

Richtlijn

# Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker

Richtlijn

# Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker

## Colofon

Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker'  
ISBN: 978-90-8523-168-4

© 2008, Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie  
Postbus 20063  
3502 LB UTRECHT  
Tel.: 030-282 33 85, fax: 030-282 38 56.  
Website: [www.anesthesiologie.nl](http://www.anesthesiologie.nl)  
De richtlijn is ook online beschikbaar via [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl)

## Productie



Van Zuiden Communications B.V.  
Postbus 2122  
2400 CC Alphen aan den Rijn

De richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker' is mede tot stand gekomen door het programma Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Doelstelling van de negen Integrale Kankercentra (IKC) is ervoor te zorgen dat iedere patiënt met kanker en/of een patiënt die palliatieve zorg nodig heeft in Nederland de meest optimale zorg ontvangt, zo dicht mogelijk bij huis. Hiertoe richten de IKC's zich op de zorgverleners en beleidsmakers in de oncologie. Op landelijk niveau werken de IKC's samen onder de regie van de Vereniging van IKC (VIKC). Zo leveren zij een bijdrage aan goede palliatieve zorg, het voorkomen van kanker en het terugdringen van de sterfte aan kanker. Eén speerpunt van het landelijke programma is richtlijnontwikkeling voor de oncologische zorg. Naast de ontwikkeling van richtlijnen faciliteren de integrale kankercentra ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

De Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) is een vereniging van en voor anesthesiologen. Zij behartigt de belangen van haar leden en draagt bij aan een positief imago van de anesthesiologie en de anesthesiologen in ons land. De NVA staat voor een kwalitatief goede en doelmatige uitvoering van de anesthesiologie door het ontwikkelen en uitvoeren van beleid op het gebied van wetenschappelijk onderzoek, medische technologie, kwaliteitszorg en visitatie.

## Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

## Organisatie

Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC)  
Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

## Mandaterende verenigingen/instanties

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie  
Koninklijk Nederlands Genootschap Fysiotherapie  
Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie  
Nederlands Huisartsen Genootschap  
Nederlandse Associatie Palliatief arts Consulenten  
Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties  
Nederlandse Internisten Vereniging  
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie  
Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie  
Nederlandse Vereniging voor Neurologie  
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie  
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie  
Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen  
Nederlandse Vereniging voor Verpleeghuis Artsen  
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuis Apothekers  
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland afdelingen oncologie en palliatieve zorg

## Financiering

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling' (EBRO).

# Inhoudsopgave

<b>Samenstelling van de werkgroep</b>	<b>7</b>
<b>Algemene inleiding</b>	<b>9</b>
<b>1 Epidemiologie van pijn bij patiënten met kanker</b>	<b>17</b>
1.1 Prevalentie van pijn bij patiënten met kanker	17
1.2 Prevalentie van pijn bij patiënten met kanker in de toekomst	19
<b>2 Signalering en diagnostiek van pijn bij patiënten met kanker</b>	<b>21</b>
<b>3 Behandeling van pijn bij patiënten met kanker</b>	<b>31</b>
3.1 Chemotherapie en hormonale therapie	31
3.2 Radiotherapie	35
3.3 Radionucliden	46
3.4 Chirurgie	54
3.5 Bisfosfonaten	63
3.6 Niet-opioïden	68
3.7 Opioïden	78
3.8 Adjuvante analgetica	116
3.9 Niet-farmacologische behandelingen	128
3.10 Effect van epidurale en intrathecale technieken	142
3.11 Invasieve behandelingen van pijn bij kanker	145
<b>4 Speciale patiëntengroepen</b>	<b>155</b>
4.1 Patiënten met kanker met nierfunctiestoornissen	155
4.2 Ouderen met kanker	160
4.3 Patiënten met kanker in de terminale fase	166
<b>5 Voorlichting en educatie</b>	<b>171</b>
<b>6 Organisatie van zorg</b>	<b>177</b>
6.1 Dossiervoering	177
6.2 Communicatie met de patiënt	178
6.3 Taakverdeling	179
6.4 Het hoofdbehandelaarschap	180
6.5 Teambehandeling van pijn bij patiënten met kanker	181
<b>7 Aanpak en behandelplan</b>	<b>185</b>

## 8 Implementatie van de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker' 191

### Bijlagen

1	Uitgangsvragen	197
2	Bewijsklassetabel chemotherapie	198
3	Bewijsklassetabel hormonale therapie	201
4	Bewijsklassetabel radiotherapie: botmetastasen	202
5	Bewijsklassetabel radiotherapie: levermetastasen	204
6	Bewijsklassetabel radiotherapie: oesofagus	205
7	Bewijsklassetabel radiotherapie: rectum	206
8	Bewijsklassetabel radiotherapie: hoofd-hals	207
9	Bewijsklassetabel radiotherapie: long NSCLC	208
10	Bewijsklassetabel radiotherapie versus nucliden	210
11	Bewijsklassetabel radiotherapie: pancreas	211
12	Bewijsklassetabel radionucliden i.c.m. chemotherapie	212
13	Bewijsklassetabel radionucliden versus placebo, of 'dosefinding'	213
14	Bewijsklassetabel chirurgie: extremiteiten	215
15	Bewijsklassetabel chirurgie: wervels	216
16	Bewijsklassetabel NSAID versus placebo bij pijn bij patiënten met kanker	218
17	Bewijsklassetabel NSAID versus NSAID	220
18	Bewijsklassetabel paracetamol	221
19	Bewijsklassetabel cannabis	222
20	Bewijsklassetabel NSAID versus opioïd bij pijn bij patiënten met kanker	224
21	Bewijsklassetabel NSAID + opioïd versus opioïd	225
22	Bewijsklassetabel coeliacusblokkade	226
23	Bewijsklassetabel plexus-hypogastricusblokkade	229
24	Bewijsklassetabel chordotomie	231
25	Bewijsklassetabel psycho-educatie	233
26	Bewijsklassetabel welke patiëntengroepen vereisen speciale aandacht? (algemeen)	236
27	Bewijsklassetabel nierinsufficiëntie	237
28	Bewijsklassetabel ouderen	238
29	Bewijsklassetabel terminale fase	244

## Samenstelling van de werkgroep

### Kernredactie

- Prof. dr. K.C.P. Vissers, hoogleraar palliatieve zorg en pijnbestrijding, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Drs. T.C. Besse, anesthesioloog, Mesos Medisch Centrum, Utrecht
- Mw. dr. C.M. Groot, onderzoeker/projectmedewerker, Integraal Kankercentrum Oost, Nijmegen
- Mw. dr. C.J.I. Raats, adviseur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
- Mw. drs. C.J.G.M. Rosenbrand, senioradviseur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
- Mw. drs. S.Y. Vonk-Okhuijsen, sectorhoofd oncologische zorg, Integraal Kankercentrum Oost, Nijmegen
- Mw. M.J.W. Huibers, projectsecretaresse, Integraal Kankercentrum Oost, Nijmegen

