende opioïden.

### 2019

Hoewel bij de vergelijking het verschil in pijnreductie tussen intrathecale toediening van medicatie en systemische behandeling beperkt leek te zijn, toonden vele observationele studies een goede pijnreductie na neuraxiale toediening van opioïden. Het ging hier meestal om patiënten bij wie orale of transdermale medicatie onvoldoende effectief was. Mogelijk heeft neuraxiale toediening van

opioïden dus een beter analgetisch effect dan orale of transdermale toediening, maar niet een beter analgetisch effect dan subcutane toediening. Met name voor epidurale opioïden is dit in 1 studie aangetoond [Kalso 1996].

In de reviews werd echter wel opgemerkt dat in veel studies, zowel RCT's als observationele, de bijwerkingen bij neuraxiale toediening van morfine lager waren. In de geïncludeerde RCT was dit ook na 3 maanden nog het geval.

De mogelijkheid om toevoegingen te doen van m.n. bupivacaïne en clonidine geeft opties om pijn beter te behandelen, m.n. bij neuropatische pijn [Eisenach 1995]. Er is echter onvoldoende bewijs van goede kwaliteit omtrent de effectiviteit van bupivacaïne en clonidine bij de behandeling van pijn bij kanker.

Tenslotte moet men ook bij intrathecale toediening van opioïden bedacht zijn op het optreden van opioïd-geïnduceerde hyperalgesie (zie ook [Adjuvante analgetica](#)). Om deze reden wordt geadviseerd de dosering van morfine te beperken tot een maximum van 20 mg/dag [Deer 2017].

De plaatsing van een intrathecale catheter kan op praktische bezwaren stuiten, bijvoorbeeld als de pijn hoofdzakelijk thoracaal of cervicaal is gelokaliseerd, bij tumormassa t.p.v. de aanprikplaats of bij een zeer korte levensverwachting, als een snel beoordeelbaar effect gewenst is. In dat geval kan de voorkeur gegeven worden aan epidurale toediening van opioïden, al dan niet met adjuvantia. Vanwege de strengere gradering van de bewijslast zijn de aanbevelingen uit 2008 afgezwakt. Daarnaast is een onderscheid gemaakt tussen intrathecale en epidurale toediening van opioïden.

# Plexus hypogastricusblokkade

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

## Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van plexus hypogastricusblokkade op pijn bij patiënten met kanker in de palliatieve fase?

Methode: evidence-based

### Aanbeveling

Bij patiënten met kanker in de palliatieve fase:

- Overweeg een plexus hypogastricusblokkade bij patiënten met kanker in de palliatieve fase en viscerale pijn, veroorzaakt door tumoren in het bekken (2C).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

De plexus hypogastricus verzorgt de autonome innervatie van de organen in het bekken. Een onderbreking hiervan kan leiden tot pijnvermindering indien de pijn afkomstig is uit een orgaan dat gelegen is in het bekken. Door zijn ligging op de voorzijde van het wervellichaam L5 ter hoogte van het promotorium is de plexus hypogastricus voor percutane behandeling benaderbaar.

#### Techniek:

Onder plaatselijke verdoving al dan niet met sedatie, wordt ter hoogte van het promontorium onder röntgendoorlichting of CT-geleiding aan beide zijden een naald ingebracht tot de voorzijde van de wervelkolom. Na verificatie van de correcte positie middels contrastverspreiding wordt een neurolytische vloeistof (alcohol of fenol) ingespoten.

#### Contra-indicaties:

Stollingsstoornissen, lokale infectie.

#### Complicatie:

Neurolyse van somatische zenuw (zelden).

De module van 2019 is een evidence-based update van de module van de NVA-richtlijn van 2008. Het literatuuronderzoek en de overwegingen worden gescheiden beschreven. In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende [aanbeveling](#):

- Bij patiënten met viscerale pijn, veroorzaakt door tumoren in het bekken, kan uitvoering van een plexus-hypogastricusblokkade worden overwogen.

## Literatuur

### Tot 2007

Er werden slechts observationele onderzoeken gevonden in de vorm van casuseries of casusrapporten over de plexus-hypogastricusblokkade.

Er is één vergelijkend onderzoek waarin de effecten van sympathicusblokkaden zijn vergeleken met medicamenteuze behandeling [De Oliveira 2004]. Dit onderzoek toont een gunstig resultaat van sympathicusblokkaden op zowel de pijn als de opioïdconsumptie, maar de effectiviteit van de plexus-hypogastricusblokkade is hieruit niet apart te destilleren.

Er zijn zes casuseries gevonden waarin in totaal 341 patiënten werden behandeld [Cariati 200, De Leon Casasola 1993, Erdine 2003, Mercadante 2002b, Plancarte 1997]. Zij hadden diverse tumoren, grotendeels gynaecologisch. In alle onderzoeken met meer

dan tien patiënten had ten minste 60% een belangrijke pijnreductie na behandeling, waarbij tevens een vermindering van het medicatiegebruik kon worden bereikt. In drie onderzoeken werd tweemaal kort na elkaar een blokkade uitgevoerd als de eerste blokkade onvoldoende effect had. Binnen de follow-upperiode werd daarna in geen van de onderzoeken een herhaling van de behandeling uitgevoerd.

Geen van de casuseries vermeldde complicaties. Gezien de beperkte patiënten aantallen van de onderzoeken kunnen hieraan geen conclusies worden verbonden.

#### 2007-2016

In 2013 verscheen een RCT door Mishra, waarin vijftig patiënten met pijnklachten vanuit het kleine bekken werden gerandomiseerd tussen conventionele (medicamenteuze) behandeling of echogeïde blokkade van de plexus hypogastricus superior met ethanol en bupivacaïne. Na één week, één en twee maanden waren de VAS scores in de interventiegroep ongeveer 20, die in de controlegroep respectievelijk 55, 45 en 35 (data uit figuren). Na drie maanden was er geen verschil in VAS-scores. Na één week was er een significant verschil in functioneren in de interventiegroep, een effect dat op andere momenten niet meer bestond. De incidentie van bijwerkingen was lager in de interventiegroep. Bijwerkingen waren misselijkheid en braken (20%), diarree (14%), lage rugpijn (85%), hypotensie, urineretentie, obstipatie en spierzwakte.

Vanwege twijfels over de blindering en de beperkte grootte van de studie wordt de kwaliteit als laag beoordeeld.

## Conclusies

### 2008

- Er zijn aanwijzingen dat een plexus-hypogastricusblokkade bij viscerale pijn uitgaande van het bekken een gunstig effect kan hebben zowel op de pijn als op het medicatiegebruik bij patiënten met kanker (niveau 3).  
[C: Cariati 2002, De Leon Cassasola 1993, Erdine 2003, Mercadante 2002b, Plancarte 1990, Plancarte 1997]

### 2019

- Er is bewijs van lage kwaliteit dat een echogeïde plexus hypogastricusblokkade tot twee maanden een verbetering van pijnklachten vanuit het kleine bekken geeft (laag GRADE).  
[Mishra 2013]

## Overwegingen

### 2008

Geen tekst.

### 2019

Een case series van 32 patiënten [Kroll 2014] liet een pijnreductie van tenminste 50% gedurende tenminste een maand zien bij 53% van patiënten na een positieve proefblokkade. Het opioïd-gebruik leek echter hoger in de interventie-groep. De incidentie van bijwerkingen en complicaties werd niet gemeld.

Op grond van de gegevens is geen uitspraak mogelijk over de veiligheid van de procedure. Gezien de overeenkomst van deze techniek met de plexus coeliacusblokkade is het te verwachten dat de bijwerkingen vergelijkbaar zijn.

Op basis van de literatuur na 2007 hoeft de aanbeveling uit de richtlijn van 2008 niet veranderd te worden.

## Lower end block of zadelblok

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van een lower end block of zadelblok op pijn bij patiënten met kanker in de palliatieve fase?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

Bij patiënten met kanker in de palliatieve fase:

- Overweeg een lower end block bij perineale pijn bij patiënten met kanker indien andere behandelingen falen (2C).
- Voer een lower end block alleen uit bij patiënten die geen blaas- en rectumfunctie meer hebben.

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Intrathecale injectie van fenol, met als doel het onderbreken van zenuwbanen om pijn te behandelen, wordt sinds de eerste helft van de 20e eeuw toegepast. Door de toegenomen mogelijkheden van behandeling met opioïden wordt deze techniek althans in Nederland alleen nog gebruikt voor destructie van de laagste zenuwwortels. Het is bekend als 'lower end block' of 'zadelblok' en wordt toegepast voor behandeling van perineale pijn bij tumoren in het kleine bekken.

#### Techniek:

Intrathecaal (= spinaal = subarachnoïdaal) wordt op geleide van het klinisch effect een hyperbare neurolytische vloeistof ingespoten met de patiënt in zittende houding. Doordat de vloeistof uitzakt in de duraalzak worden alleen de laagste spinale zenuwen aangetast.

#### Contra-indicaties:

Stollingsstoornissen, lokale infectie.

#### Complicaties:

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

De module van 2019 is een evidence-based update van de module van de NVA-richtlijn van 2008. Het literatuuronderzoek en de overwegingen worden gescheiden beschreven.

In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende aanbevelingen:

- De werkgroep is van mening dat een lower end block kan worden overwogen bij perineale pijn bij patiënten met kanker indien andere behandelingen falen.
- Een lower end block moet slechts worden uitgevoerd bij patiënten die geen blaas- en rectumfunctie meer hebben.

## Literatuur

### Tot 2007

Een onderzoek door Ischia [1984] toont de resultaten bij 37 patiënten: 38% van de patiënten behandeld met fenol 7,5% had een complete of gedeeltelijke pijnverlichting terwijl behandeling met 10 en 15% fenol 80% van de patiënten dit effect had.

Urineretentie, de enige vermelde complicatie, deed zich voor bij respectievelijk 17, 60 en 50% voor. Er trad geen motorzwakte op.



Het analgetische effect was van lange duur, d.w.z. meestal meer dan 3 maanden.

Enkele casusrapporten met respectievelijk vier, elf en vier patiënten meldden wisselende resultaten [Candido 2003, Rodriguez-Bigas 1991, Slatkin 2003]. Het analgetische effect leidde tot 60% reductie in de dosering van opioïden, maar herhaalde injecties waren vaak nodig, terwijl het effect een mediane duur had van drie maanden [Candido 2003, Rodriguez-Bigas 1991, Slatkin 2003]. Hoewel in diverse leerboeken beschreven [Cousins 2008, De Leon Casasola 2006], zijn hierover in de laatste 20 jaar geen onderzoeken van goede kwaliteit verschenen.

#### 2007-2016

Er is sinds het verschijnen van de laatste richtlijn geen nieuwe onderzoek verschenen omtrent deze behandeling.

## Conclusies

### 2008

- De werkgroep is van mening dat een lower end block effectief kan zijn bij de behandeling van perineale pijn ten gevolge van tumoren van blaas en rectum).  
[C: Candido 2003, Cousins 2008, De Leon Cassasola 2006, Ischia 1984, Rodriguez-Bigas 1991, Slatkin 2003]

### 2019

- Op basis van het aanvullend literatuuronderzoek kunnen geen conclusies worden getrokken over het effect van een lower end block op pijn bij patiënten met kanker.

## Overwegingen

### 2008

Op basis van de ervaringen van de werkgroep kan een 'lower end block' een bijdrage leveren bij de behandeling van perineale pijn ten gevolge van rectum- of blaastumoren. Complicaties van het 'lower end block' bestaan uit blaas- en rectumdisfunctie alsmede (meestal voorbijgaande) parese [Candido 2003]. Om deze reden wordt geadviseerd de behandeling uit te voeren bij patiënten die geen blaas- en rectumfunctie meer hebben.

### 2019

Er zijn geen nieuwe overwegingen m.b.t. het lower-end block. De werkgroep ziet geen aanleiding om de aanbeveling uit 2008 te veranderen.

## Neurolyse perifere zenuw

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van neurolyse van een perifere zenuw op pijn bij patiënten met kanker in de palliatieve fase?

Methode: evidence-based

### Aanbeveling

Bij patiënten met kanker in de palliatieve fase:

- Overweeg een perifere zenuwblokkade bij lokale pijn door kanker (2D).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Blokkaden van perifere zenuwen, met name zenuwwortels, werden regelmatig toegepast ter behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Hoewel blokkaden van perifere zenuwen en zenuwplexus nog steeds een belangrijke plaats innemen bij de behandeling van acute en chronische pijn, worden deze – sinds de behandeling met opioïden een grote vlucht heeft genomen – in Nederland nog slechts beperkt uitgevoerd bij patiënten met kanker. Het diffuse karakter van de pijn geeft een selectieve blokkade bovendien een beperkt indicatiegebied.

#### Techniek:

Ter plaatse van de te blokkeren zenuw wordt een naald ingebracht. Ter verificatie van de juiste positie kan contrastmiddel worden ingespoten of elektrische stimulatie worden gebruikt. Bij het verkrijgen van de juiste contrastverspreiding of na het bereiken van adequate stimulatiewaarden wordt een neurolytische vloeistof ingespoten of een thermolaesie uitgevoerd.

#### Contra-indicaties:

Stollingsstoornissen.

#### Complicatie:

Bij blokkade van gemengde zenuwen kan motorische uitval optreden.

De module van 2019 is een evidence-based update van de module van de NVA-richtlijn van 2008. Het literatuuronderzoek en de overwegingen worden gescheiden beschreven.

In 2008 kwam de werkgroep tot de volgende aanbeveling:

- Er kan geen uitspraak worden gedaan met betrekking tot blokkaden van zenuwwortels of perifere zenuwen voor de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

## Literatuur

### Tot 2007

De resultaten van de drie onderzoeken waarin een onderbreking van de zenuwwortel plaatsvond, zijn tegenstrijdig. Dit hangt mogelijk samen met de verschillen tussen de gebruikte technieken. Paravertebrale fenolisatie van zenuwen leidde bij drie van de zeven patiënten tot (niet-gekwantificeerde) tevredenheid met een maximale duur van vier maanden [Antila 1998]. De auteurs concludeerden dat de waarde van deze behandeling beperkt is. Chirurgische denervatie van intercostale zenuwen leidde tot een volledig verdwijnen van pijn bij 9 van 14 patiënten. Bij zeven van hen bleef dit effect aanwezig tot de dood (mediaan 22 weken) [Arbit 1989]. Een radiofrequente (RF) behandeling van het sensibele ganglion leidde tot pijnreductie bij 31 van 50 patiënten in een

onderzoek van Niv. Ook na 12 maanden had 48% nog steeds een goede pijnreductie [Niv 1992].

Toepassing van katheters waardoor lokaalanesthetica worden toegediend nabij zenuwweefsel, is in twee casusrapporten beschreven, waarvan in één geval bij een kind. In beide gevallen trad een goede pijnstilling op, die echter tijdelijk was [Cooper 1994, Vranken 2002].

Er zijn slechts vijf casuseries gevonden over perifere zenuwblokkaden bij pijn ten gevolge van kanker, waarin 72 patiënten werden beschreven. Het betreft drie ingrepen waarbij zenuwbanen fysisch of chemisch werden onderbroken [Antila 1998, Arbit 1989, Niv 1992] en twee behandelingen met langdurige toediening van lokaalanesthetica via katheters [Cooper 1994, Vranken 2002].

#### 2007-2016

Er zijn geen systematische reviews of RCT's verschenen sinds de laatste NVA-richtlijn.

## Conclusies

- Over de effectiviteit van een perifere zenuwblokkade op pijn bij kanker kan op basis van het aanvullende literatuuronderzoek geen uitspraak worden gedaan.

## Overwegingen

### 2008

Chirurgisch uitgevoerde zenuwblokkaden vormen een belasting voor de patiënt. Een percutane zenuwblokkade is in het algemeen een weinig belastende ingreep en lijkt dus de voorkeur te hebben op grond van voornoemde onderzoeken. Echter, in een gerandomiseerd, geblindeerd onderzoek bij patiënten met chronische lage rugpijn werd geen verschil in effectiviteit na drie maanden gevonden tussen de RF-behandeling en de controlebehandeling [Geurts 2003].

Blokkaden van perifere zenuwen met lokaalanesthetica kunnen effectief zijn bij de behandeling van neuropathische pijn. Het inbrengen van een katheter voor langdurige behandeling vereist ruime ervaring van de anesthesioloog. Bovendien bestaat het risico van dislocatie van de katheter en is tachyfylixie voor lokaalanesthetica beschreven [Kottenberg-Assenmacher 1999]. In alle gevallen zal daarnaast spierzwakte optreden in het behandelde gebied. Deze factoren maken dat de toepassing van een dergelijke behandeling als een tijdelijke maatregel moet worden gezien.