### Werkgroep

- Mw. drs. M.H.J. van den Beuken-van Everdingen, internist, academisch ziekenhuis Maastricht
- Mw. drs. K.S. Beuning, apotheker, Noordwijk
- Mw. C.E.I.M. van Dierendonck-Ferwerda, Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties, Utrecht
- Mw. drs. N.I. Eikelboom, beleidsmedewerker, Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties, Utrecht (vanaf 1 januari 2007)
- Dr. M.J.M.M. Giezeman, anesthesioloog, Diaconessenhuis, Utrecht/Zeist
- Drs. J.R.G. Gootjes, zorgmanager, Hospice Kuria, Amsterdam
- Dr. A. de Graeff, internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Dr. F.G.A. Jansman, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Isala klinieken, Zwolle
- Mw. drs. A.E. Hermans, beleidsadviseur Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties, Utrecht
- Mw. drs. C.A. Leijdens-Arendse, consulent palliatieve zorg, Ede
- Mw. dr. Y.M. van der Linden, radiotherapeut-oncoloog, Radiotherapeutisch Instituut Friesland, Leeuwarden
- Mw. drs. W.H. Oldenmenger, verplegingswetenschapper, Erasmus MC, Rotterdam
- Mw. drs. M.J. Oortman, huisarts, Kloetinge
- Dr. J. Patijn, neuroloog, academisch ziekenhuis Maastricht
- Dr. R.S.G.M. Perez, coördinator onderzoek pijn, pijnbestrijding en palliatieve zorg, VU medisch centrum, Amsterdam
- Mw. drs. C. van Rees, klinisch geriater, Tergooiziekenhuizen, Blaricum

- Drs. S.J. Swart, verpleeghuisarts, Laurens Antonius IJsselmonde, Rotterdam
- H.P.M. Verdonk, fysiotherapeut, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Dr. M.F.M. Wagemans, anesthesioloog, Reinier de Graaf Groep, Delft
- Mw. drs. C.G.M. Warmerdam, revalidatiearts, het Roessingh, Enschede

#### Geraadpleegde deskundigen

- Dr. J.M.H. de Klerk, nucleair geneeskundige, Meander Medisch Centrum, locatie Lichtenberg, Amersfoort
- Prof. dr. J.S. Rietman, revalidatiearts, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Dr. J. van Zundert, diensthoofd multidisciplinair pijncentrum, Genk; namens de Vlaamse Anesthesiologie Vereniging voor Pijnbestrijding

## Algemene inleiding

### Aanleiding

Met het toenemen van de leeftijd neemt de incidentie van kanker toe. De vergrijzing van de bevolking heeft tot gevolg dat zowel absoluut als relatief steeds meer mensen kanker krijgen. Jaarlijks wordt bij ongeveer 75.000 patiënten kanker vastgesteld. In 2015 zullen dat naar schatting rond 95.000 mensen zijn (Nationaal Programma Kankerbestrijding 2004).

Matige tot ernstige pijn komt voor bij 30-40% van de patiënten met kanker ten tijde van de diagnose, bij 40-70% van de patiënten tijdens de behandeling en bij 70-90% in een vergevorderd of terminaal stadium. In meer dan de helft van de gevallen is er sprake van meer soorten pijn.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen nociceptieve pijn en neuropathische pijn. Nociceptieve pijn wordt veroorzaakt door weefselbeschadiging. Deze vorm van pijn is vaak het gevolg van botmetastasen of infiltratie van weke delen of viscera. Neuropathische pijn kan worden gedefinieerd als pijn ten gevolge van beschadiging van het perifere of centrale zenuwstelsel. Pijn bij patiënten met kanker is nociceptief in 65-68% van de gevallen en neuropathisch in 8-9% van de gevallen; bij 23-27% is er sprake van zowel nociceptieve als neuropathische pijn (Zech 1995, Caraceni 1999).

Pijn wordt veroorzaakt door directe doorgroei van de tumor of metastasen (70%), maar kan ook een gevolg zijn van de behandeling (20%) of van bijkomende ziekten of andere factoren (10%). In de praktijk blijkt vaak een onderrapportage van pijnklachten te bestaan door onvoldoende kennis en aandacht van hulpverleners en door weerstand bij patiënten om pijn te melden. Het doel van de behandeling is de pijn op een acceptabel niveau te brengen met aanvaardbare bijwerkingen. Bij optimale behandeling kan dit doel bij circa 90% van de patiënten worden bereikt. In de klinische praktijk ligt dit percentage helaas vaak aanzienlijk lager (De Graeff 2006).

Er is een gestructureerde, multidisciplinaire aanpak nodig waarbij de rol van (gespecialiseerde) verpleegkundigen en paramedici (zoals fysiotherapeuten, psychologen) extra aandacht behoeft. Ook de voorlichting aan patiënten kan aanzienlijk worden verbeterd. De bovengenoemde overwegingen waren voor de Vereniging voor Integrale Kankercentra (VIKC) en de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) aanleiding een multidisciplinaire, 'evidence-based' richtlijn te ontwikkelen voor het beleid bij pijn bij patiënten met kanker. Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO verleende hierbij methodologische expertise.

### Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Er wordt aangegeven wat, volgens de huidige maatstaven en aansluitend bij de gangbare Nederlandse praktijk, in het algemeen de beste zorg is voor patiënten met pijn bij kanker. De richtlijn geeft aanbevelingen over de signalering, diagnostiek, medicamenteuze behandeling, niet-medicamenteuze behandeling, voorlichting en begeleiding van volwassen patiënten met pijn bij kanker.

De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten en hun naasten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen.

Specifieke doelen van deze richtlijn voor pijn bij patiënten met kanker zijn het verkrijgen van uniformiteit met betrekking tot de signalering, diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met pijn bij kanker. Er zijn kaders nodig waarbinnen de multidisciplinaire zorg van deze patiënten kan plaatsvinden. Daarnaast zal worden ingegaan op de signalering en diagnostiek van pijn bij patiënten met kanker, waarbij een gestandaardiseerde pijnanamnese centraal staat. Deze richtlijn kan tevens bijdragen aan verbeterde communicatie tussen behandelaars onderling en tussen de patiënt, diens naasten en behandelaars. Deze 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 zijn in de literatuur.

### Doelgroep

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker betrokken zijn: huisartsen, verpleeghuisartsen, medisch specialisten, apothekers, ziekenhuisapothekers, psychosociale hulpverleners, (gespecialiseerd) verpleegkundigen, consultants palliatieve zorg en fysiotherapeuten.

### Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van deze richtlijn is in 2005 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met pijn bij kanker betrokken medische en paramedische disciplines, de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties en medewerkers van de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (zie 'Samenstelling van de werkgroep').

Bij het samenstellen van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende betrokken verenigingen en instanties, alsmede met een spreiding van al dan niet academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

Er zijn geen voor deze richtlijn relevante relaties van werkgroepleden met farmaceutische en/of hulpmiddelenindustrie gemeld.

### Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Als startpunt van de richtlijnontwikkeling pijn bij patiënten met kanker werd een knelpuntenanalyse verricht bij de regionale tumorwerkgroepen. Op basis van deze knelpunten heeft de multidisciplinaire werkgroep de uitgangsvragen geformuleerd (zie *bijlage 1*) die de problemen in de dagelijkse praktijk rond het diagnostisch, therapeutisch en begeleidingsbeleid van pijn bij patiënten met kanker omschrijven.

De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. De richtlijn beoogt dus niet volledig te zijn. Daarnaast zijn enkele richtinggevende hoofdstukken opgenomen. Alternatieve geneeswijzen werden in deze richtlijn niet meegenomen.

### Werkwijze van de werkgroep

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers van relevante disciplines. Daarnaast zorgde een redactieteam, bestaande uit de voorzitters, de adviseur van het CBO en de procesbegeleider van het VIKC, voor de coördinatie en onderlinge afstemming van de subgroepen. De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer anderhalf jaar gewerkt aan de tekst voor de conceptrichtlijn. De werkgroepleden schreven afzonderlijk of in de subgroepen teksten die tijdens plenaire vergaderingen werden besproken en na verwerking van de commentaren werden geaccordeerd. De voltallige werkgroep is 14 maal bijeen geweest om de resultaten van de subgroepen in onderling verband te bespreken. De teksten van de subgroepen zijn door het redactieteam samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document: de conceptrichtlijn. Deze werd op 22 mei 2007 op een landelijke richtlijnbijeenkomst gepresenteerd voor commentaar. Na verwerking van het commentaar is de richtlijn (op 28 juni 2007) door de voltallige werkgroep vastgesteld en ter autorisatie naar de relevante beroepsverenigingen gestuurd.

### Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zo ver mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline, Embase, Cinahl en Psycinfo. Hierbij werd de taal gelimiteerd tot Engels, Duits, Frans en Nederlands. Daarnaast werden handmatige zoekacties verricht. Er werd gezocht vanaf 1989 tot en met mei 2006. In enkele gevallen werd gezocht vanaf 1976 en/of tot maart 2007. Als trefwoorden voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt: 'neoplasms' als MESH (Medical Subject Heading)-term en als vrij tekstwoord: 'cancer', 'tumor', 'tumour', 'oncology', 'carcinoma', 'malignancy'. Verder werd gezocht met 'pain' als vrij tekstwoord en met de volgende MESH-termen: 'pain', 'pain-measurement', 'palliative-care'. Belangrijke selectiecriteria hierbij waren: vergelijkend onderzoek met hoge bewijskracht zoals meta-analyses, systematische reviews, 'randomized controlled trials' (RCT's) en 'controlled trials' (CT's). Waar deze niet voorhanden waren, werd verder gezocht naar

vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiëntcontroleonderzoeken of niet-vergelijkend onderzoek.

De kwaliteit van deze artikelen werd door de werkgroepleden beoordeeld aan de hand van 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling' (EBRO)-beoordelingsformulieren. Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij de onderstaande indeling is gebruikt. De mate van bewijskracht en niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd, is daarbij vermeld.

### **Indeling van de onderbouwing naar mate van bewijskracht (zie tabel 1)**

De beschrijving en de beoordeling van de verschillende artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje 'Wetenschappelijke onderbouwing'. Het wetenschappelijk bewijs is samengevat in een 'Conclusie', waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven.

### **Patiënteninbreng in richtlijnontwikkeling**

Patiënteninbreng is 'de actieve deelname van patiënten en patiëntenvertegenwoordigers als partners in de te verlenen zorg en in de planning, bewaking en ontwikkeling van zorgfaciliteiten'. Om diverse redenen is deze inbreng bij het ontwikkelen van richtlijnen van belang. Patiënten kunnen een ander perspectief hebben op zorgprocessen en prioriteiten en uitkomsten van zorg dan zorgverleners. De betrokkenheid van patiënten bij richtlijnontwikkeling is van belang om ervoor te zorgen dat richtlijnen hun wensen en behoeften weerspiegelen. Patiënten kunnen thema's aandragen die mogelijk over het hoofd worden gezien door zorgverleners of thema's accentueren waarover zij andere opvattingen hebben dan zorgverleners.

Patiënten die deel uitmaken van een richtlijnwerkgroep, kunnen andere werkgroepleden – meestal medici en paramedici – herinneren aan de beperkingen van wetenschappelijk bewijs uit de literatuur met betrekking tot verschillende leeftijdsgroepen, geslacht, etniciteit, kwaliteit van leven en levensomstandigheden in termen van toegankelijkheid en mobiliteit. Patiënten kunnen de overige leden van een richtlijnwerkgroep wijzen op hun behoefte aan tijdige informatie, aan een communicatief vaardige zorgverlener en aan keuzemogelijkheden. Patiënten kunnen de overige leden van een richtlijnwerkgroep ook helpen in het hanteren van duidelijke taal in een richtlijn (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2004, Schünemann 2006, Van Veenendaal 2004).

### **Totstandkoming van de aanbevelingen**

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van

speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie' in de 'Overige overwegingen'. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur in de context van de dagelijkse praktijk geplaatst en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de duidelijkheid voor de gebruiker van de richtlijn.

### **Implementatie en evaluatie**

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zo veel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid onder de Raden van Bestuur van alle ziekenhuizen, alle oncologiecommissies, participerende wetenschappelijke verenigingen en Integrale Kankercentra. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* en zal er in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. Daarnaast wordt de richtlijn samengevat op [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en wordt de integrale tekst op de CBO-website geplaatst. In *hoofdstuk 8* wordt verder ingegaan op de implementatie van de richtlijn.

### **Juridische betekenis van richtlijnen**

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waarnaar zorgverleners zouden moeten handelen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

### **Herziening**

De richtlijn zal worden getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen door een in 2007 samengestelde multidisciplinaire commissie. De Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie levert als eerstverantwoordelijke van de huidige richtlijn de voorzitter voor deze multidisciplinaire commissie. De commissie draagt de verantwoordelijkheid om tussentijdse peilingen bij de beroepsgroepen te verrichten naar behoefte aan herziening(en) van de huidige richtlijn. Bij essentiële ontwikkelingen kan in overleg

met CBO en VIKC worden besloten om tussentijdse elektronische amendementen te maken en deze onder de verschillende beroepsgroepen te verspreiden. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (delen van) de richtlijn te herzien. Uiterlijk in 2011 zal de commissie, indien nodig, een nieuwe multidisciplinaire werkgroep installeren voor een volledig herziene versie van de richtlijn.