### 2019

Een recente review verrichtte een niet-kwantitatieve analyse van 16 artikelen m.b.t. diverse perifere zenuwblokkades bij patiënten met kanker [Klepstad 2015]. Hierin werden 79 patiënten beschreven. Er werden geen RCT's gevonden. Op één na vermeldden alle artikelen een positief effect van perifere zenuwblokkades na twee weken tot 158 dagen. Complicaties bestonden uit lokaalanesthetische toxiciteit (duizeligheid, tintelingen in mond of aangezicht) en catheterdislocaties.

Blokkades van perifere zenuwen worden vaak toegepast bij chronische pijn; hierover zijn richtlijnen verschenen [van Zundert 2009]. De werkgroep is van mening dat bij de behandeling van pijn bij kanker dezelfde indicaties en overwegingen kunnen worden gehanteerd als bij niet-oncologische pijn.

## Speciale patiëntengroepen

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de submodule.

## Patiënten met nierfunctiestoornissen

Vastgesteld: 01-11-2021 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

#### Uitgangsvraag

Op welke wijze dient de medicamenteuze behandeling van pijn te worden aangepast bij patiënten met kanker en een verminderde nierfunctie?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

#### Rationale

Er is geen onderzoek gepubliceerd waarin het risico op bijwerkingen van pijnmedicatie A dosering X (in studie gedefinieerde dosering) werd vergeleken met pijnmedicatie A dosering Y (advies dosering voor patiënten met een normale nierfunctie) bij patiënten met pijn bij kanker en een verminderde nierfunctie. Er werd wel literatuur gevonden over de behandeling van pijn (niet specifiek voor pijn bij kanker) bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Adviezen in bestaande richtlijnen zijn voornamelijk gebaseerd op farmacologische eigenschappen, studies over de behandeling van pijn (in het algemeen) en expert opinion. Paracetamol lijkt veilig gegeven te kunnen worden. Behandeling met NSAID's kan leiden tot (verdere en veelal reversibele) achteruitgang van de nierfunctie, zeker bij patiënten met bijkomende risicofactoren. Gebruik bij patiënten met een eGFR < 30 ml/min wordt afgeraden. Bij patiënten met een eGFR van 30 tot 59 ml/min is voorzichtigheid geboden in verband met bijwerkingen. Er dient echter steeds een afweging gemaakt te worden van de risico's van (kortdurend) NSAID versus opioïden gebruik. Wanneer gekozen wordt voor een NSAID gaat de voorkeur uit naar een middel met korte halfwaardetijd (diclofenac, ibuprofen) in de laagste mogelijke effectieve dosering en rekening houdend met de patiënt afhankelijke comorbiditeiten. Binnen de groep van opioïden is morfine het best bestudeerde middel. Resultaten uit zowel farmacokinetische als klinische studies zijn tegenstrijdig. Op basis van klinische ervaring uit reviews en van de werkgroepleden wordt gesteld dat er een verhoogde kans op toxiciteit is bij patiënten met verminderde nierfunctie. Op basis van farmacokinetische eigenschappen kan voorzichtig worden gesteld dat fentanyl en methadon de minste risico's geven op toegenomen toxiciteit bij patiënten met verminderde nierfunctie. Het ontbreekt echter aan robuuste klinische data die deze conclusie ondersteunen. Co-analgetica, zoals antidepressiva (TCA's en SNRI's) en anti-epileptica, worden met name voorgeschreven voor de behandeling van neuropathische pijn bij kanker. Gezien het werkingsmechanisme is het niet nodig om de dosering van TCA's aan te passen bij een verminderde nierfunctie. Duloxetine kan normaal gedoseerd worden, omdat de halfwaardetijd niet verandert bij een slechte nierfunctie. Venlafaxine kan tot een klaring van 30 ml/min normaal gedoseerd worden, bij een eGFR < 30 ml/min dient de dosering met 50% gereduceerd te worden. Aangezien de anti-epileptica (pregabaline en gabapentine) renaal worden geklaard dient de dosering van deze middelen aangepast te worden.

### Medicamenteuze behandeling

#### Analgetica

##### *Paracetamol*

- Geef paracetamol in een dosering van 4 dd 1000 mg als 1e stap als er sprake is van milde-matige pijn bij patiënten met pijn bij kanker en verminderde nierfunctie (zie ook [tabel 2. Adviezen per stadium van chronische nierschade](#)).
- Kies bij langdurig gebruik een dosering van maximaal 3 dd 1000 mg per os of rectaal.
- Aanpassen van de dosering is niet nodig bij een verminderde nierfunctie.

##### *NSAID's*

- Geef aan patiënten met een:
  - eGFR < 30 ml/min geen NSAID's, tenzij er sprake is van dialyse met geen of weinig restdiurese (zie ook [tabel 2](#)).

Adviezen per stadium van chronische nierschade). Overleg bij dialyse en geen of weinig restdiurese met de nefroloog of een normale dosering gegeven kan worden.

- eGFR van 30 tot 59 ml/min alleen na zorgvuldige weging van potentiële risico's NSAID's met een korte halfwaardetijd (bijvoorbeeld diclofenac of ibuprofen) in de laagste mogelijke effectieve dosering
- Monitor de nierfunctie tijdens de behandeling
- Probeer eventuele bijkomende risicofactoren (hypovolemie, nefrotoxische medicatie) zoveel mogelijk te verminderen of te voorkomen.

## Opioiden

### *Fentanyl*

- Geef bij voorkeur fentanyl bij een indicatie voor een sterkwerkende opioïde (zie ook [tabel 2. Adviezen per stadium van chronische nierschade](#)).

### *Hydromorfon, tapentadol, methadon en oxycodon*

- Hydromorfon, tapentadol of methadon zijn alternatieven bij een contra-indicatie voor fentanyl (zie ook [tabel 2. Adviezen per stadium van chronische nierschade](#)).
- Schrijf methadon alleen voor in overleg met ervaren behandelaars.
- Overweeg oxycodon bij een eGFR > 30.

### *Morfine*

- Start bij chronisch gebruik bij voorkeur niet met morfine bij een eGFR < 30 ml/min (zie ook [tabel 2. Adviezen per stadium van chronische nierschade](#)).
- Controleer laagdrempelig de nierfunctie bij patiënten die al morfine gebruiken en die bijwerkingen ontwikkelen.
- Overweeg doseringsaanpassingen of een rotatie naar fentanyl bij een verslechtering van de nierfunctie.
- Doseer op geleide van effecten (dyspnoe en/of pijn) en bijwerkingen bij intermitterend gebruik. Bij een verminderde nierfunctie kan het effect van morfine langer aanhouden.

## Co-analgetica

### Antidepressiva

#### *TCA's*

- Pas de dosering van amitriptyline en nortriptyline niet aan bij patiënten met pijn bij kanker en nierfunctiestoornissen (zie ook [tabel 2. Adviezen per stadium van chronische nierschade](#)).

#### *SNRI's*

- Pas de dosering van duloxetine niet aan bij patiënten met pijn bij kanker en nierfunctiestoornissen (zie ook [tabel 2. Adviezen per stadium van chronische nierschade](#)).
- Reduceer de dosering van venlafaxine met 50% bij patiënten met een eGFR < 30 ml/min en pijn bij kanker.

#### *Anti-epileptica*

- Pas de dosering van gabapentine en pregabaline aan als de nierfunctie is verminderd (zie ook [tabel 2. Adviezen per stadium van chronische nierschade](#)).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Achteruitgang van de nierfunctie komt regelmatig voor bij patiënten met kanker, bijvoorbeeld door verminderde vochtinname of

schade aan de nieren als gevolg van medicatie, hydronefrose, nefrectomie of radiotherapie. In de [Richtlijn Chronische nierschade](#) worden zes stadia van chronische nierschade beschreven, variërend van mild afgenomen nierfunctie (60 tot 89 milliliter (ml)/minuut (min)/1,73m<sup>2</sup>) tot nierfalen (< 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) [NHG/NIV 2018]. In de huidige module wordt onderstaande stadiëring gehanteerd (tabel 1).

Tabel 1 Stadiëring van chronische nierschade op basis van eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) [NHG/NIV 2018]

Stadium	eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
G1/G2 - normaal tot matig afgenomen	≥ 60
G3A - matig afgenomen	45- 59
G3B - matig tot ernstig afgenomen	30-44
G4 - Ernstig afgenomen	15-29
G5 - Nierfalen	< 15

Afkortingen: eGFR: estimated glomerular filtration rate; min: minuut; ml: milliliter

Een verminderde nierfunctie kan gevolgen hebben voor de medicamenteuze behandeling van pijn bij patiënten met kanker, doordat bij blootstelling aan renaal geklaarde middelen geneesmiddelconcentraties kunnen stijgen wat kan leiden tot meer of ernstigere bijwerkingen. Daarnaast kan de medicatie zelf nefrotoxisch zijn. Daarom is het belangrijk om na te gaan op welke wijze de behandeling met analgetica en co-analgetica dient te worden aangepast om schade voor de patiënt te vermijden of verminderen. In deze module is een systematische literatuurzoekactie verricht naar het risico op bijwerkingen bij verschillende doseringen van analgetica en co-analgetica voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker en een verminderde nierfunctie. De overige vragen die ondersteunend zijn aan het beantwoorden van de uitgangsvraag worden beantwoord in de overwegingen.

## Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de bijwerkingen van pijnmedicatie A dosering X (in studie gedefinieerde dosering), vergeleken met pijnmedicatie A in dosering Y (conform dosering patiënt met een normale nierfunctie), bij patiënten met pijn bij kanker en verminderde nierfunctie?

<b>P</b>	patiënten met pijn bij kanker en verminderde nierfunctie;
<b>I</b>	pijnmedicatie A (zie onderstaand) dosering X (in studie gedefinieerde dosering): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgetica:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Paracetamol.</li> <li>◦ Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID's; diclofenac, ibuprofen, naproxen, celecoxib, etoricoxib).</li> <li>◦ Opioïden (morphine, oxycodon, fentanyl, buprenorfine, hydromorfon, methadon, tapentadol, tramadol).</li> </ul> </li> <li>• Co-analgetica:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Antidepressiva (Tricyclische antidepressiva (TCA): amitriptyline, nortriptyline; Niet-selectieve serotonineheropnameremmer (SNRI): duloxetine, venlafaxine).</li> <li>◦ Anti-epileptica (gabapentine, pregabaline).</li> </ul> </li> </ul>
<b>C</b>	pijnmedicatie A (zie zoektermen interventie) dosering Y (advies dosering voor patiënten met een normale nierfunctie);
<b>O</b>	bijwerkingen en verslechtering van nierfunctie.

In deze module is een systematische literatuurzoekactie verricht naar de vraag of doseringsaanpassingen dienen plaats te vinden. De overige vragen die ondersteunend zijn aan het beantwoorden van de uitgangsvraag worden beantwoord in de overwegingen.

## Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte bijwerkingen en verslechtering van de nierfunctie voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten. Er werden geen belangrijke (niet-cruciale) uitkomstmaten geformuleerd. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep hield de GRADE default grenzen (25% voor dichotome uitkomstmaten en 0,5 SD voor continue uitkomstmaten) aan als een klinisch (patiënt) relevant verschil [Schünemann 2013].

## Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID)) en Embase (via Embase.com) is op 2 december 2019 met relevante zoektermen gezocht naar studies (systematisch reviews, randomized controlled trials en observationele studies) over bijwerkingen, in het bijzonder intoxicatie en verslechtering van de nierfunctie, van verschillende typen analgetica en co-analgetica bij patiënten met pijn bij kanker en verminderde nierfunctie (zie zoektermen; PICO). De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 588 treffers op. Studies over de vergelijking van pijnmedicatie A dosering X (in studie gedefinieerde dosering) versus pijnmedicatie A dosering Y (advies dosering voor patiënten met een normale nierfunctie) en het risico op bijwerkingen (onder andere intoxicatie en/of verslechtering van nierfunctie) in patiënten met pijn bij kanker en een verminderde nierfunctie werden geselecteerd (zie zoektermen; PICO). Op basis van titel en abstract werden er geen studies door tenminste twee werkgroepleden voorgeselecteerd. Er werden dus geen studies opgenomen in de samenvatting van literatuur.

## Resultaten

Er werden geen studies opgenomen in de samenvatting van literatuur, omdat er geen studies werden geïncludeerd die voldeden aan de PICO.

## Samenvatting literatuur

### Beschrijving studies

Er werden geen studies beschreven, omdat er geen studies werden geïncludeerd die voldeden aan de selectiecriteria (PICO).

### Resultaten

Er werden geen resultaten beschreven, omdat er geen studies werden geïncludeerd die voldeden aan de selectiecriteria (PICO).

### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de studies werd niet beoordeeld, omdat er geen studies werden geïncludeerd die voldeden aan de selectiecriteria (PICO).

Bijlage patiënten met nierfunctiestoornissen 

[Bijlagen bij module Behandeling van pijn bij patiënten met kanker en een verminderde nierfunctie](#)

## Conclusies

Het risico op bijwerkingen (onder andere intoxicatie en verslechtering nierfunctie) van pijnmedicatie A dosering X (in studie gedefinieerde dosering) versus pijnmedicatie A dosering Y (conform dosering voor patiënten zonder verminderde nierfunctie) is onbekend. Er werden geen studies geïncludeerd die voldeden aan de selectiecriteria. [GRADE: -]

## Overwegingen



Er werden geen studies gevonden die verschillende doseringen van analgetica en co-analgetica vergeleken bij patiënten met pijn bij kanker en verminderde nierfunctie en waarin als uitkomstmaten bijwerkingen en verslechtering van nierfunctie werden gerapporteerd. Om toch advies te kunnen geven ten aanzien van te gebruiken medicamenten en dosering werd per middel (of groep van middelen) getracht de volgende vragen te beantwoorden:

- Is er een (potentieel) risico op bijwerkingen bij gebruik van het middel bij nierfunctieverlies?
- Is het middel potentieel nefrotoxisch?
- Wordt het middel verwijderd door (hemo-)dialyse?

NB Bij patiënten met pijn bij kanker die dialyse ondergaan, moet bij gebruik van pijnstillende medicatie die dialyseerbaar is rekening worden gehouden met toename van pijn aan het eind van de dialyse. Een extra toediening na dialyse dient te worden overwogen.

Om deze informatie te achterhalen werden onder andere de geneesmiddelenbank van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, het Farmacotherapeutisch Kompas, het Informatorium Medicamentorum, de G-standaard en de productinformatie (SmPC) van de individuele geneesmiddelen geraadpleegd. Gebaseerd op farmacokinetische eigenschappen en waar beschikbaar farmacologische en klinische data werden indien mogelijk een advies geformuleerd (zie [aanbevelingen](#)). Tevens werd de richtlijn [palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen](#) geraadpleegd [IKNL 2017]. Houdt altijd aandacht voor de multidimensionale aanpak van pijn, waarbij ook de psychosociale en existentiële onderwerpen meegenomen worden. In deze module gaan we voornamelijk in op de medicamenteuze behandeling van pijn.

## Analgetica

### Paracetamol

Er werd geen literatuur gevonden gericht op paracetamol bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker en een verminderde nierfunctie. Bij gebruik van paracetamol in therapeutische doseringen komt achteruitgang van de nierfunctie door nefrotoxiciteit zelden voor [Evans 2009, Blantz 1996, Barrett 1996, Kanchanasurakit 2020]. Paracetamol wordt in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Slechts 2 tot 5% van de dosis wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. Aanpassen van de dosering is niet nodig bij verminderde nierfunctie [IKNL 2017, inforatorium medicamentorum]. Paracetamol is dialyseerbaar [Brater 1983, Ghannoum 2016].

### NSAID'S

Er werd geen literatuur gevonden gericht op NSAID's bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker en een verminderde nierfunctie. Alle NSAID's kunnen een afname in estimated glomerular filtration rate (eGFR) veroorzaken, juist ook bij patiënten met pre-existent verminderde nierfunctie. Dit risico is vooral aanwezig bij bijkomende risicofactoren zoals verminderd effectief circulerend volume, zout- en waterretentie of gebruik van angiotensine-converterend enzyme (ACE)-remmers [Davison 2019]. Het risico op nierfunctieverlies is niet lager bij cyclo-oxygenase (COX)-2 selectieve remmers [Fallon 2018, Launay-Vacher 2005]. Het risico is hoger bij NSAID's met een halfwaardetijd langer dan 12 uur en bij hogere doseringen [Henry 1997, Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-b). In twee studies werd na toediening van een NSAID met korte halfwaardetijd een achteruitgang in eGFR gezien die herstelde voor toediening van de volgende dosis [Brater 1985, Toto 1986]. NSAID's worden in de lever gemetaboliseerd [Davies 2000]. Zij worden via de nieren uitgescheiden en vrijwel niet verwijderd door dialyse [The Global Emergency Medicine Wiki 2019]. Bij patiënten met een eGFR < 30 ml/min is gebruik van NSAID's gecontra-indiceerd, tenzij sprake is van dialyse bij patiënten zonder restnierfunctie (met geen of weinig restdiurese), waarbij verslechtering van de nierfunctie geaccepteerd wordt [Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-b, Ashley 2019]. Bij patiënten met een eGFR tussen de 30 ml/min en 60 ml/min is terughoudendheid geboden in verband met bijwerkingen (onder andere verhoogd risico op bloedingen, oedeem, hypertensie en cardiovasculaire bijwerkingen) en verslechtering van de nierfunctie [Davison 2019]. Er dient echter steeds een individuele afweging te worden gemaakt van de risico's van kortdurend NSAID versus opioïden gebruik rekening houdend met de situatie en prognose van de patiënt. In de richtlijn palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen wordt chronisch gebruik (> 2 weken) niet aanbevolen [IKNL 2017]. Indien gekozen wordt voor een NSAID dient een middel met korte halfwaardetijd te worden gekozen (bijvoorbeeld diclofenac of ibuprofen) in de laagst mogelijke effectieve dosering. Ibuprofen wordt niet aanbevolen bij patiënten die ook acetylsalicylzuur gebruiken. Ook dienen bijkomende risicofactoren (zoals hypovolemie en andere nefrotoxische medicatie) zoveel mogelijk verminderd te worden en dient de nierfunctie goed gemonitord te worden.

### Opioiden

In 2016 is een systematische review van achttien studies gepubliceerd over het gebruik van opioïden bij patiënten met pijn bij kanker en verminderde nierfunctie [Sande 2017]. Ten gevolge van heterogeniteit was een meta-analyse niet mogelijk en konden ook geen evidence-based aanbevelingen worden opgesteld. In 2011 is een systematische review gepubliceerd over het gebruik van opioïden bij patiënten met matige tot ernstige pijn bij kanker en verminderde nierfunctie [King 2011]. De auteurs beschrijven vijftien studies (acht prospectieve en zeven retrospectieve observationele studies, geen RCT's) en concluderen dat alle studies een belangrijk risico op bias hebben en dat het bewijs van zeer lage kwaliteit is. Net als Sande [2017] stellen zij dat er onvoldoende bewijs is om aanbevelingen op te kunnen baseren en dat aanbevelingen gedaan worden op basis van farmacokinetische data, extrapolatie vanuit studies bij patiënten zonder kanker en vanuit klinische ervaring. Er zijn enkele reviews beschikbaar over het gebruik van opioïden bij niet kankerpatiënten met een verminderde nierfunctie [Davison 2019, Dean 2004, Launay-Vacher 2005]. De adviezen in bestaande richtlijnen zijn veelal gebaseerd op farmacokinetische eigenschappen en expert opinion. Geen van de opioïden wordt als nefrotisch beschouwd.

### Morfine

Morfine wordt in de lever gemetaboliseerd tot morfine-3-glucuronide (M3G) ( $\pm 55\%$ ) en morfine-6-glucuronide (M6G) ( $\pm 10\%$ ). M3G en M6G worden beide renaal uitgescheiden. Sande [2017] beschrijft acht studies met tegenstrijdige resultaten over het verband tussen verminderde nierfunctie, plasmaconcentraties van morfine, M3G en M6G, en het optreden van bijwerkingen [Ashby 1997, Klepstad 2003, Kurita 2015, Riley 2004, Riley 2006, Somogvi 1993, Tiseo 1995, Wood 1998]. In meerdere studies werd een verband gezien tussen de creatinineklaring en de plasmaspiegels van morfine, M3G en M6G. Echter, in andere studies werd dit niet bevestigd. Daarnaast werd in sommige studies geen verband gevonden tussen verminderde nierfunctie en bijwerkingen en tussen plasmaspiegels van morfine, M6G en M3G en het optreden van bijwerkingen. In de andere studies werd wel een verband gezien tussen verminderde nierfunctie en/of hogere plasmaspiegels en bijwerkingen zoals cognitieve dysfunctie en obstipatie. Sande [2017] concludeert dat meer onderzoek nodig is om de plaats van morfine bij een verminderde nierfunctie te verduidelijken, maar dat op basis van de huidige data terughoudend geboden lijkt. King [2011] beschrijft zeven van de acht door Sande [2017] geïncludeerde studies [Ashby 1997, Klepstad 2003, Riley 2004, Riley 2006, Somogvi 1993, Tiseo 1995, Wood 1998]. King [2011] concludeert echter dat er een verhoogd risico op bijwerkingen lijkt te zijn bij gebruik van morfine bij patiënten met een verminderde nierfunctie en dat verschillende metabolieten van morfine actief lijken te zijn, dat M6G problemen kan veroorzaken en dat M6G accumuleert bij patiënten met verminderde nierfunctie. In de reviews van Dean [2004] en Davison [2019] wordt het gebruik van morfine afgeraden. Ook in de richtlijn [palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen](#) (eGFR < 15 ml/min) wordt chronisch gebruik van morfine afgeraden [IKNL 2017]. Het Farmacotherapeutisch Kompas stelt dat lager gedoseerd moet worden bij een ernstig gestoorde nierfunctie [Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-c], de G-standaard stelt dat aanpassen van de initiële dosering niet nodig is bij een eGFR > 10 ml/min. Morfine en de glucuroniden worden verwijderd tijdens hemodialyse [Davies 1994, The Global Emergency Medicine Wiki 2019].

Bovenstaande in overweging nemende adviseert de werkgroep om bij chronisch gebruik:

- morfine bij voorkeur niet te starten bij een eGFR < 30 ml/min;
- morfine niet te starten bij een eGFR < 15 ml/min;
- bij patiënten die al morfine gebruiken en die bijwerkingen ontwikkelen laagdrempelig de nierfunctie te controleren;
- bij deze groep doseringsaanpassingen te overwegen bij een verslechtering van de nierfunctie;
- bij deze groep een rotatie naar fentanyl te overwegen bij optreden van bijwerkingen.

Met betrekking tot intermitterend gebruik adviseert de werkgroep zoals gebruikelijk te doseren op geleide van effecten (op dyspneu en/of pijn) en bijwerkingen. Bij een verminderde nierfunctie kan het effect van morfine langer aanhouden.

Oxycodon Oxycodon wordt in de lever gemetaboliseerd tot noroxycodon, oxymorfon en noroxymorfon. Minder dan tien procent wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. Bij een verminderde nierfunctie neemt de blootstelling toe (area under the curve (AUC) en de cMax) [Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-d, Kirvela 1996]. Oxymorfon is een actieve metaboliet en van noroxycodon wordt aangenomen dat het onder normale omstandigheden geen klinisch relevante effecten heeft bij mensen. De precieze effecten van de metabolieten op zowel pijn als bijwerkingen zijn echter onzeker [King 2011]. Het is onduidelijk of oxycodon dialyseerbaar is [The Global Emergency Medicine Wiki 2019]. Sande [2017] beschrijft twee studies over oxycodon. Een studie rapporteert geen significant verband tussen creatinineklaring en oxycodon en de metabolieten, maar de andere studie rapporteert dat patiënten met hogere plasmaspiegels van oxycodon vaker ernstige vermoeidheid hadden [Kurita 2015, Narabayashi 2008]. Op basis van deze inconclusieve data wordt voorzichtigheid aanbevolen [Sande 2017]. King [2011] noemt drie case reports waarin toxiciteit, hogere plasmaspiegels en meer sedatie worden beschreven bij gebruik van oxycodon door patiënten met een verminderde nierfunctie [Kaiko 1996, Fitzgerald 1991, Foral 2007]. Dean [2004] stelt dat er onvoldoende data zijn om een advies

op te baseren, maar dat voorzichtigheid en intensieve monitoring gewenst zijn. Davison [2019] noemt oxycodon niet bij de middelen die met minimale veranderingen in de kinetiek als meest veilig worden beschouwd. De richtlijn [palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen](#) beschrijft dat de beperkte literatuur die beschikbaar is niet eenduidig is en noemt oxycodon als alternatief na fentanyl [IKNL 2017]. Het Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-d] stelt dat bij licht tot matig gestoorde nierfunctie met een vijftig procent lagere dosis dan normaal gestart dient te worden, de G-standaard stelt dat bij een eGFR > 10 ml/min aanpassen van de dosis of het doseerinterval van oxycodon niet nodig is.

Bovenstaande in overweging nemende adviseert de werkgroep:

- om oxycodon met geregleerde afgifte bij voorkeur niet te geven bij een eGFR < 30 ml/min;
- om bij patiënten met een eGFR  $\geq$  30 en < 60 ml/min zorgvuldig te titreren met adequate monitoring van bijwerkingen.

**Fentanyl** Fentanyl wordt in de lever gemetaboliseerd tot norfentanyl, een inactieve metaboliet. Ongeveer tien procent wordt onveranderd uitgescheiden met de urine [Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-e]. Fentanyl wordt niet in belangrijke mate door dialyse verwijderd. [The Global Emergency Medicine Wiki 2019, Davison 2019]. Sande [2017] beschrijft twee studies met fentanyl [Kurita 2015, Mazzocato 2006]. Een retrospectieve studie beschrijft 53 patiënten waarvan 33 met pijn bij kanker en een eGFR < 60 ml/min die werden behandeld met subcutane toediening van fentanyl. Bij 45 patiënten werd volledige of complete pijncontrole bereikt en bij 26 patiënten was er sprake van neurotoxiciteit [Mazzocato 2006]. In een andere retrospectieve studie werd geen verband gezien tussen plasmaspiegels van fentanyl of norfentanyl en bijwerkingen [Kurita 2015]. Beide studies zijn van lage kwaliteit. De auteurs stellen dat farmacokinetische data en klinische ervaring erop duiden dat fentanyl een alternatief kan zijn bij patiënten met pijn bij kanker en verminderde nierfunctie. King [2011] refereert aan drie case-reports, waarin succesvol gebruik van fentanyl bij patiënten met verminderde nierfunctie wordt beschreven [Mercadante 1997, Mazzocato 2006, Ferro 2004]. Dean [2004] stelt dat op basis van beperkte beschikbare data gesteld kan worden dat fentanyl gebruikt kan worden bij patiënten met verminderde nierfunctie, maar dat goede monitoring van belang blijft. Davison [2019] noemt fentanyl als relatief veilige optie op basis van farmacokinetische eigenschappen. Het Farmacotherapeutisch Kompas stelt dat voorzichtigheid geboden is bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie (Farmacotherapeutisch Kompas [z.d.-e]. Op basis van farmacokinetische data lijkt het gebruik van fentanyl veilig te zijn, er zijn echter geen goede klinische data beschikbaar. De richtlijn [palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen](#) benoemt fentanyl als middel van 1<sup>e</sup> keuze [IKNL 2017]. De werkgroep adviseert om fentanyl – ondanks het gebrek aan goede studies - te beschouwen als opioïde van 1e keuze bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Het spreekt voor zich dat goede monitoring ook bij deze patiënten noodzakelijk is.

### Buprenorfine

Er is onvoldoende bewijs over de effectiviteit van buprenorfine ten opzichte van de overige opioïden bij patiënten met kanker (zie ook module [Sterkwerkende opioïden bij nociceptieve pijn](#)). Daarom wordt buprenorfine bij patiënten met pijn bij kanker en nierfunctiestoornissen ook niet aangeraden. Buprenorfine wordt deels door de lever gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en UGT1A1/1A3 tot N-dealkylbuprenorfine (NorB) en buprenorfine 3-O-glucuronide (B3G). Er zijn geen studies gedaan naar het gebruik van buprenorfine bij patiënten met een verminderde nierfunctie met een eGFR > 10 ml/min. Bij patiënten met een eGFR < 10 ml/min werd een toename van plasmaconcentraties van de metabolieten NorB (mediaan: vier keer verhoogd) en B3G (mediaan: vijftien keer verhoogd) gevonden. Klaring en dosis-gecorrigeerde plasmaconcentraties van buprenorfine waren overeenkomstig bij patiënten met een ‘normale’ nierfunctie (eGFR 53 tot 140 ml/min, n=12) en verminderde nierfunctie (n=8 (waarvan twee dialysepatiënten), eGFR < 10 ml/min) en continue infusie van analgesie gedurende 2 tot 565 uur. Ook was er geen indicatie van nefrotoxiciteit [Hand 1990]. In een andere studie werd geen significant verschil gezien in de farmacokinetische parameters bij negen dialysepatiënten en zes mensen met een normale nierfunctie na eenmalige toediening van 0,3 mg buprenorfine intraveneus [Summerfield 1986]. Bij patiënten met nierfalen (eGFR < 15 ml/min) wordt geadviseerd de startdosering te reduceren met 25%, ditzelfde geldt voor patiënten die gehemodialyseerd worden [Ashley 2019]. Dialyse heeft geen effect op de plasmaspiegel [Filitz 2006].

### Hydromorfon

Hydromorfon wordt in de lever geconjugeerd tot voornamelijk hydromorfon-3-glucuronide. Beiden worden door de nieren uitgescheiden. Een verminderde nierfunctie kan dan ook lijden tot een hogere blootstelling [Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-f, Dean 2004]. Bij hogere doseringen is neurotoxiciteit beschreven (myoclonieën, allodynie, insulsten) ten gevolge van hydromorfon-3-glucuronide [Golf 2004, Thwaites 2004]. Sande [2017] beschrijft twee retrospectieve studies waarin uitkomsten van behandeling met hydromorfon bij patiënten met pijn bij kanker en een verminderde nierfunctie werden beschreven [Lee 2001, Paramanandam 2011]. In een studie werden patiënten met bijwerkingen van morfine geroteerd naar oraal hydromorfon waarna, ook bij patiënten met een verminderde nierfunctie, bij > 80% afname van bijwerkingen optrad [Lee 2001]. De andere studie rapporteert

neurologische bijwerkingen bij patiënten met een eGFR < 60 ml/min die met parenteraal hydromorfon behandeld werden [Paramanandam 2011]. De uitkomsten werden echter niet vergeleken met een controlegroep. De auteurs stellen dat in deze populatie de dosering verlaagd dient te worden en dat patiënten zorgvuldig gemonitord moeten worden. King (2011867) beschrijft dat bij verminderde nierfunctie accumulatie van hydromorfon-3-glucuronide optreedt en dat deze metaboliet actief is bevonden in ratten. Zij refereren aan twee case reports waarin toxiciteit van hydromorfon bij verminderde nierfunctie wordt gerapporteerd als ook aan meerdere beschrijvingen van veilig gebruik [Babul 1995, Fainsinger 1993, Lee 2001, Ferro 2004, Clemens 2009]. Naast Lee [2001] beschrijft de retrospectieve studie van Clemens [2009] bij kankerpatiënten met nierfunctieverlies een betere pijnstilling en minder bijwerkingen na een switch van morfine naar hydromorfon bij 140 patiënten [Clemens 2009]. Dean [2004] stelt dat voorzichtigheid geboden is omdat hydromorfon-3-glucuronide neuro-excitatoir kan zijn, maar ook dat hydromorfon gebruikt is bij patiënten met verminderde nierfunctie zonder het optreden van bijwerkingen. Davison [2019] schaaft hydromorfon onder aanbevolen opioïden bij patiënten met verminderde nierfunctie op basis van farmacologische eigenschappen. Launay-Vacher [2005] stelt dat hydromorfon mogelijk veiliger is dan morfine bij patiënten met verminderde nierfunctie door het ontbreken van de 6-glucuronide metaboliet. Er zijn echter geen data die deze hypothese staven. Het is niet onderzocht of hydromorfon verwijderd wordt door dialyse [The Global Emergency Medicine Wiki 2019, Launay-Vacher 2005]. Hydromorfon-3-glucuronide accumuleert tussen dialyse behandeling, maar lijkt effectief verwijderd te worden door dialyse [Davison 2019]. De richtlijn [palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen](#) beschrijft dat de beperkte literatuur die beschikbaar is niet eenduidig is, maar noemt hydromorfon als alternatief na fentanyl [IKNL 2017]. De werkgroep is van mening dat hydromorfon een veilig alternatief kan zijn na fentanyl bij patiënten met verminderde nierfunctie. Er kan op basis van beschikbare data geen doseringsadvies gegeven worden. Het advies van de werkgroep is dan ook om zorgvuldig te titreren met intensieve monitoring van bijwerkingen.