## Literatuur

- Beleidsgroep NPK. Nationaal Programma Kankerbestrijding 2005-2010. Rapport. 2004.
- Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain, characteristics and syndromes. *Pain* 1999;82:263-74.
- Graeff A de, Verhagen EH, Besse TC, et al. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, Kuyper MB, Verhagen EH, Vollaard EJ. Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2006:565-621.
- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 10. Integrating values and consumer involvement. *Health Res Policy Syst* 2006;4:22.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developers' handbook. 2004. beschikbaar via [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk).
- Veendaal H van, Franx GC, Grol MH, et al. Patiëntenparticipatie in richtlijnontwikkeling. In: Everdingen JJE van, Burgers JS, Assendelft WJJ, et al (eds). Evidence-based richtlijnontwikkeling. Een leidraad voor de praktijk. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2004:48-62.
- Zech DFJ, Grond S, Lynch J, et al. Validation of the World Health Organization Organization Guidelines for cancer pain relief. A prospective study. *Pain* 1995;63:65-76.

**Tabel 1 Indeling van methodologische kwaliteit van individuele onderzoeken**

	Interventie	Diagnostisch accuratesse-onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiëntcontroleonderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiëntcontroleonderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

\* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde onderzoeken niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk, dan geldt de classificatie voor interventies.

## Niveau van conclusies

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2, met consistent resultaat
2	Eén onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Eén onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen



## Hoofdstuk 1

# Epidemiologie van pijn bij patiënten met kanker

### 1.1 Prevalentie van pijn bij patiënten met kanker

#### Inleiding

Bij patiënten met kanker is pijn een van de meest gevreesde symptomen. Pijn vormt binnen de zorg voor deze patiënten, naast andere symptomatologie, nog steeds een substantieel probleem (Potter 2004).

Een eenduidig beeld over de prevalentie van pijn bij patiënten met kanker is op dit moment niet voorhanden, hetgeen wordt geïllustreerd door een grote variabiliteit van percentages in verschillende onderzoeken.

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Hoewel er een aantal reviews over deze problematiek is gepubliceerd, kan door het ontbreken van een systematische opzet van deze reviews geen definitieve uitspraak worden gedaan over de werkelijke prevalentie van pijn bij patiënten met kanker (Daut 1982, Hearn 2003). Evenmin kan er een uitspraak worden gedaan over welke factoren van invloed kunnen zijn op de prevalentie, zoals fase van de ziekte, tumortype, leeftijd en geslacht.

Om een beter inzicht in de prevalentie van pijn bij patiënten met kanker te verkrijgen werd een systematische review gedaan van de prevalentieonderzoeken gepubliceerd in de periode 1966 tot medio 2005. Hierbij werden prevalentieonderzoeken geëvalueerd volgens de kwaliteitscriteria van Leboeuf (Leboeuf 1995). Omdat uit de literatuur bekend is dat de fase van de ziekte gerelateerd kan zijn aan de prevalentie van pijn bij patiënten met kanker, werd in deze systematische review, naast beoordeling van de kwaliteit van de onderzoeken, een onderscheid gemaakt in de verschillende fasen van de ziekte van de patiënten uit de onderzoekspopulatie, doel van het onderzoek en andere karakteristieken van de onderzoeken om een bepaalde mate van homogeniteit van de subpopulaties te garanderen.

Na exclusie bleven 160 artikelen voor verdere analyse over. Twee onderzoekers beoordeelden onafhankelijk van elkaar de 160 onderzoeken met de criteria van Leboeuf (Leboeuf 1995). Met 54 onderzoeken werd een verdere analyse met betrekking tot de prevalentie van pijn bij patiënten met kanker gedaan.

Van de 54 onderzoeken was bij 45 onderzoeken de prevalentie van pijn bij patiënten met kanker het primaire doel van het onderzoek en bij 9 het secundaire doel van het onderzoek.

De onderzoeken werden vervolgens ingedeeld in vier groepen: groep 1: onderzoeken bij patiënten met kanker na curatieve behandeling (7 onderzoeken, 726 patiënten); groep 2: onderzoeken bij patiënten met kanker gedurende behandeling (7 onderzoeken, 1.408 patiënten); groep 3: onderzoeken bij patiënten met kanker in vergevorderde of terminale fase (22 onderzoeken, 9.763 patiënten); groep 4: onderzoeken met alle stadia van ziekte (16 onderzoeken, 8.088 patiënten).

In de vier groepen werden de volgende pijnprevalenties gevonden: groep 1: 33% (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 21-46%), groep 2: 59% (95%-BI 44-73%), groep 3: 64% (95%-BI 58-69%) en groep 4: 53% (95%-BI 43-63%).

De gepoolde prevalentie van pijn was significant hoger in de groepen 2, 3 en 4 ten opzichte van groep 1 (respectievelijk  $p = 0,004$ ,  $p < 0,004$ ,  $p = 0,009$ ). Er werd geen significant verschil gevonden in de prevalentie van pijn tussen patiënten onder actieve oncologische behandeling en patiënten met vergevorderde ziekte ( $p = 0,51$ ).

De ernst van de pijn werd beschreven in 17 onderzoeken. Geen van de onderzoeken van patiënten uit groep 1 noemde de ernst van de pijn; één onderzoek (Harrison 1997) vermeldde matige tot ernstige 'distress' bij 89% van de patiënten met pijn. In groep 2 werd de ernst van de pijn gemeten in vier onderzoeken, 36% van de patiënten ( $n = 743$ ) kwalificeerde hun pijn als matig tot ernstig (NRS  $> 4$ ). De ernst van de pijn werd vermeld in zes onderzoeken van groep 3, 45% ( $n = 3.405$ ) van de patiënten kwalificeerde de pijn als matig tot ernstig. In groep 4 kwalificeerde 31% ( $n = 5.441$ ) van de patiënten hun pijn als matig tot ernstig.

In de bivariate regressieanalyses bleek geen van de covariabelen (type kanker, leeftijd, geslacht, periode van publicatie, type gebruikte prevalentie, gebruik van gevalideerde of niet-gevalideerde vragenlijsten of interviews) significant geassocieerd met de prevalentie van pijn.

De prevalentie van pijn bij patiënten met kanker is hoog:

- bij patiënten na curatieve behandeling: 33%;
- bij patiënten tijdens behandeling: 59%;
- bij patiënten met vergevorderde ziekte: 64%.

## Literatuur

- Daut RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer* 1982;50:1913-8.
- Harrison LB, Zelefsky MJ, Pfister DG, et al. Detailed quality of life assessment in patients treated with primary radiotherapy for squamous cell cancer of the base of the tongue. *Head Neck* 1997;19:169-75.
- Hearn JHI. Cancer pain epidemiology: a systematic review. In: Bruera EPR (ed). *Cancer pain*. Cambridge: Cambridge University Press, 2003:19-37.
- Leboeuf-Yde C, Lauritsen JM. The prevalence of low back pain in the literature. A structured review of 26 Nordic studies from 1954 to 1993. *Spine* 1995;20:2112-8.
- Potter J, Higginson IJ. Pain experienced by lung cancer patients: a review of prevalence, causes and pathophysiology. *Lung Cancer* 2004;43:247-57.