### Methadon

Methadon wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. De metabolieten zijn inactief of hebben geen klinisch relevante effecten. Uitscheiding vindt plaats via de urine en feces in onveranderde vorm of als metabolieten. Methadon wordt nauwelijks verwijderd door hemodialyse [Davison 2019, The Global Emergency Medicine Wiki 2019]. Sande [2017] includeert geen studies met methadon in het review. Zij stellen wel - in lijn met de richtlijnen Pijn bij Kanker en 'management of cancer pain' van de European Society for Medical Oncology (ESMO) - dat methadon gezien de lange en onvoorspelbare halfwaardetijd alleen door ervaren behandelaars gebruikt moet worden [Fallon 2018, NVA 2019]. Ook benoemen zij dat een verminderde nierfunctie de complexiteit van de behandeling vergroot en dat voorzichtigheid geboden is. King [2011] beschrijft dat er op basis van farmacokinetische eigenschappen geen klinisch relevante effecten te verwachten zijn bij patiënten met verminderde nierfunctie. Dean [2004] beschrijft een studie waarin werd gerapporteerd dat bij een hemodialysepatiënt, een peritoneaal dialyse patiënt en een patiënt met chronische nierziekte vrijwel uitsluitend excretie via feces werd gezien zonder tekenen van stapeling van methadon of metabolieten en stellen dat gebruik van methadon bij nierziekten veilig is [Kreek 1980]. Davison [2019] schaaft methadon onder de aanbevolen opioïden bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Launay-Vacher [2005] beschrijft dezelfde studie als Dean [2004] en stelt dat er op theoretische gronden geen reden is om de dosering van methadon aan te passen. Het Farmacotherapeutisch Kompas [z.d.-g] adviseert het doseringsinterval te verlengen tot minimaal 8 uur bij eGFR 10 tot 50 ml/min en tot minimaal 12 uur bij eGFR < 10ml/min. De richtlijn [palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen](#) geeft aan dat methadon alleen moet worden voorgeschreven door of in overleg met iemand met ervaring met dit middel [IKNL 2017]. De werkgroep is van mening dat methadon een alternatief kan zijn voor fentanyl, mits voorgeschreven door een behandelaar met ervaring met methadon.

### Tapentadol

Tapentadol wordt voor ongeveer 97% gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Het wordt voor ongeveer 99% uitgescheiden met de urine, waarvan ongeveer 3% onveranderd. Uit de registratiestudie van tapentadol bleek dat bij personen met normaal tot ernstig gestoorde nierfunctie de AUC en C<sub>max</sub> van tapentadol vergelijkbaar waren [Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-h]. De AUC van de inactieve metaboliet tapentadol-O-glucuronide nam toe bij lichte, matige respectievelijk ernstige nierfunctiestoornis met factor 1,5, 2,5 respectievelijk 5,5. In Sande [2017], King [2011], Dean [2004], Davison [2019] en Launay-Vacher [2005] werd tapentadol niet beschreven. Het is onduidelijk of tapentadol gedialyseerd wordt. Daarom wordt geadviseerd om tapentadol bij patiënten die worden gedialyseerd of ernstig nierfalen hebben voorzichtig te doseren. De werkgroep is van mening dat tapentadol een alternatief kan zijn als fentanyl niet gegeven kan worden.

### Tramadol

In de module [Zwakwerkende opioïden](#) wordt het gebruik van de zwakwerkende opioïden codeïne en tramadol niet aanbevolen. Daarom wordt in deze module geen advies gegeven over tramadol.

## Co-analgetica

Met co-analgetica worden de geneesmiddelen bedoeld die met name voor neuropathische pijn of gemengde nociceptieve en neuropathische pijn bij kanker worden voorgeschreven. Voor een aantal middelen die voor deze indicatie in aanmerking komen dienen dosisaanpassingen te worden gemaakt als er sprake is van een verminderde nierfunctie. Nefrotoxiciteit wordt beschreven bij een aantal van deze geneesmiddelen al is dit zeer zeldzaam.

## Antidepressiva

Voor neuropathische pijn worden ook antidepressiva voorgeschreven. De antidepressiva die voor deze indicatie in aanmerking komen zijn TCA's (amitriptyline en nortriptyline) en SNRI's (duloxetine en venlafaxine).

### Tricyclische antidepressiva

#### Amitriptyline

Amitriptyline wordt voornamelijk in de vorm van metabolieten met de urine uitgescheiden. Ongeveer 2% wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd is gemiddeld 25 uur (16 tot 40 uur). Er behoeft geen aanpassing plaats te vinden bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Amitriptyline wordt niet gedialyseerd en kan daarom ook bij dialyse patiënten normaal gedoseerd worden. Wel wordt geadviseerd om de behandeling langzaam op te titreren bij patiënten met nierfalen in verband met bijwerkingen zoals duizeligheid en orthostatistische hypotensie. Amitriptyline is niet nefrotoxisch [Ashley 2019, Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-i]. De werkgroep is van mening dat amitriptyline veilig kan worden gegeven ongeacht de nierfunctie.

#### Nortriptyline

Nortriptyline wordt voornamelijk in de vorm van metabolieten met de urine uitgescheiden. Ongeveer 2% wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd is gemiddeld 26 uur (16 tot 38 uur) en is verlengd bij ouderen. Nierfalen heeft geen invloed op de kinetische parameters van nortriptyline, waardoor aanpassing van de dosering bij een verminderde nierfunctie niet nodig is. Nortriptyline is niet nefrotoxisch [Ashley 2019, Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-j]. De werkgroep is van mening dat nortriptyline veilig kan worden gegeven ongeacht de nierfunctie.

### SNRI's

#### Duloxetine

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is een dosisaanpassing bij toepassing van duloxetine niet nodig. De farmacologisch inactieve metabolieten 4-hydroxyduloxetine en 5-hydroxy 6-methoxy duloxetine sulfaat worden slechter geklaard dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Omdat de halfwaardetijd van duloxetine niet verandert bij een verminderde nierfunctie hoeft de dosering hierbij niet te worden aangepast [Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-k, Ashley 2019].

#### Venlafaxine

Venlafaxine kan bij patiënten met een klaring tot 30 ml/min normaal gedoseerd worden. Bij een eGFR < 30 ml/min dient de dosering met 50% gereduceerd te worden [Ashley 2019, Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-l].

## Anti-epileptica

Pregabalin en gabapentin zijn anti-epileptica die ook veel worden ingezet voor de indicatie neuropathische pijn. Gezien het feit dat zij renaal geklaard worden is het noodzakelijk hiermee rekening te houden als het gewenst is om deze middelen voor te schrijven bij patiënten met pijn bij kanker en een verminderde nierfunctie.

#### Pregabalin

Pregabalin wordt voor > 95% renaal geklaard. Bij verminderde nierfunctie nemen halfwaardetijd en AUC van pregabalin toe [Randinitis 2003, Bockbrader 2010]. Hierdoor is het risico op bijwerkingen verhoogd. Daarom wordt geadviseerd de dosis aan te passen op basis van de nierfunctie (zie [tabel 2. Adviezen per stadium van chronische nierschade](#)). Pregabalin wordt ook effectief verwijderd uit het plasma door hemodialyse (na een 4-uur durende hemodialyse worden pregabalin concentraties tot ongeveer 50% gereduceerd). Nierfalen is een bijwerking die zelden voorkomt bij gebruik van pregabalin [Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-m]. De richtlijn [palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen](#) noemt pregabalin en gabapentin als middelen van 1<sup>e</sup> keuze en noemt voor pregabalin een adviesdosering van 25 tot 75 mg/dag (met een supplementaire dosis na dialyse) en een startdosering van 25 mg [IKNL 2017]. De werkgroep adviseert te doseren zoals weergegeven in [tabel 2. Adviezen per stadium van chronische nierschade](#).

### Gabapentine

Meer dan 90% van gabapentine wordt renaal geklaard. Blum [1994] voerden een farmacokinetische studie uit bij 60 patiënten, waarvan 30 patiënten een eGFR < 30ml/min hadden. De halfwaardetijd en AUC van gabapentine namen toe en plasmaklaring en renale klaring van het middel af. Hierdoor is het risico op de bijwerkingen neurologische toxiciteit, ototoxiciteit en coma aanzienlijk verhoogd bij patiënten met een slechte nierfunctie [Bookwalter 2005, Miller 2009, Randinitis 2003, Dogukan 2006, Zand 2010]. Acute nierinsufficiëntie is ook gemeld als bijwerking van gabapentine, dit is echter een zeldzame bijwerking [Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-n]. Voor patiënten die hemodialyse ondergaan, die niet of weinig urineren en die nog nooit gabapentine hebben gebruikt, wordt een lage startdosis aanbevolen. Vervolgens kan er vier uur na dialyse opnieuw een lage dosis worden ingenomen. Aanbevolen wordt naast de onderhoudsdosis steeds na vier uur dialyse een lage dosis extra toe te dienen [Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-l]. De richtlijn [palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen](#) noemt pregabaline en gabapentine als middelen van 1e keuze en noemt voor gabapentine een adviesdosering van 300 mg/dag (met een supplementaire dosis 200 tot 300 mg na dialyse) en een startdosering van 300 mg a.n. om de dag [IKNL 2017]. De werkgroep adviseert om bij een eGFR van 30 tot 60 ml/min 50% van de normale dosering te geven en bij een klaring < 30 ml/min 25%. Voor doseringsadviezen verwijst de werkgroep naar [tabel 2. Adviezen per stadium van chronische nierschade](#).

## Patiënten met leverfunctiestoornissen

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Hoe moet de medicamenteuze behandeling van pijn worden aangepast bij leverfunctiestoornissen bij patiënten met kanker?

Methode: consensus-based

### Aanbevelingen

Bij pijn bij patiënten met een verminderde leverfunctie (Child-Pugh score A-C)

- Pas de dosering van paracetamol niet aan (niet meer dan 3 g/24 uur).
- Schrijf bij voorkeur geen NSAID's voor.
- T.a.v. opioïden:
  - Gebruik opioïden voorzichtig en monitor bijwerkingen zorgvuldig
  - Start altijd met de laagste dosering en hoog langzaam op op geleide van het effect en de bijwerkingen. Schrijf bij voorkeur fentanyl voor met morfine als alternatief (mits creatinineklaring >50 ml/min). Het gebruik van tapentadol wordt niet aangeraden.

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Leverfunctiestoornissen komen regelmatig voor bij patiënten met kanker. Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen cholestatische leverfunctiestoornissen (waarbij met name direct bilirubine, gamma-GT en alkalisch fosfatase verhoogd zijn) en parenchymateuze leverfunctiestoornissen waarbij met name de transaminases en soms ook direct en indirect bilirubine verhoogd kunnen zijn.

Bij cholestase kan verminderde uitscheiding van geglycuronideerde metabolieten van analgetica via de gal in de darm optreden en kan cumulatie optreden. In de praktijk geeft dit zelden problemen.

Wanneer de functie van de lever te kort gaat schieten en toenemend leverfalen ontstaat (bijv. door massale levermetastasen of door eindstadium levercirrose), lopen direct en indirect bilirubine en ammoniak op, kunnen de transaminases dalen en gaat de synthesefunctie van de lever tekort schieten, met o.a. als gevolg afname van het serumalbumine en daling van de stollingsfactoren met verlenging van de stollingstijden. In deze situatie kan cumulatie optreden van (metabolieten van) analgetica, die door de lever worden geïnactiveerd, met name door het cytochroom P450 enzymstelsel (vooral CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A3 en CYP3A4). Een verminderde doorbloeding van de lever kan hierbij eveneens een rol spelen. In deze situatie kunnen bepaalde analgetica gecontra-indiceerd zijn of kunnen lagere doseringen en/of toegenomen dosisintervallen aangewezen zijn.

Leverfalen kan gepaard gaan met een verlaagd serumalbumine en/of ascites. Dit kan van invloed zijn op het verdelingsvolume en leiden tot verhoogde of juist verlaagde concentraties van analgetica. Het effect hiervan is niet goed te voorspellen.

NB Bij leveraandoeningen kan als gevolg van de verminderde leverfunctie ook een afname van de nierfunctie optreden (het zgn. hepatorenaal syndroom). Dit kan consequenties hebben voor middelen (of werkzame metabolieten) die via de nier worden uitgescheiden. Dit blijft hier verder buiten beschouwing.

### Literatuur

Versillende reviews schenken aandacht aan de gevolgen van een verminderde leverfunctie op het metabolisme van analgetica [Bosilkovska 2012, Imani 2014, Rhee 2007, Soleimanpour 2016]. De reviews hebben betrekking op patiënten met een verminderde leverfunctie [Bosilkovska 2012, Rhee 2007], primaire leverziekten [Soleimanpour 2016] of levercirrose [Imani 2014]. In onderstaande tekst wordt dit onderscheid niet gemaakt en gesproken over een verminderde leverfunctie (ongeacht de onderliggende ziekte). De studies hebben met name betrekking op de farmacokinetische veranderingen en veel minder op de

klinische gevolgen daarvan.

## Paracetamol

Een verminderde leverfunctie leidt tot een toename van de halfwaardetijd van paracetamol met 50-100% (vooral bij een Child-Pugh Klasse C, zie tabel 1 bij overwegingen), een toename van de AUC en een afgenomen klaring van ongebonden paracetamol [Bosilkovska 2012, Imani 2014, Rhee 2007]. Twee dubbelblinde gerandomiseerde studies bij patiënten met een verminderde leverfunctie lieten geen bijwerkingen zien gedurende kortdurende behandeling met paracetamol 4 g/dag in vergelijking met placebo [besproken in Bosilkovska 2012 en Imani 2014].

## NSAID's

Patiënten met een verminderde leverfunctie zijn verhoogd gevoelig voor nefrotoxische effecten van NSAID's, vooral in aanwezigheid van ascites. De combinatie van het effect van NSAID's op de trombocytenuitstrooming en het tekort aan stollingsfactoren en/of de aanwezigheid van oesofagusvarices bij ernstige leveraandoeningen verhoogt de kans op bloedingen. De hepatotoxiciteit van NSAID's is een andere reden om zeer terughoudend te zijn met het gebruik van NSAID's bij een verminderde leverfunctie [Bosilkovska 2012, Imani 2014].

De invloed van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van NSAID's hangt af van het soort NSAID. Een verminderde leverfunctie heeft weinig effect op de farmacokinetiek van ibuprofen en diclofenac; bij naproxen en celecoxib is de klaring duidelijk afgenomen [Bosilkovski 2012, Rhee 2007].

## Opioiden

Bij transdermale toediening van fentanyl bij een verminderde leverfunctie zijn de C<sub>max</sub> en de AUC verhoogd, maar is de halfwaardetijd onveranderd [Bosilkovski 2012]. Mogelijk is er bij een afgenomen leverfunctie sprake van veranderingen in de permeabiliteit van de huid en absorptie van fentanyl uit de pleister [Soleimanpur 2016]. Over de relevantie hiervan zijn echter geen harde data beschikbaar.

Bij toediening van morfine of hydromorfon bij een verminderde leverfunctie zijn de biologische beschikbaarheid (als gevolg van een verminderd first-pass effect) en de halfwaardetijd toegenomen en de klaring afgenomen [Bosilkovski 2012, Imani 2014, Rhee 2007].

Bij toediening van oxycodon en methadon bij een verminderde leverfunctie zijn de C<sub>max</sub> en de AUC sterk toegenomen [Bosilkovska 2012, Rhee 2007, Soleimanpour 2016].

## Conclusies

### Paracetamol

- Een verminderde leverfunctie leidt tot een toename van de halfwaardetijd, een toename van de AUC en een afgenomen klaring van paracetamol. Bij kortdurend gebruik (max. twee weken leidt dit niet tot bijwerkingen). [Bosilkovska 2012, Imani 2014]

### NSAID's

- Er is een verhoogd risico op nefrotoxiciteit en bloedingen als gevolg van NSAID's bij patiënten met een verminderde leverfunctie. [Bosilkovska 2012, Imani 2014, Rhee 2007].
- Een verminderde leverfunctie heeft weinig effect op de farmacokinetiek van ibuprofen en diclofenac; bij naproxen en celecoxib is de klaring duidelijk afgenomen. [Bosilkovska 2012, Rhee 2007]

### Opioiden

- Bij transdermale toediening van fentanyl bij een verminderde leverfunctie zijn de C<sub>max</sub> en de AUC verhoogd, maar is de halfwaardetijd onveranderd.



[Bosilkovska 2012]

- Bij toediening van morfine of hydromorfon bij een verminderde leverfunctie zijn de biologische beschikbaarheid (als gevolg van een verminderd first-pass effect) en de halfwaardetijd toegenomen en de klaring afgenomen.

[Bosilkovska 2012, Imani 2014, Rhee 2007]

- Bij toediening van oxycodon en methadon bij een verminderde leverfunctie zijn de Cmax en de AUC sterk toegenomen.

[Bosilkovska 2012, Soleimanpour 2016]

## Overwegingen

In verschillende artikelen worden aanbevelingen gegeven t.a.v. het voorschrijven van analgetica bij patiënten met een verminderde leverfunctie [Bosilkovska 2012, Hanna 2011, Imani 2014, Oliverio 2012, Rhee 2007, Soleimanpour 2016, Weersink 2018]. De meeste aanbevelingen zijn gebaseerd op farmacokinetische data en niet op onderzoek naar bijwerkingen bij patiënten met een verminderde leverfunctie. De auteurs benadrukken dat er weinig harde data zijn om de aanbevelingen te onderbouwen.

Toch is er een redelijke mate van overeenkomst in de gegeven aanbevelingen voor het gebruik van de volgende analgetica bij een verminderde leverfunctie:

- T.a.v. paracetamol wordt aangegeven dat het in principe veilig kan worden gegeven [Bosilkovska 2012, Imani 2014, Rhee 2007, Weersink 2018]. Twee reviews adviseren een dagdosis van niet hoger dan 2-3 g/dag [Bosilkovska 2012, Imani 2014].
- T.a.v. NSAID's wordt grote terughoudendheid geadviseerd [Bosilkovska 2012, Imani 2014, Rhee 2007] of wordt het gebruik expliciet afgeraden [Weersink 2018].
- T.a.v. opioïden: Alle reviews geven aan dat op basis van empirische evidentie fentanyl waarschijnlijk veilig kan worden gegeven [Bosilkovska 2012, Hanna 2011, Imani 2014, Oliverio 2012, Rhee 2007, Soleimanpour 2016, Weersink 2018]. Voor morfine en hydromorfon wordt aangeraden om te starten met een lage dosis en te overwegen om het dosisinterval te vergroten. Over oxycodon, methadon en tapentadol worden wisselende adviezen gegeven.

In tabel 2 staan de aanbevelingen, gedaan door Weersink [2018, zie ook <http://geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/>]. Deze aanbevelingen zijn gedaan voor patiënten met levercirrose, maar het lijkt aannemelijk dat ze ook van toepassing zijn voor patiënten met een gestoorde leverfunctie door andere oorzaken (bijv. leverfalen door uitgebreide levermetastasering). Hiervoor wordt gebruik gemaakt van de Child-Pugh classificatie (zie tabel 1). Hiervoor zijn zowel klinische gegevens (af-/aanwezigheid van ascites en hepatische encefalopathie) en laboratoriumgegevens (serumbilirubine, serumalbumine en INR) noodzakelijk.

NB Hoewel in de richtlijn het gebruik van codeïne en tramadol wordt afgeraden, worden deze middelen in de praktijk toch voorgeschreven en gebruikt. Om die reden zijn de middelen toch in de tabel opgenomen.

Tabel 1 - Child-Pugh indeling

Factor	1 punt	2 punten	3 punten
Bilirubine (µmol/l)	< 34	34 - 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 - 35	< 28
INR	< 1,7	1,71 - 2,3	> 2,30
Ascites	geen	weinig	ernstig
Hepatische encefalopathie	geen	graad I - II	graad III - IV
<b>Punten</b>	<b>Klasse</b>		
5 - 6	A		
7 - 9	B		
10 - 15	C		

Tabel 2. Analgetica bij levercirrose.

Voor alle opioïden geldt het advies te starten met de laagste begindosering en goed te monitoren. De dosering moet langzaam, liefst in kleinere stappen dan normaal, op geleide van effect en bijwerkingen opgebouwd worden. De bijwerkingen van de opioïden zijn veelal vergelijkbaar met patiënten met een normale leverfunctie. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie kunnen opioïden een hepatische encefalopathie uitlokken of verergeren. Gelet op de hierboven besproken literatuur en aanbevelingen bovenstaande is er een lichte voorkeur voor fentanyl, met morfine als alternatief. Over oxycodon worden wisselende adviezen gegeven.

## Oudere patiënten

Vastgesteld: 01-11-2021 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Op welke wijze dient de medicamenteuze behandeling van pijn te worden aangepast bij oudere patiënten (> 65 jaar) met kanker?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

#### Algemeen

- Vraag ouderen (> 65 jaar) actief naar pijn in de anamnese.
- Overleg met een klinisch geriater, internist ouderengeneeskunde (in het ziekenhuis) of specialist ouderengeneeskunde (in de eerste lijn) bij multimorbiditeit of cognitieve stoornissen om de patiënt in kaart te brengen.
- Betrek bij een complex pijnprobleem een pijnteam of palliatief team.
- Pas de dosering aan bij ouderen met een verminderde nierfunctie, omdat een verminderde nierfunctie leidt tot een toename van halfwaardetijden van renaal geklaarde geneesmiddelen en metabolieten.

#### Behandeling

##### Niet-medicamenteuze behandeling

- Maak gebruik van niet-medicamenteuze behandelingen zoals massage, manuele lymfedrainage, ontspanningsoefeningen al dan niet met geleide verbeelding, warmte-, koude- en hydrotherapie (zie ook module Niet-medicamenteuze behandelingen).
- Verwijs zo nodig naar psycholoog, geestelijk verzorger of maatschappelijk werker.

##### Medicamenteuze behandeling

- Start bij ouderen met een lage dosering. Titreer de dosering zorgvuldig tot het gewenste effect is bereikt.
- Hanteer het principe van start low en go slow, behalve bij paracetamol.
- Evalueer herhaaldelijk de bijwerkingen en effecten van analgetica, zodat de dosering indien nodig kan worden aangepast.
- Wees alert op onderbehandeling van pijn bij langzame ophoging
- Geef een combinatie van meerdere laag-gedoseerde analgetica met additief of synergistisch effect.

#### Analgetica

##### *Paracetamol*

- Paracetamol is de eerste keuze voor de medicamenteuze behandeling van pijn bij ouderen met kanker (zie ook [tabel 1. Startdosis advies paracetamol bij oudere patiënten](#)).
- Houd bij:
  - kortdurend gebruik (< 4 weken) een maximale dagdosering aan van 4 dd 1000 mg
  - langdurig gebruik (≥ 4 weken) een maximale dagdosering aan van 3 dd 1000 mg
- Verlaag de dosering naar 3 tot 4 dd 500 mg als er sprake is van een leeftijd van 65 jaar of ouder in combinatie met andere risicofactor, zoals:
  - leverziekten;
  - alcoholisme;
  - gebruik van CYP2E1-inducerende middelen;
  - slechte voedingstoestand of een gewicht minder dan 50 kilogram.

### NSAID's

- Wees terughoudend met het voorschrijven van NSAID's voor de behandeling van pijn bij ouderen met kanker (zie ook [tabel 2. Startdosis advies NSAID's bij oudere patiënten](#)).
- Kies bij een verhoogd risico op:
  - gastro-intestinale bijwerkingen voor diclofenac of eventueel celecoxib;
  - trombo-embolische aandoeningen (bijvoorbeeld een hartinfarct of CVA in de voorgeschiedenis) voor naproxen.
- Schrijf:
  - geen ibuprofen voor aan ouderen die acetylsalicylzuur gebruiken;
  - altijd een protonpompremmer voor bij een niet COX-2 selectieve NSAID;
  - een zo laag mogelijke effectieve dosering voor en geef deze zo kort mogelijk.
- Controleer, voorafgaand en een week na starten, de nierfunctie van de patiënt en monitor actief op bijwerkingen.

### Opioiden

- Het gebruik van zwakwerkende opioiden wordt niet aanbevolen (zie ook module [zwakwerkende opioiden](#)).
- Geef sterkwerkende opioiden bij onvoldoende effect van paracetamol en/of NSAID's.
- Schrijf bij voorkeur oxycodon, morfine, fentanyl of hydromorfon voor (zie ook [tabel 3. Startdosis advies NSAID's bij oudere patiënten](#)).
- Start bij voorkeur met een lage dosering opioiden en monitor zorgvuldig op bijwerkingen.
- Begeleid de patiënt zorgvuldig en houd rekening met co-morbiditeit en een verhoogd risico op bijwerkingen.
- Schrijf altijd een laxans voor bij gebruik van opioiden.
- De combinatie van een SSRI/SNRI kan leiden tot het serotoninesyndroom (met name bij oxycodon, fentanyl, tapentadol en methadon).

### Co-analgetica

#### Antidepressiva

- Overweeg het gebruik van een antidepressivum voor de behandeling van neuropathische pijn bij ouderen met kanker (zie ook [tabel 4. Startdosis advies co-analgetica bij oudere patiënten](#)).
- Als er wordt gekozen voor een tricyclisch antidepressivum:
  - schrijf bij voorkeur nortriptyline voor in een zo laag mogelijke dosering;
  - overweeg ECG-controles vooraf en tijdens de behandeling met een tricyclisch antidepressivum vanwege het risico op cardiale bijwerkingen;
  - informeer de patiënt over het mogelijk optreden van orthostatische hypotensie.
- Als er wordt gekozen voor duloxetine:
  - start in een dosering van 30 mg en hoog dit zo nodig op naar 60 mg per dag na 2 weken;
  - hoog niet op bij leverfunctiestoornissen en alcoholabusus.
- Als er wordt gekozen voor venlafaxine:
  - start in een dosering van 37,5 mg en hoog dit zo nodig op naar 75 tot 225 mg per dag na 2 weken.

#### Anti-epileptica

- Overweeg het gebruik van een anti-epilepticum voor de behandeling van neuropathische pijn bij ouderen met kanker.
- Kies bij het gebruik van een anti-epilepticum voor gabapentine of pregabaline in een lage dosering en hoog langzaam op (zie ook [tabel 4 Startdosis advies co-analgetica bij oudere patiënten](#)):
  - gabapentine: start bij oudere patiënten met 2 tot 3 dd 100 mg. Verhoog dit elke week met 300 mg per dag tot een onderhoudsdosering van 2 dd 300 tot 600 mg
  - pregabaline: start bij oudere patiënten met 1 dd 75 mg. Verhoog dit elke week met 75 mg per dag tot een onderhoudsdosering van 2 dd 75 tot 150 mg

#### Corticosteroiden

- Overweeg het gebruik van corticosteroiden voor de behandeling van pijn bij ouderen met kanker (zie ook [tabel 4 Startdosis advies co-analgetica bij oudere patiënten](#)).
- Kies bij het gebruik van corticosteroiden:

- een lagere dosis;
- een lagere toedieningsfrequentie;
- een korte behandelduur en toediening in de ochtend.
- Monitor zorgvuldig op het optreden van bijwerkingen.

#### Cannabinoïden

- Het gebruik van cannabinoïden voor de behandeling van pijn bij ouderen met kanker wordt niet aanbevolen (zie ook [tabel 4 Startdosis advies co-analgetica bij oudere patiënten](#)).
- Vraag naar het gebruik van cannabinoïden zonder recept bij ouderen met pijn bij kanker.

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Een aanzienlijk deel van de patiënten met pijn bij kanker is ouder dan 65 jaar. Bij deze groep patiënten is vaker sprake van multimorbiditeit. Door zowel fysiologische als pathofysiologische veranderingen kunnen de farmacokinetische en farmacodynamische effecten van analgetica en co-analgetica veranderen. Daarom is het belangrijk om te weten of de behandeling met analgetica (paracetamol, Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID's), opioïden) en co-analgetica (antidepressiva (tricyclische antidepressiva (TCA), Selective Serotonin and Noradrenalin Reuptake Inhibitor (SNRI)), anti-epileptica, corticosteroïden, cannabinoïden) in deze kwetsbare groep dient te worden aangepast. In deze module is een systematische literatuurzoekactie verricht naar de vraag of doseringsaanpassingen dienen plaats te vinden. De overige vragen die ondersteunend zijn aan het beantwoorden van de uitgangsvraag worden beantwoord in de overwegingen.

### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de bijwerkingen van pijnmedicatie A dosering X, vergeleken met pijnmedicatie A dosering Y (conform dosering voor de jongere patiënt), bij oudere (> 65 jaar) patiënten met pijn bij kanker?

<b>P</b>	pijn bij oudere patiënten (> 65 jaar) met kanker;
<b>I</b>	<p>pijnmedicatie A (zie onderstaand) dosering X (in studie gedefinieerde dosering):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgetica: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Paracetamol.</li> <li>◦ NSAID's (diclofenac, ibuprofen, naproxen, celecoxib, etoricoxib).</li> <li>◦ Opioiden (morfine, oxycodon, fentanyl, buprenorfine, hydromorfon, methadon, tapentadol, tramadol).</li> </ul> </li> <li>• Co-analgetica: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Antidepressiva (TCA: amitriptyline, nortriptyline; SNRI: duloxetine, venlafaxine).</li> <li>◦ Anti-epileptica (gabapentine, pregabalin).</li> <li>◦ Corticosteroïden (dexamethason, prednisolon, prednison).</li> <li>◦ Cannabinoïden.</li> </ul> </li> </ul>
<b>C</b>	pijnmedicatie A (zie zoektermen interventie) dosering Y (conform dosering jongere patiënt);
<b>O</b>	bijwerkingen (onder andere intoxicatie).

Voor deze module is een systematische literatuurzoekactie verricht naar het risico op bijwerkingen bij het aanpassen van de dosering van analgetica en co-analgetica voor de behandeling van pijn bij oudere patiënten met kanker. Overige vragen die een antwoord geven op de uitgangsvraag worden beantwoord in de overwegingen.

### Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte bijwerkingen voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten. Er werden geen belangrijke (niet-cruciale) uitkomstmaten geformuleerd. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. De werkgroep hield de GRADE default grenzen (25% voor dichotome uitkomstmaten en 0,5 SD voor continue uitkomstmaten) aan als een klinisch (patiënt) relevant verschil [Schünemann 2013].

## Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID)) en Embase (via Embase.com) is op 2 december 2019 met relevante zoektermen gezocht naar studies (systematische reviews, randomized controlled trials en observationele studies) over bijwerkingen, in het bijzonder intoxicatie, van verschillende typen analgetica en co-analgetica bij oudere patiënten met pijn bij kanker. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 1136 treffers op. Studies over de vergelijking van pijnmedicatie A-dosering X versus pijnmedicatie A-dosering Y en het risico op bijwerkingen (onder andere intoxicatie) in oudere patiënten met pijn bij kanker werden geselecteerd (zie zoektermen; PICO). Op basis van titel en abstract werden negen studies door tenminste twee werkgroepleden voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens alle negen studies geëxcludeerd (zie de exclusietabel in Bijlagen) en 0 studies definitief geselecteerd. Er werden dus geen studies opgenomen in de samenvatting van literatuur.

## Resultaten

Er werden geen studies opgenomen in de samenvatting van literatuur, omdat er geen studies werden gevonden die voldeden aan de PICO.

## Samenvatting literatuur

### Beschrijving studies

Er werden geen studies beschreven, omdat er geen studies werden geïncludeerd die voldeden aan de selectiecriteria (PICO).

### Resultaten

Er werden geen resultaten beschreven, omdat er geen studies werden geïncludeerd die voldeden aan de selectiecriteria (PICO).

### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de studies werd niet beoordeeld, omdat er geen studies werden geïncludeerd die voldeden aan de selectiecriteria (PICO).

Bijlage Oudere patiënten 

[Bijlagen bij module Behandeling van pijn bij oudere patiënten met kanker](#)

## Conclusies

Het risico op bijwerkingen bij het gebruik van pijnmedicatie A dosering X (in studie gedefinieerde dosering) versus pijnmedicatie A dosering Y (conform dosering jongere patiënt) voor de behandeling van pijn bij oudere patiënten (> 65 jaar) met kanker is onbekend. Er werden geen studies geïncludeerd die voldeden aan de selectiecriteria. [GRADE: - ]

## Overwegingen

Oudere patiënten (> 65 jaar) met kanker vormen een zeer heterogene groep, die varieert van zeer vitale ouderen zonder enige comorbiditeit tot de meest kwetsbare ouderen met complexe multimorbiditeit.

## Herkenning en evaluatie van pijn bij oudere patiënten met kanker

Onderrapportage en onderbehandeling van pijn bij ouderen komt frequent voor. Het is daarom belangrijk om actief naar pijn te vragen in de anamnese. Daarnaast kan gebruik worden gemaakt van pijnschalen zoals de Numerieke Rating Schaal, de Visuele Analoge Schaal of Verbale Rating Schaal (zie ook module [Pijnmeting](#)). Bij oudere patiënten met cognitieve of communicatieve beperkingen is pijn op deze manier niet altijd betrouwbaar te meten. In dergelijke situaties kan gebruik gemaakt worden van observatieschalen voor pijngedrag. Voor nadere informatie zie richtlijn '[Herkenning en behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen Deel 1](#)' [Verenso 2016].

## Behandeling van pijn

### Niet-medicamenteuze behandeling

Aanbevolen wordt om juist bij ouderen de behandeling met analgetica te combineren met niet-medicamenteuze behandelingen zoals massage, manuele lymfedrainage, ontspanningsoefeningen al dan niet met geleide verbeelding, warmte, koude en hydrotherapie (zie ook module [Niet-medicamenteuze behandelingen](#)) [Abdulla 2013, Verenso 2016]. Naast deze niet-medicamenteuze behandelingen kan verwijzing naar een psycholoog, geestelijk verzorger of een maatschappelijk werker ook een meerwaarde hebben.