## 1.2 Prevalentie van pijn bij patiënten met kanker in de toekomst

Het aantal nieuwe gevallen van kanker in Nederland bedroeg in 2005 ongeveer 74.500. In 2005 overleden ongeveer 38.500 personen ten gevolge van kanker (Visser 2005). De voor leeftijd gecorrigeerde incidentie van kanker zal naar verwachting tot 2015 voor mannen gelijk blijven. Bij vrouwen wordt een lichte toename per jaar verwacht. Echter, door de sterk verouderende bevolking neemt het absolute aantal nieuwe patiënten met kanker toe tot 50.000 bij de mannen en 45.000 bij de vrouwen in 2015 (Coebergh 2004).

Sinds 1990 daalt de kankersterfte bij mannen. Bij vrouwen is het kankersterftecijfer stabiel en dat zal zich naar verwachting doorzetten tot 2015 (Coebergh 2004).

Ondanks de dalende of gelijkblijvende sterfte zal het absolute aantal sterfgevallen ten gevolge van kanker bij mannen met 15% stijgen tot bijna 24.000 in 2015. Bij vrouwen zal dit stijgen met 17% tot bijna 20.000 in 2015.

Door de gelijkblijvende of licht stijgende incidentie in combinatie met de dalende sterfte ten gevolge van kanker, neemt de prevalentie van kanker toe. De grootste stijging wordt waargenomen in de leeftijdsgroep van 65 jaar en ouder. Sinds 1990 steeg de prevalentie van kanker met 3 tot 3,5% per jaar.

Op basis van 20-jaarsprevalentie zal naar verwachting het aantal mensen met kanker in de periode van 2000 tot 2015 stijgen van 366.000 naar 692.000 in 2015. Dat is dan in 15 jaar tijd een verdubbeling van het aantal (ex-)patiënten met kanker (Coebergh 2004). In 2015 zullen ongeveer 355.000 mensen nul tot vijf jaar kanker hebben overleefd (vijf-jaarsprevalentie).

De verwachting is dat, gezien de gelijkblijvende incidentiecijfers van pijn bij patiënten met kanker, de omvang van het probleem pijn bij patiënten met kanker gelijke tred zal houden met de stijgende prevalentiecijfers van kanker.

## Literatuur

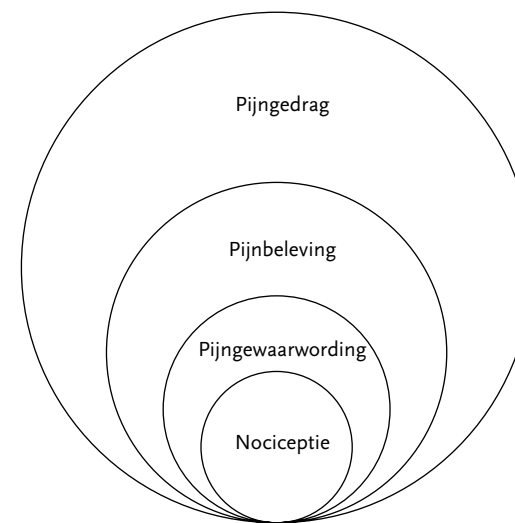
- Coebergh JWW, Poll-Franse LV van de, Alers JC, et al. Kanker in Nederland, Trends, prognoses en implicaties voor zorgvraag. Amsterdam, KWF. 2004:65-73.
- Visser O, Noord KJ van. Feiten en fabels over kanker in Nederland. Utrecht, Vereniging van Integrale Kankercentra. 2005:8-9.

## Hoofdstuk 2

# Signalering en diagnostiek van pijn bij patiënten met kanker

### Inleiding

Pijn bij patiënten met kanker is meer dan een lichamelijke stoornis. Het beïnvloedt ook het psychisch en sociaal functioneren. Omgekeerd hebben psychisch en sociaal functioneren invloed op pijn. Pijn bij patiënten met kanker kent derhalve diverse dimensies. Een veelgebruikt schema bij het in kaart brengen van diverse aspecten van pijn is het model van Loeser (figuur 1). Het bestaat uit vier cirkels die de verschillende dimensies van pijn weergeven, namelijk de nociceptieve (op basis van weefselbeschadiging) of neuropathische (op basis van beschadiging van zenuwweefsel) component, de pijngewaarwording, de pijnbeleving en het pijngedrag (Loeser 1980).



**Figuur 1 Pijnmodel van Loeser**

Saunders hanteert het begrip 'total pain', waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen somatische, psychische (affectieve of cognitieve), sociale en spirituele (existentiële, levensbeschouwelijke en/of zingeving betreffende) dimensies van pijn (Saunders 1993). Pijn kan worden veroorzaakt door de ziekte of de behandeling daarvan, maar

ook door het gevoel niet serieus te worden genomen door hulpverleners of angst voor de dood of verlies van de rol in het werk, gezin en het maatschappelijk en sociaal leven. Uiteindelijk gaat het om de vraag wat pijn bij patiënten met kanker betekent voor de patiënt.

Een goede analyse van de pijn is van groot belang. Beoordeeld dient te worden of er sprake is van nociceptieve pijn of neuropathische pijn.

Neuropathische pijn omvat de pijnsyndromen die worden onderhouden door afwijkende somato-sensorische processen in het perifere of centrale zenuwstelsel, of in beide (Davis 2005, Lussier 2004, McDonald 2006). Patiënten hebben zowel positieve symptomen, i.e. verhoogde gevoeligheid voor pijn (hyperalgesie) en pijn bij normaal niet-pijnlijke stimuli (allodynie), als negatieve symptomen, i.e. abnormale sensaties (verminderde gevoeligheid, paresthesieën) en gevoelsverlies (Davis 2005). Tegenover de neuropathische pijn staat de nociceptieve pijn met voordurende activatie van pijngevoelige neuronen door stimulatie van nociceptieve receptoren als gevolg van weefselirritatie of -beschadiging. Hierbij worden ingewandepijn (visceraal) en somatische pijn onderscheiden. De laatste reageert in het algemeen goed op behandeling met opioïden. Bij aandoeningen van perifere zenuwen, plexus of wortels is er soms sprake van mengvormen met zowel een nociceptieve als een neuropathische component (Vecht 2000). Onderzoek heeft uitgewezen dat 40-50% van pijn bij patiënten met kanker geheel of gedeeltelijk als neuropathisch kan worden aangemerkt (Anon 2006, Lussier 2004, McDonald 2006).

Neuropathische pijnsyndromen kunnen gerelateerd zijn aan de kanker, door compressie of door directe neoplastische ingroei in perifere zenuwen, plexus, wortels of ruggenmerg, of als gevolg van behandeling (bijvoorbeeld fantoompijn na amputatie, plexopathie na radiotherapie, polyneuropathie ten gevolge van chemotherapie) (McDonald 2006). Neuropathische pijn is vaak chronisch van aard en wordt als zeer onaangenaam ervaren.

Zo nauwkeurig mogelijk dient te worden nagevraagd wat de patiënt ervaart en welke factoren van invloed zijn op de pijn. Pijn is geen eenvoudig neurofysiologisch gebeuren en meting van pijn is moeilijk. Vrijwel iedereen kent het verschijnsel pijn, maar de individuele interpretatie en uiting van pijn maken evaluatie en vergelijking lastig. Het geheel van somatische, psychische, sociale, culturele en spirituele dimensies bepalen pijn en pijngedrag. De mate van de weefselbeschadiging en de sterkte van de pijnprikkel hoeven geen relatie te hebben met de mate van pijn die wordt ervaren. Analyse van pijn heeft alleen zin als er ook een behandeling aan wordt gekoppeld. Analyse van pijn kan om diverse redenen plaatsvinden:

- als onderdeel van de diagnostiek;
- als uitgangswaarde voor een gerichte pijnbehandeling;
- als evaluatie van het effect van de al dan niet specifiek op pijn gerichte behandeling;
- als onderzoeksinstrument ter evaluatie en vergelijking van verschillende vormen van pijnbehandeling;
- ter bevordering van het zelfmanagement van de patiënt.

## Wetenschappelijke onderbouwing

Een belangrijke voorwaarde voor een goede pijnbehandeling is het systematisch meten en registreren van pijn. De pijnintensiteit wordt door hulpverleners in het algemeen onderschat. Met name bij matige en ernstige pijn kan dit verschil groot zijn (Grossman 1991, Au 1994, De Rond 2000b). Uit het onderzoek van De Rond (2000) komt naar voren dat verpleegkundigen door het vragen naar een pijncijfer beter op de hoogte zijn van de pijnklachten van de patiënt en dat er vaker over pijn wordt gerapporteerd (De Rond 2000a, 2000b). Alleen al het vragen naar een pijncijfer kan de pijn van de patiënt doen verminderen (De Rond 2000a). Indien pijnmeting goed wordt geïmplementeerd, blijkt dat verpleegkundigen deze goed kunnen uitvoeren, dat zowel verpleegkundigen als patiënten de pijnmeting positief waarderen en dat het vragen naar een pijncijfer niet veel tijd vraagt (De Rond 2000, 1999). Langdurig gebruik van een pijnmeetinstrument (langer dan vier maanden achtereen) kan de betrouwbaarheid van het instrument aantasten doordat bij de patiënt verzadiging optreedt (Caraceni 2001). Een patiënt kan zelf ook worden geïnstrueerd zijn pijn in een dagboek bij te houden. In het onderzoek van De Wit (1999) geeft 60% van de patiënten aan meer inzicht in de pijn te hebben gekregen door het gebruik van het pijndagboek. Daarnaast is het pijndagboek voor alle hulpverleners een goed hulpmiddel om inzicht te krijgen in het verloop van de pijnklachten (De Wit 1999). Bij cognitief beperkte patiënten zijn de hulpverleners verantwoordelijk voor het op een juiste wijze bepalen van de ernst van de pijn. Specifieke patiëntengroepen, bij wie pijnmeting op de gebruikelijke wijze niet altijd mogelijk is, bijvoorbeeld oudere of cognitief beperkte patiënten, worden in *hoofdstuk 4* besproken.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen unidimensionale en multidimensionale metingen van pijn. Bij de unidimensionale metingen wordt uitsluitend gevraagd naar de intensiteit van de pijn. Bij multidimensionale metingen wordt ook aandacht besteed aan de psychologische en sociale dimensies van pijn. Dit kan met behulp van een specifieke pijnanamnese of door middel van vragenlijsten.

Bij de unidimensionale metingen wordt gebruikgemaakt van verschillende schalen:

- de Visual Analogue Scale (visueel-analoge schaal; VAS). De standaard/VAS is een lijn van 10 centimeter, met aan de uiteinden 'geen pijn' en 'ergst denkbare pijn' (Gracely 1978);
- de Numerical Rating Scale (NRS). De NRS is een schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (ergst denkbare pijn) (Jensen 2003);
- de Verbal Rating Scale (VRS). In de VRS zijn verschillende schalen beschikbaar, van een 4-woordenschaal (geen, licht, matig, ernstig) (Gracely 1978) tot een zespuntschaal (geen, heel licht, licht, nogal, ernstig, heel ernstig) (Caraceni 2002). Deze laatste schaal is vertaald en gevalideerd in 14 verschillende talen, inclusief het Nederlands (Caraceni 2002).

De drie schalen zijn valide, betrouwbaar en bruikbaar gebleken (Caraceni 2005, Jensen 2003, Dworkin 2005, Williamson 2005). De VAS is de meest abstracte schaal en blijkt in de dagelijkse praktijk het moeilijkst te hanteren (Jensen 2003, Dworkin 2005, Williamson 2005). De VRS is de minst gevoelige schaal, maar is gemakkelijk in het

gebruik. De NRS is gevoelig voor verandering en wordt goed geaccepteerd door patiënten (Au 1994, Jensen 2003, Dworkin 2005, Williamson 2005). In onderzoeken waarbij deze schalen onderling zijn vergeleken, komt naar voren in hoeverre de schalen in gelijke mate valide en betrouwbaar zijn. Tevens wordt aangegeven dat in de praktijk de NRS de meest bruikbare keuze is (De Conno 1994, Paice 1997).

De betekenis van de uitkomsten van de NRS en de VAS is ook onderzocht. Hierbij is onderzocht in welke mate de pijnintensiteit zoals aangegeven door de patiënt zijn dagelijks functioneren beïnvloedt.

Vaak wordt de indeling milde pijn (NRS-score 1-4), matige pijn (score 5-6) en ernstige pijn (score 7-10) gehanteerd. Toch is er in de literatuur geen consensus over de overgangen tussen milde en matige pijn en tussen matige en ernstige pijn. Aan de ene kant wordt een score van 4 als milde pijn gecategoriseerd (Serlin 1995, Cleeland 2000, Reyes-Gibby 2006), aan de andere kant wordt in andere artikelen de score 4 gezien als matige pijn (Bradley 2005, Beck 2001, Gagliese 2003). Ook de overgang van matige naar ernstige pijn geeft verschillende resultaten: tussen 6 en 7 (Serlin 1995, Cleeland 2000, Reyes-Gibby 2006) of tussen 7 en 8 (Paul 2005, Bradley 2005, Beck 2001). Het 'cut-off'-punt van substantiële pijn ligt bij een pijnintensiteit van 5. Bewezen is dat een pijncijfer van 5 of meer een grote invloed heeft op het dagelijks functioneren (Serlin 1995, Paul 2005). In de literatuur komt een pijnintensiteit van 5 als afkappunt duidelijk naar voren. Wat daarnaast ook wordt gebruikt, is een klinisch relevante afname van pijn, wat een vermindering in pijnintensiteit van twee punten (op een 0-10-schaal) inhoudt en/of een afname van pijnintensiteit van 30% (Farrar 2001). Voor de evaluatie van de pijnbehandeling zijn beide methoden mogelijk.