### Medicamenteuze behandeling

Bij het starten van medicamenteuze behandeling van pijn dienen de potentiële voor- en nadelen zorgvuldig afgewogen te worden, waarbij multimorbiditeit, polyfarmacie en cognitieve problemen extra aandacht behoeven. Door farmacokinetische en farmacodynamische veranderingen bij ouderen, zoals toename van het vetweefsel, verlaging van het plasma albumine, vermindering van lever- (zie ook module [leverfunctiestoornissen](#)) en nierfunctie (zie ook module [nierfunctiestoornissen](#)) en veranderde gevoeligheid van receptoren kunnen pijnstillers een hogere plasmaconcentratie bereiken, maar mogelijk ook een andere receptorrespons hebben. Daarnaast dient in deze doelgroep rekening gehouden te worden met de kans op geneesmiddel-geneesmiddelinteracties en geneesmiddel-ziekte-interacties. Hierdoor blijft het moeilijk voorspelbaar wat de optimale dosis zal zijn [Verenso 2016, Abdulla 2013, Bootsma 2019]. Bij multimorbiditeit of cognitieve stoornissen kan overleg met of consultatie door een klinisch geriater, internist ouderengeneeskunde (in het ziekenhuis) of specialist ouderengeneeskunde (in de eerste lijn) meerwaarde hebben. Daarnaast kan altijd een beroep gedaan worden op de expertise van een pijnteam of palliatief team.

In de praktijk dient bij de meeste ouderen met een lage dosis te worden gestart, gevolgd door zorgvuldig overwogen opwaartse titratie totdat het gewenste effect bereikt is (start low, go slow). Bij acute pijn is het niet altijd wenselijk om langzaam op te hogen. Ondanks het risico op bijwerkingen is er dan soms een snelle opwaartse titratie nodig voor voldoende effect. Daarnaast is er een risico op onderbehandeling van chronische pijn bij een langzame ophoging. Door herhaaldelijk de bijwerkingen en effecten te evalueren kan de dosering zo nodig worden aangepast. Soms geven combinaties van meerdere laag-gedoseerde analgetica met additief of synergistisch effect minder bijwerkingen dan één hoog-gedoseerd analgeticum. Maak daarnaast gebruik van niet-medicamenteuze interventies (zie ook module [Niet-medicamenteuze behandelingen](#)). Het doel van de behandeling is een zodanige pijnvermindering te bereiken dat de oudere patiënt met kanker in staat is tot activiteiten en een acceptabele kwaliteit van leven ervaart [Abdulla 2013, Verenso 2016].

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden werd in de overwegingen per middel/groep getracht antwoord te geven op de volgende vragen:

1. Is het middel veilig bij ouderen?
2. Dient er een dosisaanpassing plaats te vinden bij specifieke aandoeningen?

Op grond van de literatuursearch konden de bovenstaande vragen niet beantwoord worden. Daarom zijn er andere bronnen geraadpleegd, namelijk de Geneesmiddelenbank van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Rapporten van het Expertisecentrum PHarmacotherapie bij OudeRen (EPHOR), de Kennisbank van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering de Pharmacie (KNMP) en het Farmacotherapeutisch Kompas. Indien beschikbaar werden er ook klinische studies gebruikt die een antwoord geven op de uitgangsvraag, maar niet voldoen aan de PICO. Gebaseerd op deze informatie werd indien mogelijk een doseringsadvies geformuleerd (zie [aanbevelingen](#)).

### Analgetica

### Paracetamol

Er werd geen literatuur gevonden, specifiek gericht op het gebruik van paracetamol bij oudere patiënten met pijn bij kanker. Paracetamol wordt over het algemeen beschouwd als veilig en effectief bij de oudere patiënt met pijn. Een dosisaanpassing is niet nodig. Bijwerkingen treden zelden op [NHG 2018, Verenso 2016, Abdulla 2013, Malec 2015]. Een Cochrane review uit 2017 concludeerde op basis van drie studies bij volwassenen met pijn bij kanker (gemiddelde leeftijd deelnemers 56 tot 72 jaar) dat er geen hoogwaardig bewijs is voor of tegen de effectiviteit van paracetamol in deze doelgroep [Wiffen 2017c]. De werkgroep neemt aan dat dit ook geldt voor oudere patiënten met pijn bij kanker.

Paracetamol wordt gemetaboliseerd in de lever door conjugatie met glucuronzuur en zwavelzuur. Een klein deel wordt gemetaboliseerd via Cytochroom P450 (CYP450) iso-enzymen (voornamelijk via cytochroom P450 2E1 (CYP2E1) tot de hepatotoxische metaboliet N-acetyl-p-benzoquinon-imine (NAPQI), die normaal gesproken wordt geïnactiveerd door conjugatie met glutathion. De voorraad glutathion kan echter uitputten, waardoor leverbeschadiging kan ontstaan. De kans hierop neemt toe bij gebruik van meer dan 4 gram paracetamol per dag, alcoholisme, gebruik van CYP2E1-inducerende middelen (onder andere carbamazepine, rifampicine), ondervoeding of een gewicht van minder dan 50 kilogram (kg) [Bootsma 2019, McLachlan 2011, Derry 2018, Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-a]. Studies naar veranderde farmacokinetiek van paracetamol bij ouderen laten tegenstrijdige resultaten zien, mogelijk verklaard door de grote heterogeniteit onder ouderen. Wel tonen enkele kleine studies aan dat bij kwetsbare ouderen het verdelingsvolume en de klaring van paracetamol afneemt. Er is onvoldoende onderzocht in hoeverre deze veranderingen in farmacokinetiek leiden tot toegenomen hepatotoxiciteit, en in hoeverre maximale doseringen bij ouderen zouden moeten worden aangepast [Caparrotta 2018, Mian 2018]. Het Farmacotherapeutisch Kompas doet geen specifieke aanbevelingen voor het gebruik van paracetamol bij ouderen, maar geeft wel aan dat er bij ouderen een verhoogde kans is op een intoxicatie, ook bij gebruik van voor andere doelgroepen normale doseringen [Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-a]. Richtlijnen voor volwassenen adviseren een maximale dosering van 4000 milligram (mg)/24 uur per dag bij gebruik korter dan vier weken, en bij chronisch gebruik een maximale dosering van 2500 tot 3000 mg/24 uur. De werkgroep neemt aan dat dit ook geldt voor de behandeling van pijn bij oudere patiënten met kanker en adviseert 3000 mg bij chronisch gebruik vanwege de praktische invulling.

Het hebben van een hoge leeftijd geeft een verhoogd risico op een verminderde leverfunctie. Indien er daarnaast sprake is van andere risicofactoren, zoals leverziekten, alcoholisme, gebruik van CYP2E1-inducerende middelen, slechte voedingstoestand of een gewicht < 50 kg wordt een maximale dosering paracetamol aangehouden van 1500 tot 2000 mg/24 uur [Chan 2017, Verenso 2016].

### NSAID's

Er werd geen literatuur gevonden, specifiek gericht op het gebruik van NSAID's bij oudere patiënten met pijn bij kanker. De richtlijn Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker adviseert een proefbehandeling met NSAID's bij onvoldoende effect van paracetamol of opioïden (zie ook module NSAID's). Daarbij moeten de risico's zorgvuldig worden afgewogen tegen de baten. De werkgroep neemt aan dat dit ook geldt voor oudere patiënten met pijn bij kanker. Gebruik van NSAID's gaat bij ouderen gepaard met een hoog risico op ernstige bijwerkingen. NSAID's zijn frequent verantwoordelijk voor medicatie-gerelateerde ziekenhuisopnames onder ouderen [Abdulla 2013, Oscanoa 2017]. De bijwerkingen van NSAID's zijn goed te verklaren op grond van hun werkingsmechanisme. NSAID's remmen het iso-enzym cyclo-oxygenase-2 (COX-2), waardoor de productie van prostaglandines en prostacyclines verlaagd wordt. Daarmee nemen pijn en ontstekingsreacties af. Wanneer de doorbloeding van de nier afneemt, zoals bij hypotensie of hartfalen, is toename van de renale prostaglandinesynthese nodig voor voldoende perfusie. Doordat dit compensatiemechanisme verstoord wordt door NSAID's kan dit leiden tot nefrotoxiciteit, met als gevolg acute nierfunctiestoornissen (zie ook module [nierfunctiestoornissen](#)). Dit wordt versterkt door gelijktijdig gebruik van diuretica, angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmers of angiotensine (AT)-II-antagonisten. Verder kan afname van de renale prostaglandinesynthese, mogelijk in combinatie met een direct effect van NSAID's op het serum aldosteron, leiden tot hypertensie. Daarnaast blokkeren NSAID's in verschillende mate het iso-enzym cyclo-oxygenase-1 (COX-1) dat een rol speelt bij maagwandbescherming en trombocytenaggregatie. Ouderen hebben al een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen, en dit risico neemt verder toe bij het gebruik van NSAID's. Daarnaast geeft het gebruik van NSAID's bij ouderen een extra verhoogd risico op gastro-intestinale perforatie, obstructie, ulcera en dyspepsie [Bootsma 2019, Wongrakpanich 2018, Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-b]. Doordat door remming van COX-2 ook de productie van prostacyclines geremd wordt, die tromboxaan antagoniseren, hebben NSAID's ook een protrombotisch effect, met als gevolg een verhoogde kans op een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident (CVA). Dit effect kan worden verminderd als een NSAID tegelijkertijd voldoende COX-1 remt en daardoor de trombocytenaggregatie remt. Naproxen is het enige NSAID die dit bereikt [Vollaard 2014].

Zowel het Farmacotherapeutisch Kompas als nationale richtlijnen adviseren op grond van het bijwerkingenprofiel, waarvoor ouderen nog eens extra gevoelig zijn, grote terughoudendheid met systemische toepassing van NSAID's bij ouderen [NVA 2019, NHG 2018, Verenso 2016]. Als NSAID's gegeven worden dient gekozen te worden voor een zo laag mogelijke dosering en een



kortdurende behandeling. Bij de keuze voor een specifiek NSAID moet rekening gehouden worden met het bijwerkingenprofiel en het risicoprofiel van de patiënt. Celecoxib en diclofenac geven het laagste risico op gastro-intestinale complicaties, maar zijn gecontra-indiceerd bij een myocardinfarct of CVA in de voorgeschiedenis. Naproxen geeft de laagste kans op cardiovasculaire bijwerkingen, maar geeft relatief veel gastro-intestinale complicaties. Ibuprofen wordt afgeraden in combinatie met acetylsalicylzuur, omdat ibuprofen de irreversibele trombocytenuitremmende werking van acetylsalicylzuur remt [Farmacotherapeutisch Kompas, z.d.-b, EPHOR 2014]. Bij een niet COX-2 selectieve NSAID moet aan oudere patiënten altijd een protonpompremmer worden voorgeschreven. Voeg dit ook toe bij het gebruik van celecoxib bij patiënten > 75 jaar met een hoog gastro-intestinaal risico [Chan 2017]. Controleer altijd vooraf en een week na starten de nierfunctie van de patiënt [Abdulla 2013, Verenso 2016, Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-b, EPHOR 2014].

### Opioiden

Er werden geen relevante studies gevonden specifiek gericht op het gebruik van opioiden bij de oudere patiënt met pijn bij kanker.

#### *Zwakwerkende opioiden*

In de module [Zwakwerkende opioiden](#) wordt het gebruik van zwakwerkende opioiden (codeïne of tramadol) niet aanbevolen.

In 2012 is een evidence-based studie gepubliceerd over sterkwerkende opioiden voor chronische pijn bij de kwetsbare oudere [van Ojik 2012]. Op basis van 23 criteria (onder andere effectiviteit, veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek, ervaring en tevredenheid) kon ook voor de oudere patiënt worden geconcludeerd dat er geen verschil bestaat in effectiviteit tussen morfine, oxycodon, fentanyl, hydromorfon, buprenorfine en tapentadol. In de herziene versie van de richtlijn Pijn bij de kwetsbare ouderen van Verenso [2016] worden morfine, oxycodon en fentanyl als voorkeur genoemd op grond van de farmacokinetische eigenschappen [Verenso 2016]. In het EPHOR rapport ‘Opioiden’ wordt bij kwetsbare oudere patiënten de voorkeur gegeven aan buprenorfine, fentanyl, hydromorfon, morfine en oxycodon [EPHOR 2013a]. Voor opioiden en ouderen geldt “start low, go slow”. Dit betekent dat gestart wordt met lagere doses en met frequente beoordelingen en aanpassingen om adequate verlichting te bereiken.

Kwetsbare ouderen met multimorbiditeit hebben door polyfarmacie en geneesmiddelen interacties een verhoogd risico op alle bijwerkingen van opioiden [Smith 2010b]. Met name misselijkheid en braken, obstipatie, sufheid, hallucinaties, duizeligheid, urineretentie, ademhalingsdepressie en hypotensie zijn bij de kwetsbare oudere patiënt van belang [EPHOR 2013a]. Obstipatie moet voorkomen worden door standaard een laxans voor te schrijven. Bij de oudere patiënt met cardiale risicofactoren zoals hartfalen kunnen opioiden de klinische situatie verslechteren [Cattermole 2009, Peacock 2008].

Verwardheid en hallucinaties komen vaak voor als bijwerking van opioiden bij ouderen. Het probleem is dat deze klachten ook veroorzaakt kunnen worden door ongecontroleerde pijn. Mogelijk kan rotatie naar een ander opioïd dan helpen (zie ook module [Sterkwerkende opioiden bij nociceptieve pijn](#)). Bij de oudere patiënt met een voorgeschiedenis van vallen is extra voorzichtigheid met opiaten geboden [Woolcott 2009]. Het serotoninesyndroom kan bij alle opioiden in combinatie met een selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI)/ niet-selectieve serotonineheropnameremmer (SNRI) optreden, maar het risico is bij oxycodon, fentanyl en methadon hoger dan bij morfine en hydromorfon [Baldo 2020].

#### *Morfine*

Morfine is effectief in de behandeling van pijn bij kanker. Bij opioïd-naïeve oudere patiënten wordt gestart met tweemaal daags 10 mg slow-release preparaten in combinatie met doorbraakpijnmedicatie (zie ook module [Doorbraakpijn](#)). Na 24 uur wordt het effect beoordeeld en kan de dagdosis zodanig worden verhoogd met 50%. Morfine wordt niet aanbevolen bij een estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 30 milliliter (ml)/ minuut (min) (zie ook module [nierfunctiestoornissen](#)). Bij leverfunctiestoornissen neemt de halfwaardetijd toe en dient de dagdosis te worden verlaagd (zie ook module [leverfunctiestoornissen](#)).

#### *Oxycodon*

Oxycodon is qua effectiviteit en bijwerkingen overeenkomstig met morfine [Reid 2007]. Gestart wordt met tweemaal daags 5 mg slow-release preparaten. Oxycodon wordt omgezet in meerdere actieve metabolieten die bij de kwetsbare ouderen kunnen accumuleren, maar als klinisch niet relevant wordt beschouwd. Bij lever- of nierfunctiestoornissen wordt geadviseerd de dagdosis 50% te verlagen (zie ook modules [nierfunctie-](#) en [leverfunctiestoornissen](#)). Bij een eGFR < 30 ml/min wordt oxycodon niet aanbevolen.

#### *Fentanyl transdermaal*

Transdermale fentanyl is even effectief in de behandeling van pijn bij kanker als morfine [Clark 2004]. Bij de oudere patiënt kan worden gestart met een fentanylpleister van 12 millicentigram(mcg)/uur. Het bijwerkingsprofiel is gelijk aan morfine behalve dat transdermaal fentanyl minder obstipatie en mogelijk minder sedatie geeft [Tassinari 2008]. Laxantia dienen echter nog

steedspreventief te worden voorgeschreven. Fentanyl wordt gemetaboliseerd in de lever tot inactieve metabolieten. Bij de oudere patiënt met nierfunctiestoornissen of leverfunctiestoornissen is de keuze voor fentanyl veilig (zie ook modules [nierfunctie-](#) en [leverfunctiestoornissen](#)). Het voordeel van een fentanylpleister bij de oudere patiënt is het gebruikersgemak en de veiligheid. Nadelen zijn dat de dosis niet snel te corrigeren valt door de trage absorptie en dat de pleister kan loslaten bij hevige transpiratie. Cachexie komt bij de oudere patiënt veelvuldig voor. Studies naar aanpassing van de fentanyl doses bij cachectische patiënten gaven conflicterende resultaten. In de studie van Suno [2015] hadden ernstige cachectische patiënten met een laag albumine, hoog C-reactief proteïne (CRP) en een verminderde nierfunctie significant hogere plasmaconcentraties van fentanyl [Suno 2015]. In een prospectieve cohortstudie naar de invloed van Body Mass Index (BMI) op de fentanyl plasmaconcentratie werd door Kuip [2018] geen effect gevonden [Kuip 2018]. Echter, in een eerdere studie van Heiskanen [2009], waarbij alleen de huidplooi dikte minder was dan bij “normale” patiënten, bleek de absorptie en de plasmaconcentratie verlaagd [Heiskanen 2009]. Op grond van deze studies kan dus geen definitieve conclusie worden getrokken. De werkgroep adviseert om de fentanyl dosis bij cachectische patiënten niet aan te passen.