Voor de multidimensionale meting van pijn kan gebruik worden gemaakt van specifieke pijnanamneses, bijvoorbeeld de anamnese zoals is ontwikkeld door de Werkgroep Pijnanamnese van het Landelijk Verpleegkundig Pijnnetwerk (Oldenmenger 2006) ([www.pijnverpleegkundigen.nl](http://www.pijnverpleegkundigen.nl)) of van gevalideerde vragenlijsten, zoals de McGill Pain Questionnaire (MPQ) (Graham 1980, Kremer 1982, Kiss 1987, De Conno 1994, Shannon 1995, Mystakidou 2002) en de Brief Pain Inventory (BPI) (Cleeland 1994, Caraceni 1996, Wang 1996, Uki 1998, Ger 1999, Saxena 1999, Mystakidou 2001, Klepstad 2002). De BPI is een simpel en gemakkelijk instrument dat informatie geeft over de intensiteit van de pijn op een 0-10-schaal (pijn op dit moment, minste, ergste en gemiddelde pijn), locatie van de pijn en invloed van pijn op dagelijks leven (Cleeland 1994, Caraceni 2002). De MPQ geeft algemene en specifieke gegevens die zowel de sensorische, affectieve als evaluatieve dimensies van pijn weergeven. Daarnaast wordt naar de intensiteit van de pijn gevraagd door middel van de VRS en de VAS (Caraceni 2002). Beide vragenlijsten zijn door de patiënt zelf in te vullen. Ze richten zich met name op oncologische pijn en geven meer informatie dan unidimensionale metingen, maar vragen ook meer tijd en energie van de patiënt. Deze vragenlijsten zijn ontwikkeld voor onderzoek en worden in Nederland weinig gebruikt in de klinische praktijk. Uit onderzoek blijkt dat de door het Landelijk Verpleegkundig Pijnnetwerk ontwikkelde pijnanamnese een acceptabele validiteit heeft en goed bruikbaar is in de praktijk (Oldenmenger 2006).

De multidimensionale vragenlijsten en anamnese vragen naar verschillende items van pijnintensiteit (pijn op dit moment, ergste, minste en gemiddelde pijn), waardoor een beter inzicht in de pijn van de patiënt wordt verkregen. Vele multidimensionale vragenlijsten gaan tevens in op de kwalitatieve en affectieve dimensies van pijn, bijvoorbeeld pijnbeschrijvingen zoals tintelend, zeurend, brandend, enzovoort. Deze dimensies hebben een meerwaarde voor een volwaardige beschrijving van de pijn. Ze kunnen mogelijk leiden tot een verbeterde behandeling en evaluatie van de pijn. Daarnaast gaan zij in op de plaats van de pijn en op de invloed van pijn op het dagelijks functioneren, zodat inzichtelijk wordt waar en in welke mate de patiënt door zijn pijn wordt beperkt (Jensen 2003, Caraceni 2002).

## Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat hulpverleners de intensiteit van de pijn bij patiënten met kanker onderschatten. <i>B De Rond 2000(b), Au 1994, Grossman 1991</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het gebruik van pijnmeetinstrumenten leidt tot een betere beoordeling van de pijn. <i>B De Rond 2000(b), Au 1994, De Wit 1999</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het gebruik van meetinstrumenten voor het meten van pijn bij patiënten met kanker haalbaar is in de dagelijkse praktijk. <i>B De Rond 1999, Williamson 2005, Jensen 2003, Caraceni 2002, Dworkin 2005</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat een pijnintensiteit van < 5 aangeeft dat de pijn voldoende onder controle is. <i>B Serlin 1995, Paul 2005</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het zelfmanagement van patiënten kan worden bevorderd door patiënten hun pijn in een dagboek te laten bijhouden. <i>B De Rond 1999, De Wit 2001</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het gebruik van multidimensionale vragenlijsten inzicht geeft in welke mate de patiënt in zijn dagelijks functioneren door de pijn wordt beperkt. <i>B Caraceni 2005, Jensen 2003</i>

## Overige 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 (Grond 1996). 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 moet worden overwogen (bijvoorbeeld chirurgie bij spontane fracturen). Een anticiperende, proactieve houding van hulpverleners is bij de behandeling van pijn van eminent belang.

Pijn bij patiënten met kanker staat vaak niet op zichzelf. Andere symptomen kunnen invloed hebben op de pijn zelf en op de perceptie ervan. De dimensies ervan bepalen in hoge mate het lijden als gevolg van de pijn. Bij de behandeling van matige tot ernstige pijn bij patiënten met kanker is een multidimensionale evaluatie van pijn van groot belang, zeker als de pijn niet op de gebruikelijke behandeling reageert. Zodra de pijn niet reageert op de ingestelde behandelingen (moeilijk behandelbare pijn), is een multidimensionale evaluatie van pijn eveneens van groot belang.

Er is geen onderzoek gedaan naar de vraag in hoeverre lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek bijdragen aan een goede evaluatie van pijn. De werkgroep is er echter van overtuigd dat lichamelijk onderzoek en in sommige situaties aanvullende diagnostiek (bijvoorbeeld röntgenfoto's) bijdragen aan goede diagnostiek en daarmee mede een basis kunnen zijn voor een optimale behandeling.

Zowel artsen als verpleegkundigen zijn verantwoordelijk voor het meten van de pijn.

## Aanbevelingen

- Bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker wordt het gebruik van unidimensionale meetinstrumenten aanbevolen, zowel ter signalering van de pijn als ter evaluatie van het effect van de behandeling.
- Bij pijn die niet reageert op de ingestelde behandelingen (moeilijk behandelbare pijn), wordt het gebruik van een multidimensionale pijnanamnese aanbevolen.
- Het meten van pijn is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van zowel artsen, verpleegkundigen als de patiënt zelf.

- De werkgroep is van mening dat naast het gebruik van meetinstrumenten, tevens een zorgvuldige pijnanamnese en lichamelijk onderzoek moeten plaatsvinden om een totaalbeeld te krijgen van de pijn van de patiënt. Aanvullende diagnostiek wordt verricht indien dit noodzakelijk is voor een betere analyse en indien dit haalbaar en wenselijk is.
- Voor de behandeling van pijn moet minimaal worden gestreefd naar een klinisch relevante afname van de pijn (2 punten op een 0-10-schaal en/of afname met 30%) en bij voorkeur naar een pijnintensiteit van < 5.