#### *Hydromorfon*

Hydromorfon is even effectief als morfine en heeft dezelfde bijwerkingen [Quigley 2002]. De startdosis van het slow-release preparaat is tweemaal daags 4 mg. Bij ouderen accumuleren de metabolieten enigszins, maar dit bleek niet klinisch relevant [Durnin 2001]. In hogere doseringen kan de metaboliet hydromorfon-3-glucuronide neurotoxiciteit geven in de vorm van myoclonieën, hyperalgesie en epilepsie [Thwaites 2004, Golf 2004]. Hydromorfon is mogelijk veiliger dan morfine bij [patiënten met een verminderde nierfunctie](#). De standaard aanbevolen startdosis hoeft bij ouderen niet te worden verlaagd.

#### *Buprenorfine transdermaal*

Op basis van één vergelijkende studie met morfine kon niet geconcludeerd worden dat buprenorfine even effectief was als morfine [Pace 2007]. Het bijwerkingsprofiel komt overeen met morfine [Tassinari 2008]. Wel wordt frequenter huidirritatie gemeld (> 10%) [Farmacotherapeutisch kompas z.d.-o]. Daarnaast valt de dosis niet snel te corrigeren door de trage absorptie en kan de pleister loslaten bij hevig transpireren. Slechts 30% van buprenorfine wordt gemetaboliseerd, het overige gedeelte wordt direct via de galwegen uitgescheiden. De concentratie metabolieten is laag. Ook voor ouderen geldt dat ernstige nier- of leverfunctiestoornissen niet leiden tot accumulatie en dat een dosisverlaging niet noodzakelijk is. Echter, transdermale buprenorfine wordt bij pijn bij kanker in de module “Pijn bij Kanker” [2015] vanwege onvoldoende bewijs niet aanbevolen.

#### *Tapentadol*

Tapentadol heeft het unieke werkingsprofiel van een opioïde en een noradrenaline heropnameremmer gecombineerd in een molecuul. Ook blijkt tapentadol even effectief te zijn als morfine en oxycodon in de behandeling van pijn bij kanker [Imanaka 2013, Imanaka 2014, Kress 2014]. De start dosis is tweemaal daags 50 mg (slow-release). Ook voor ouderen geldt dat tapentadol in vergelijking met oxycodon minder gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken en obstipatie) geeft [Hartrick 2011]. De combinatie met een SSRI/SNRI geeft kans op een serotoninesyndroom en dient vermeden te worden.

#### *Methadon*

Methadon is even effectief als morfine [Nicholson 2017]. Vanwege de remming van serotonine en noradrenaline heropname en antagonisme op de N-methyl-D-asparaginezuur (NMDA)-receptor is methadon mogelijk ook werkzaam bij neuropathische pijn. De meerwaarde is echter niet bewezen. Wel is aangetoond dat opioïdrotatie van hoge dosis opioïden naar methadon effectief is [Mercadante 2008]. Daarentegen is methadon bij ouderen lastig te titreren vanwege een hoge interindividuele variabiliteit in de halfwaardetijd. Daarnaast kan methadon in hoge doses een QT-verlenging geven en heeft het ten opzichte van de andere opioïden een verhoogde kans op geneesmiddelen interacties. Om deze redenen is methadon bij de oudere patiënt zeker geen eerste keuze, maar kan het bij onvoldoende effect van andere opioïden worden voorgeschreven door een behandelaar die ervaring heeft met methadon.

#### *Doorbraakpijn*

Er is geen literatuur gevonden specifiek gericht op de behandeling van doorbraakpijn bij de oudere patiënt met kanker. In de module doorbraakpijn (zie ook module [Doorbraakpijn](#)) wordt geadviseerd om bij de behandeling van doorbraakpijn de Rapid Onset Opioïden (ROO's) te starten in de laagste doseringen en de immediate release (IR) opioïden te houden op 1/6e van de dagdosering, dit geldt ook voor de oudere patiënt met pijn bij kanker.

### **Co-analgetica**

Er werd geen literatuur gevonden specifiek gericht op het gebruik van co-analgetica bij de oudere patiënt met pijn bij kanker.

## Antidepressiva

### *Tricyclische antidepressiva*

TCA's, zoals amitriptyline en nortriptyline, dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt vanwege het verhoogde risico op cardiovasculaire en anticholinerge bijwerkingen (bijvoorbeeld tachycardie, palpitations, cardiale geleidingsveranderingen, droge mond, urineretentie, obstipatie). Ouderen zijn daarbij ook gevoeliger voor centrale anticholinerge bijwerkingen, zoals cognitieve beperkingen en delier [Cope 2019, Malec 2019]. Bovendien veroorzaakt de H1-antihistaminerge werking sedatie, terwijl blokkade van de alfa1-adrenerge receptor orthostatische hypotensie en duizeligheid geeft met een verhoogd valrisico [Kennisbank KNMP z.d., Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-p, EPHOR 2013b]. Nortriptyline werkt minder sterk op de genoemde receptoren dan amitriptyline met minder bijwerkingen, maar heeft wel een vergelijkbaar pijnstillend effect [Bootsma 2019]. Daarom heeft, als een TCA wordt voorgeschreven, nortriptyline bij ouderen de voorkeur. Geadviseerd wordt om te starten met een zo laag mogelijke dosering, bijvoorbeeld 10 mg voor de nacht. Vanwege het risico op cardiale bijwerkingen wordt een elektrocardiogram (ECG) controle aanbevolen bij ouderen met een cardiale voorgeschiedenis, voor aanvang en tijdens de behandeling met een TCA. Er moet worden gewaarschuwd voor het optreden van orthostatische hypotensie [EPHOR 2013b].

## Serotonine Noradrenaline Reuptake Inhibitor (SNRI)

### *Duloxetine*

Duloxetine, een remmer van de heropname van serotonine en noradrenaline, geeft minder bijwerkingen en wordt beter verdragen door ouderen dan TCA's [Cope 2019, Malec 2019]. Duloxetine wordt gewoonlijk gestart met een dosis van 30 mg en desgewenst verhoogd tot 60 mg na twee weken. Vanwege het risico op bijwerkingen wordt een dosering van 120 mg ontraden. De meest voorkomende bijwerkingen zijn een droge mond, misselijkheid, slaperigheid en hoofdpijn. Bij ouderen zijn de risico's op hyponatriëmie en vallen verhoogd. Duloxetine moet worden vermeden bij oudere patiënten met leverfunctiestoornissen en patiënten met overmatig alcoholgebruik vanwege meldingen van verhoogde leverenzymwaarden, hepatitis en leverfalen [EPHOR 2019, Kennisbank KNMP z.d., Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-k].

### *Venlafaxine*

Venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine remmen sterk de heropname van serotonine en in mindere mate die van noradrenaline. De startdosering is eenmaal daags 37,5 mg, zo nodig te verhogen tot 75 tot 225 mg per dag. In lagere doseringen van 75 tot 150 mg remt het vooral de heropname van serotonine en kan worden beschouwd als een SSRI. Venlafaxine is onder andere werkzaam gebleken bij oxalipatine-geïnduceerde pijn bij kanker in een dosering van 50 mg één uur voorafgaand aan toediening van oxalipatine en vervolgens eenmaal daags 37.5 mg op dag 2 tot 11 [Durand 2012].

## Anti-epileptica

Er is beperkt bewijs dat gabapentine en pregabaline in combinatie met opioïden effectief zijn in de behandeling van kanker gerelateerde neuropathische pijn [Caraceni 2004, Raptis 2014]. In de module over adjuvante analgetica worden gabapentine en pregabaline aangeraden als monotherapie bij zuiver neuropathische pijn en in combinatie met opioïden bij gecombineerde neuropathische en nociceptieve pijn (module [Adjuvante analgetica](#)). Gabapentinoïden vertonen weinig interacties met andere geneesmiddelen. Ze worden via de nieren uitgescheiden en dosisverlaging is noodzakelijk bij [nierinsufficiëntie](#). Net als bij de opioïden moet de dosering van zowel gabapentine als pregabaline laag beginnen en langzaam worden verhoogd (start low, go slow) [Kato 2015, Cope 2019, Malec 2019]. Verenso [2016] beveelt voor geriatrische patiënten een pregabaline dosering aan van aanvankelijk 75 mg per dag voor de nacht, elke week te verhogen met 75 mg per dag tot een onderhoudsdosering van tweemaal daags 75 tot 150 mg tot maximaal tweemaal daags 300 mg [Verenso 2016]. De meest voorkomende bijwerkingen van pregabaline bij ouderen zijn ataxie, duizeligheid, slaperigheid, perifeer oedeem en gewichtstoename. De gabapentine dosering is aanvankelijk 100 mg 's avonds of driemaal daags 100 tot 300 mg, daarna zo mogelijk elke week te verhogen met driemaal daags 100 mg. De onderhoudsdosering is driemaal daags 300 tot 600 mg en de maximale dosering 1800 tot 3600 mg per dag. Bij ouderen vanaf 65 jaar zijn slaperigheid, perifeer oedeem, ataxie en asthenie iets vaker gemeld dan bij jongere patiënten [Kennisbank KNMP z.d., Verenso 2016].

## Corticosteroiden

Corticosteroiden, waaronder dexamethason in een dosering van 4 tot 8 mg, kunnen toegepast worden als adjuvans bij onder andere botpijn, darmobstructie, viscerale pijn, ontstekingspijn en hoofdpijn bij hersentumoren [Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-q, Cope 2019]. Corticosteroiden kunnen een kortdurend voordeel opleveren, maar de evidence is zwak [Haywood 2015]. Het risico op bijwerkingen neemt af bij gebruik van glucocorticoiden met een relatief korte werkingsduur, bij toepassing van een lagere dosis en toedieningsfrequentie, bij een kortere behandelduur en bij toediening in de ochtend. Psychiatrische beelden, waaronder delier, treden vooral op bij hoge doses en meestal gedurende de eerste twee weken van de corticosteroidtherapie [Pallialine 2010]. Bij ouderen is zorgvuldige observatie van belang omdat de gebruikelijke bijwerkingen, zoals hypokaliëmie, ontregeling van

glucosewaarden en gevoeligheid voor infecties, bij hen tot ernstige problemen kunnen leiden [Farmacotherapeutisch Kompas z.d.-q].

#### Cannabinoïden

Er werd geen literatuur gevonden specifiek gericht op het gebruik van cannabis bij de oudere patiënt met pijn bij kanker. Wel komen psychische bijwerkingen vooral voor bij ouderen, waaronder grotere gevoeligheid voor gewaarwordingen zoals kleuren en muziek, verstoorde beleving van tijd of ruimte, loomheid en dysforie [KNMP Kennisbank z.d.]. Het gebruik van cannabinoïden voor de behandeling van pijn bij ouderen met kanker wordt daarom niet aanbevolen.

## Patiënten in de stervensfase

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Hoe moet pijn worden behandeld bij patiënten met kanker in de stervensfase?

Methode:

- evidence-based (literatuur t/m 2007)
- consensus-based (literatuur 2008-2017)

### Aanbevelingen

Bij patiënten met kanker in de stervensfase:

- Minimaliseer pijn gerelateerd aan beweging door langzaam en behoedzaam te handelen en onnodige bewegingen te vermijden. Wisselgging en dagelijks lichamelijke verzorging vinden alleen plaats als dat wenselijk is; dien 15-30 minuten tevoren preventief medicatie tegen doorbraakpijn toe.
- Begeleid de naasten van een bewusteloze patiënt in het interpreteren van verschijnselen die kunnen lijken op een uiting van pijn, maar dat niet hoeven te zijn. Dit betreft met name fronsen en kreunen.
- Maak bij onrust in het sterfbed onderscheid tussen onrust door een terminaal delier (verlaag dosering of roteer opioïd) en onrust door pijn (intensiveer pijnbestrijding).
- T.a.v. pijnmedicatie:
  - T.a.v. paracetamol en NSAID's: In principe staken. Rectale toediening is mogelijk, maar meestal niet gewenst.
  - Continueer transdermale toediening van fentanyl of evt. buprenorfine.
  - Zet orale toediening van opioïden om in transdermale toediening van fentanyl of in subcutane of (bij aanwezige toedieningsweg) intraveneuze toediening van opioïden. Continue toediening van morfine heeft niet de voorkeur als er tevoren al een gestoorde nierfunctie (creatinineklaring <50 ml/min) was.
  - Dien doorbraakmedicatie subcutaan of evt. intraveneus toe, of via het mondslijmvlies (alleen snelwerkende fentanylpreparaten).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

In deze tekst wordt de stervensfase gedefinieerd als de laatste dagen tot hooguit 1-2 weken voor het overlijden. Deze periode wordt gekenmerkt door toenemende verzwakking en bedlegerigheid, afname van het bewustzijn en onvermogen tot innemen van orale medicatie. Deze kenmerken hebben consequenties voor de pijn en de diagnostiek en behandeling ervan.

Pijn komt voor bij 45% van de patiënten met kanker in de laatste 1-2 weken voor het overlijden [Teunissen 2007]. De prevalentie is lager dan in de periode ervoor [45% vs 70%, Teunissen 2007]. Mogelijk hangt dit samen met minder bewegen en daardoor minder uitlokkende momenten voor de pijn. Andere mogelijke verklaringen zijn een betere behandeling en/of een verminderde pijnbeleving door de daling van het bewustzijn.

Pijn komt voor bij 49% van de patiënten met COPD in de laatste 1-2 weken voor het overlijden en bij 42% van de patiënten met hartfalen in de laatste 1-2 weken voor het overlijden [Janssen 2008].

Vaak is de patiënt in de stervensfase niet meer goed in staat om pijnklachten aan te geven. Het interpreteren van verschijnselen (onrust, fronsen, kreunen) die kunnen wijzen op pijn kan moeilijk zijn. Artsen, verpleegkundigen en naasten kunnen in dergelijke situaties soms verschillen van mening of er sprake is van pijnklachten of niet. Onrust in het sterfbed kan wijzen op pijn, maar kan ook samenhangen met een terminaal delier, mogelijk mede uitgelokt door opioïden.

Op basis van deze conclusies en andere overwegingen kwam de werkgroep tot de volgende [aanbevelingen](#):

- In de laatste dagen van het leven van patiënten met pijn bij kanker die opioïden gebruiken, moet worden overwogen of de dosering opioïden moet worden aangepast. Soms is dosisverhoging nodig maar vaak kan de dosis worden verlaagd door afname van pijn of ten gevolge van verminderde klaring bij achteruitgang van de nierfunctie. Bij dosisverlaging neemt de kans op bijwerkingen (vooral delier) af.
- Het is zinvol bij patiënten met pijn bij kanker in de terminale fase aandacht te besteden aan begeleiding en ondersteuning van de naasten.

## Literatuur

### Tot 2007

Er zijn 11 artikelen gevonden die handelen over patiënten met kanker in de terminale fase met pijn. Het betrof slechts drie reviewartikelen [Ingham 1998, Yennurajalingam 2005, Teunissen 2007]. Er was één vergelijkend onderzoek [Keefe 2005]. De overige artikelen waren cohortonderzoeken [Georges 2005, Grond 1991, Higginson 1990, Ingham 1998, Lichter 1990, Mercadante 1999c, Oi-Ling 2005].

De literatuur is beoordeeld met betrekking tot de volgende onderwerpen:

- het vóórkomen van pijn bij patiënten met kanker in de terminale fase;
- opioïdbehoefte in de terminale fase;
- communicatie en ondersteuning van de mantelzorg in de terminale fase.

### Vóórkomen van pijn bij patiënten met kanker in de terminale fase

In een systematische review over symptoomprevalentie bij patiënten met kanker in de palliatieve fase bleek dat pijn voorkomt bij 45% (95%-betrouwbaarheidsinterval 32 tot 59%) van de patiënten één tot twee weken voor het overlijden; dit percentage is significant lager dan in de periode daarvoor (71%;  $p < 0,05$ ) [Teunissen 2007].

### Opioïdgebruik bij patiënten met pijn bij kanker in de terminale fase

De meeste patiënten met pijn bij kanker in de terminale fase gebruiken opioïden. Voor opioïdgebruik worden percentages van 84 tot 91% gerapporteerd [Grond 1991, Lichter 1990, Mercadante 1999c].

In een cohortonderzoek bij 181 patiënten met kanker in de terminale fase die opioïden gebruikten, werd de benodigde opioïddosis beoordeeld. De dosering pijnstillende medicatie bleef gelijk in laatste twee levensweken, terwijl de pijn afnam. Patiënten ouder dan 74 jaar hadden de laatste twee weken minder opioïden nodig [Mercadante 2000b]. Van de patiënten uit een cohortonderzoek bij 200 patiënten in de terminale fase had 51% de laatste 48 uur pijn. Eenennegentig procent van de patiënten gebruikte morfine.

Hiervan had 40% een hogere dosis morfine nodig, 12% een lagere dosis en 39% geen wijziging [Lichter 1990]. In de laatste weken tot dagen van het leven kunnen klachten voorkomen als gevolg van bijwerkingen van morfine door een verminderde klaring en stapeling van metabolieten bij achteruitgang van de nierfunctie [Mercadante 2000b, Lichter 1990].

### Communicatie en ondersteuning van de mantelzorg in de terminale fase

In een uitgebreid prospectief onderzoek bij patiënten met kanker komen in de laatste levensweek ernstige communicatieproblemen voor bij 40% [Higginson 1990]. Hoewel pijn geen directe uitkomst van het onderzoek is, is communicatie wel relevant omdat dit indirect gerelateerd is aan rapportage van pijn die adequate behandeling van pijn mogelijk maakt.

Een vergelijkend onderzoek bij 78 patiënten met pijn bij kanker in een vergevorderd stadium liet zien dat ondersteuning van partners van patiënten met kanker in de terminale fase ('partner-guided pain management training') de patiënten hielp om de pijn beter te hanteren [Keefe 2005]. De pijn werd als minder ervaren en de kwaliteit van leven werd door naasten en patiënten als beter beoordeeld.

### 2008-2017

Er zijn geen studies gevonden, waarbij systematisch is gekeken naar het effect van pijnbestrijding in de stervensfase.

## Conclusies

### 2008

- Er zijn aanwijzingen dat pijn bij patiënten met kanker in de laatste één tot twee weken van het leven voorkomt bij 45% van de patiënten. Pijn komt minder frequent voor dan in de periode daarvoor (niveau 3).  
[B: Teunissen 2007]
- Er zijn aanwijzingen dat ondersteuning van de mantelzorg patiënten met pijn bij kanker in de terminale fase helpt om hun pijn beter te kunnen hanteren (niveau 3).  
[B: Keefe 2005]
- Over de opioïdbehoefte bij patiënten met kanker in de laatste twee levensweken zijn onderzoeken niet conclusief.  
[Lichter 1990, Mercadante 2000b]

### 2019

- Op basis van het aanvullend literatuuronderzoek kunnen geen conclusies worden getrokken over behandeling van pijn bij patiënten met kanker in de stervensfase.

## Overwegingen

### 2008

Delier is een frequent voorkomend symptoom in de terminale fase. Het komt bij ongeveer 25% van de patiënten met kanker voor [CBO-richtlijn Delirium 2005]. Een delier in de terminale fase wordt niet altijd als zodanig herkend. Vaak wordt ‘confusion’, verwardheid, als symptoom benoemd [Teunissen 2007]. Een delier is volgens de definitie een organisch psychiatrische stoornis, die altijd het gevolg is van cerebrale ontregeling door een lichamelijke aandoening of het gebruik van (genees)middelen. Bij de behandeling van een delier in het algemeen is het van belang allereerst de onderliggende somatische oorzaak te behandelen [CBO-richtlijn Delirium 2005]. Dit is in het geval van kanker in de terminale fase vaak maar beperkt mogelijk. Altijd moet kritisch worden gekeken naar de medicatie, mede in verband met achteruitgang van de nierfunctie in de terminale fase. Wijziging van (de dosis van) pijnstillende medicatie kan bijdragen aan de preventie of behandeling van een delier in de terminale fase.

### 2019

Een systematische review over de effectiviteit van medicamenteuze behandeling in het sterfbed [Jansen 2018] leverde slechts twee studies (uit 1977 en 2002) op t.a.v. de behandeling van pijn. De aanbevelingen zijn dus vrijwel geheel gebaseerd op expert opinion c.q. de mening van de werkgroep en op bestaande richtlijnen.

De richtlijn [Zorg in de stervensfase](#) [Van Zuylen 2010] geeft de volgende [aanbevelingen](#) t.a.v. pijnbestrijding in de stervensfase:

- Minimaliseer pijn gerelateerd aan beweging door langzaam en behoedzaam te handelen en onnodige bewegingen te vermijden. Wisselgigging en dagelijks lichamelijke verzorging vinden alleen plaats als dat noodzakelijk is; 15-30 minuten tevoren kan preventief medicatie tegen doorbraakpijn worden toegediend.
- Begeleid de naasten van een bewusteloze patiënt in het interpreteren van verschijnselen die kunnen lijken op een uiting van pijn, maar dat niet hoeven te zijn. Dit betreft met name fronsen en kreunen.
- Staak orale pijnmedicatie. Oraal opioïdgebruik wordt zo nodig omgezet in parenterale toediening, transdermale toediening wordt voortgezet. Doorbraakmedicatie wordt vaak subcutaan toegediend, maar kan ook buccaal (in de wangzak) of nasaal (in de neus) gegeven worden.

T.a.v. de pijnbestrijding in de stervensfase moet rekening gehouden worden met:

- Problemen t.a.v. het vaststellen of er sprake is van pijn omdat de patiënt het zelf niet meer kan aangeven en signalen van de patiënt verschillend worden geïnterpreteerd. Een valkuil daarbij is dat onrust geïnterpreteerd wordt als een gevolg van niet goed gecontroleerde pijn, terwijl er sprake is van een terminaal delier. In het eerste geval zou de pijnstilling geïntensiveerd moeten worden, terwijl in het tweede geval er gekozen zou moeten worden voor dosisreductie of opioïdrotatie.

- Onvermogen tot inname van orale pijnmedicatie. Er moet dan gekozen worden voor een andere toedieningsweg. Paracetamol en/of NSAID's worden in principe gestaakt; rectale toediening is mogelijk, maar in het sterfbed meestal niet gewenst. Opioiden kunnen transdermaal (onderhoudsbehandeling), s.c. of (bij aanwezige toedieningsweg) i.v. (onderhoudsbehandeling en doorbraakmedicatie) of via het mondslijmvlies (snelwerkende fentanylpreparaten voor doorbraakpijn; de intranasale toediening heeft niet de voorkeur bij sterk verzwakte patiënten) worden toegediend. Er is geen onderbouwing om te veronderstellen dat transdermale toediening van fentanyl in de stervensfase minder effectief zou zijn dan een subcutaan of intraveneus toegediende opioid [Ellershaw 2002, Jacobsson 1999]. Over de resorptie van fentanyl uit de pleister bij cachectische patiënten wordt zowel een versterkte resorptie [Suno 2015] als een afgenomen resorptie [Heiskanen 2009] vermeld. Adjuvante analgetica voor neuropatische pijn kunnen voor het overgrote deel alleen oraal toegediend worden en zullen dus meestal worden gestaakt.
- Verslechtering van de nierfunctie, waardoor stapeling kan optreden van middelen (m.n. morfine) die renaal worden uitgescheiden (zie [Nierfunctiestoornissen](#)). Hier moet rekening mee worden gehouden als de nierfunctie tevoren reeds gestoord was (creatinineklaring <50 ml/min).



## Beslisboom

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Kijk ook op [Palliaguide](#) voor de beslisboom Pijn.

Palliaguide toont beslisbomen voor diagnostiek en behandeling op basis van patiënt- en ziektegegevens. De beslisbomen, ontwikkeld met zorgprofessionals en op basis van de richtlijn, zijn inzichtelijk, bruikbaar en toegankelijk via een app voor tablet en website ((nog) niet voor smartphone).

## FAQ

Bekijk de veelgestelde vragen op [Palliaguide/FAQ](#)



## Referenties

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

[Referenties richtlijn 'Pijn bij patiënten met kanker'](#)

## Bijlagen

Vastgesteld: 06-12-2019 Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Geldigheid 

### Actualisatie

Deze richtlijn is goedgekeurd op 6 december 2019. De Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) bewaakt samen met betrokken verenigingen de houdbaarheid van deze (modules van de) richtlijn. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld. De geldigheidstermijn van de richtlijn is maximaal 5 jaar na vaststelling. Indien de richtlijn dan nog actueel wordt bevonden, wordt de geldigheidsduur van de richtlijn verlengd.

### Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn (NVA) moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen.

IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

### Juridische betekenis van richtlijnen

Een richtlijn is een kwaliteitsstandaard. Een kwaliteitsstandaard beschrijft wat goede zorg is, ongeacht de financieringsbron (Zorgverzekeringswet (Zvw), Wet langdurige zorg (Wlz), Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo), aanvullende verzekering of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Opname van een kwaliteitsstandaard in het Register van Zorginstituut Nederland betekent dus niet noodzakelijkerwijs dat de in de kwaliteitsstandaard beschreven zorg verzekerde zorg is.

De richtlijn bevat 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 de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Algemene gegevens 

### Initiatief

- Platform PAZORI (Palliatieve Zorg Richtlijnen)
- Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)
- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)

### Eigenaarschap en verantwoording

- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)

### Autoriserende/instemmende en bij de richtlijnwerkgroep betrokken verenigingen

- Harteraad, partner van de Hartstichting
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)
- Longfonds
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
- Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers (NVZA)
- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Palliactief

- Patiëntenfederatie Nederland
- Verenso, Vereniging van specialisten ouderengeneeskunde
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)

## Financiering

Deze richtlijn c.q. module is gefinancierd door IKNL. De inhoud van de richtlijn c.q. module is niet beïnvloed door de financierende instantie.

## Procesbegeleiding

IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor professionals en bestuurders in de oncologische en palliatieve zorg dat zich richt op het continu verbeteren van de oncologische en palliatieve zorg. IKNL benadert preventie, diagnose, behandeling, nazorg en palliatieve zorg als een keten waarin de patiënt centraal staat. Om kwalitatief goede zorg te waarborgen ontwikkelt IKNL producten en diensten ter verbetering van de oncologische zorg, de nazorg en de palliatieve zorg, zowel voor de inhoud als de organisatie van de zorg binnen en tussen instellingen. Daarnaast draagt IKNL nationaal en internationaal bij aan de beleidsvorming op het gebied van oncologische en palliatieve zorg.

IKNL rekt het (begeleiden van) ontwikkelen, implementeren en evalueren van multidisciplinaire, evidence-based richtlijnen voor de oncologische en palliatieve zorg tot een van haar primaire taken. IKNL werkt hierbij conform de daarvoor geldende (inter)nationale kwaliteitscriteria. Bij ontwikkeling gaat het in toenemende mate om onderhoud (modulaire revisies) van reeds bestaande richtlijnen.

### Samenstelling werkgroep

Alle werkgroepleden en klankbordleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is geprobeerd rekening te houden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/disciplines.

Het patiëntenperspectief (zie ook de bijlage 'inbreng patiëntperspectief') is vertegenwoordigd door Patiëntenfederatie Nederland. Betrokkenen bij de uitvoering van het evidence-based literatuuronderzoek: de kaderopleiding Palliatieve Zorg, epidemiologen (van IKNL en van de NVA) en de voorzitter van de richtlijnwerkgroep.

## Werkgroepleden

- Mw. prof. dr. M.H.J. van den Beuken-van Everdingen, internist, NIV
- Dhr. dr. M.J.M.M. Giezenan †, anesthesioloog, NVA
- Dhr. dr. A. de Graeff (voorzitter), internist-oncoloog en hospice-arts, Palliatief
- Mw. drs. H. Klaren, klinisch geriater, NVKG
- Mw. B. Kramp, verpleegkundig specialist, V&VN
- Dhr. drs. M. Martens, specialist ouderengeneeskunde en consulent palliatieve zorg, Verenso
- Mw. drs. M.J. Oortman, huisarts, SCEN-arts, palliatief consulent en hospice-arts, NHG
- Dhr. drs. P. Oosterhof, poliklinisch apotheker, NVZA
- Mw. prof.dr. A.K.L. Reyners, internist, NIV
- Mw. M. Schielke, verpleegkundig pijnspecialist, V&VN
- Mw. drs. M.C. Sieders, huisarts (waarnemend), SCEN-arts, palliatief consulent, NHG
- Dhr. dr. M.F.M. Wagemans, anesthesioloog, NVA

## Klankbordleden

- Dhr. prof. dr. K.C.P. Vissers, anesthesioloog, NVA
- Mw. drs. L. Bellersen, cardioloog, NVVC
- Mw. drs. B.A. Brouwer, neuroloog/pijnspecialist, NVN/pijnspecialist
- Mw. M. Geerts, verpleegkundig specialist, V&VN
- Dhr. drs. S.M. de Hosson, longarts, NVALT
- Mw. drs. S. Visser, apotheker, KNMP

- Mw. drs. R. Lammers, beleidsmedewerker, Patiëntenfederatie Nederland

## Ondersteuning

- Mw. T.T.M. Bluemink-Holkenborg secretaresse, IKNL
- Mw. drs. M.G. Gilsing adviseur (richtlijnen) palliatieve zorg, IKNL
- Mw. dr. O.L. van der Hel, literatuuronderzoeker, IKNL
- Prof.dr. J Kleijnen, epidemioloog literatuuronderzoeker MUMC Maastricht/York
- Mw. L.K. Liu, secretaresse, IKNL
- Dhr. dr. R. Vernooij (i.s.m. de kaderopleiding Palliatieve Zorg), literatuuronderzoeker, IKNL

\*\*\*

Module 1 Behandeling van pijn bij oudere patiënten met kanker (juni 2021)

Module 2 Behandeling van pijn bij patiënten met kanker en een verminderde nierfunctie (juni 2021)

## Werkgroepen

- M.F.M. (Michel) Wagemans, anesthesioloog, werkzaam in het Reinier de Graaf Gasthuis te Delft, NVA (voorzitter)
- dr. C. (Lia) van Zuyl en, internist, werkzaam in het Amsterdam UMC te Amsterdam, NIV (tot mei 2020)
- A.W. (Astrid) Oosten, internist, werkzaam in het Erasmus MC te Rotterdam, NIV
- dr. F.G.A. (Frank) Jansman, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, werkzaam in het Deventer Ziekenhuis te Deventer en bij de Rijksuniversiteit Groningen te Groningen, NVZA
- K.B. (Kim) Gombert - Handoko, ziekenhuisapotheker-epidemioloog, werkzaam in het Leiden Universitair Medisch Centrum te Leiden, NVZA
- S.H.M. (Sarah) Robben, klinisch geriater, werkzaam in het Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis te Tilburg, NVKG

## Met ondersteuning van

- M.A. (Margreet) Pols, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- L.J. (Andrea) Kortlever - van der Spek, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

### Belangenverklaringen

Om de beïnvloeding van de richtlijnontwikkeling of formulering van de aanbevelingen door conflicterende belangen te minimaliseren zijn de leden van werkgroep gemandateerd door de wetenschappelijke en beroepsverenigingen.

Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Een onafhankelijkheidsverklaring 'Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling' zoals vastgesteld door onder meer de KNAW, KNMG, Gezondheidsraad, CBO, NHG en Orde van Medisch Specialisten is door de werkgroepleden bij aanvang en bij afronding van het traject ingevuld. De bevindingen zijn schriftelijk vastgelegd in de belangenverklaring en opvraagbaar via [info@iknl.nl](mailto:info@iknl.nl).

### Inbreng patiëntenperspectief

De input van patiëntvertegenwoordigers is nodig voor de ontwikkeling van kwalitatief goede richtlijnen. Goede zorg voldoet immers aan de wensen en eisen van zowel zorgverlener als patiënt. Patiëntenfederatie Nederland is in het gehele richtlijntraject meegenomen en heeft plaats gehad in de klankbordgroep (zie ook bijlage 3 Samenstelling werkgroep).

Tijdens de landelijke consultatiefase heeft Patiëntenfederatie Nederland commentaar gegeven op de conceptrichtlijn en patiënten/naasten geraadpleegd via een referentenpanel voor onderzoeksaanvragen op het gebied van palliatieve zorg. Ook heeft de Patiëntenfederatie Nederland - naast NFK, nog andere patiëntenorganisaties benaderd voor het leveren van commentaar. Patiëntenfederatie Nederland heeft tot slot de richtlijn goedgekeurd.

Patiënteninformatie gebaseerd op de richtlijn is opgesteld en gepubliceerd op de daarvoor relevante sites (o.a. zie <https://www.kanker.nl/gevolgen-van-kanker/pijn/wat-is/pijn-bij-kanker#show-menu>).

### Zoekverantwoording

U vindt hier de Zoekverantwoording van deze richtlijn

U vindt hier de [Zoekverantwoording](#) van deze richtlijn.

Evidence tabellen 

U vindt hier de [Evidence tabellen](#) van het literatuuronderzoek.

Methode ontwikkeling 

U vindt hier de [Methode ontwikkeling](#) van deze richtlijn.

Implementatie 

U vindt hier het plan voor [Implementatie](#) van deze richtlijn.

Kennishiaten 

De volgende [Kennishiaten](#) zijn vastgesteld voor deze richtlijn.

Samenvatting resultaten patiëntenenquête 

[Samenvatting resultaten patiëntenenquête bij Richtlijn Pijn bij kanker](#)

Verslag invitational conference 

[Verslag invitational conference Richtlijn Pijn bij Kanker](#)