## Literatuur

- Anon. For neuropathic pain, optimize opioids. *J Support Oncol* 2006;4:95-6.
- Au E, Loprinzi CL, et al. Regular use of a verbal pain scale improves the understanding of oncology inpatient pain intensity. *J Clin Oncol* 1994;12:2751-5.
- Beck SL, Falkson G. Prevalence and management of cancer pain in South Africa. *Pain* 2001;94:75-84.
- Bradley N, Davis L, Chow E. Symptom distress in patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic. *J Pain Symptom Manage* 2005;30:123-31.
- Caraceni A, Brunelli C, et al. Cancer pain assessment in clinical trials. A review of the literature (1999-2002). *J Pain Symptom Manage* 2005;29:507-19.
- Caraceni A, Cherny N, et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:239-55.
- Caraceni A, Mendoza TR, et al. A validation study of an Italian version of the Brief Pain Inventory (Breve Questionario per la Valutazione del Dolore). *Pain* 1996;65:87-92.
- Caraceni A. Evaluation and assessment of cancer pain and cancer pain treatment. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1067-75.
- Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the MD Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000;89:1634-46.
- Cleeland, CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23:129-38.
- Conno F de, Caraceni A, et al. Pain measurement in cancer patients: a comparison of six methods. *Pain* 1994;57:161-6.
- Davis MP, Walsh D, Lagman R, et al. Controversies in pharmacotherapy of pain management. *Lancet Oncol* 2005;6:696-704.
- Dworkin, RH, Turk DC, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2005;113:9-19.
- Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149-58.
- Gagliese L, Melzack R. Age-related differences in the qualities but not the intensity of chronic pain. *Pain* 2003;104:597-608.
- Ger LP, Ho ST, et al. Validation of the Brief Pain Inventory in a Taiwanese population. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:316-22.

- Gracely RH, McGrath P, et al. Validity and sensitivity of ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors: manipulation of affect by diazepam. *Pain* 1978;5:19-29.
- Graham C, Bond SS, et al. Use of the McGill pain questionnaire in the assessment of cancer pain: replicability and consistency. *Pain* 1980;8:377-87.
- Grond S, Zech D, et al. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996;64:107-14.
- Grossman, SA, Sheidler VR, et al. Correlation of patient and caregiver ratings of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1991;6:53-7.
- Jensen MP. The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. *J Pain* 2003;4:2-21.
- Kiss I, Muller H, et al. The McGill Pain Questionnaire – German version. A study on cancer pain. *Pain* 1987;29:195-207.
- Klepstad P, Loge JH, et al. The Norwegian brief pain inventory questionnaire: translation and validation in cancer pain patients. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:517-25.
- Kremer EF, Atkinson JH Jr, et al. Pain measurement: the affective dimensional measure of the McGill pain questionnaire with a cancer pain population. *Pain* 1982;12:153-63.
- Loeser JDA. Definitions of pain. Washington: Medicine, 1980.
- Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *The Oncologist* 2004;9:571-91.
- McDonald AA, Portenoy RK. How to use antidepressants and anticonvulsants as adjuvant analgesics in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Support Oncol* 2006;4:43-52.
- Mystakidou K, Mendoza T, et al. Greek brief pain inventory: validation and utility in cancer pain. *Oncology* 2001;60:35-42.
- Oldenmenger WH, Stronks DL, et al. Naar een landelijke, uniforme verpleegkundige pijnanamnese. *Nederlands Tijdschrift voor Pijn en en Pijnbestrijding* 2006;25:6-12.
- Paice JA, Cohen FL. Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. *Cancer Nurs* 1997;20:88-93.
- Paul SM, Zelman DC, et al. Categorizing the severity of cancer pain: further exploration of the establishment of cutpoints. *Pain* 2005;113:37-44.
- Reyes-Gibby CC, Ba Duc N, Phi Y, et al. Status of cancer pain in Hanoi, Vietnam: A hospital-wide survey in a tertiary cancer treatment center. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:431-9.
- Rond ME de, Wit R de, et al. Daily pain assessment: value for nurses and patients. *J Adv Nurs* 1999;29:436-44.
- Rond ME de, Wit R de, et al. A Pain Monitoring Program for nurses: effect on the administration of analgesics. *Pain* 2000;89:25-38.
- Rond ME de, Wit R de, et al. A pain monitoring program for nurses: effects on communication, assessment and documentation of patients' pain. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:424-39.
- Saunders C, Sykes N. The Management of terminal malignant disease. London: Hospital Medicine Publications; 1993.
- Saxena A, Mendoza T, et al. The assessment of cancer pain in north India: the validation of the Hindi Brief Pain Inventory – BPI-H. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:27-41.
- Serlin RC, Mendoza TR, et al. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995;61:277-84.
- Shannon MM, Ryan MA, et al. Assessment of pain in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:274-8.
- Uki J, Mendoza T, et al. A brief cancer pain assessment tool in Japanese: the utility of the Japanese Brief Pain Inventory – BPI-J. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:364-73.
- Vecht CJ. Cancer pain: a neurological perspective. *Curr Opin Neurol* 2000;13:649-53.
- Wang XS, Mendoza TR, et al. The Chinese version of the Brief Pain Inventory (BPI-C): its development and use in a study of cancer pain. *Pain* 1996;67:407-16.
- Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs* 2005;14:798-804.
- Wit R de, Dam F van, et al. Evaluation of the use of a pain diary in chronic cancer pain patients at home. *Pain* 1999;79:89-99.

## Hoofdstuk 3

# Behandeling van pijn bij patiënten met kanker

### Inleiding

Er zal achtereenvolgens worden ingegaan op de volgende modaliteiten voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker:

- 3.1 Chemotherapie en hormonale therapie
- 3.2 Radiotherapie
- 3.3 Radionucliden
- 3.4 Chirurgie
- 3.5 Bisfosfonaten
- 3.6 Niet-opioïden
- 3.7 Opioïden
- 3.8 Adjuvante analgetica
- 3.9 Niet-farmacologische behandelingen
- 3.10 Epidurale en intrathecale technieken
- 3.11 Neuroablatieve en neurodestructieve behandelingen

### 3.1 Chemotherapie en hormonale therapie

Bewijstabellen, zie *bijlagen 2 en 3*.

### Wetenschappelijke onderbouwing

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.

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, mammacarcinoom (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 + hormonale therapie met hormonale 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).

De toevoeging van chemotherapie aan ‘best supportive care’ of aan hormonale 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).

**Conclusies**

Niveau 2	Het is aannemelijk dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met prostaatcarcinoom.  <i>A2 Osoba 1999, Stockler 1998</i> <i>B Abratt 2004</i> <i>C Breul 1997, Nilsson 2005, Tannock 2004</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met pancreascarcinoom.  <i>A2 Burris 1997</i> <i>B Glimelius 1996</i> <i>C Reni 2005</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom.  <i>A2 Anderson 2000</i> <i>B Dancey 2004</i> <i>C Vansteenkiste 2003</i>

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met kleincellig longcarcinoom.  <i>C Medical Research Council Lung Cancer Working Party 1993</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met mammacarcinoom.  <i>C Coates 1987, Fraser 1993, Geels 2000</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met oesofagus-/maagcarcinoom.  <i>B Glimelius 1997</i> <i>C Assersohn 2004</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met colorectaal carcinoom.  <i>C Sullivan 1995</i>

Het literatuuronderzoek leverde slechts drie niet-gerandomiseerde onderzoeken op naar het effect van hormonale therapie op pijnklachten bij patiënten met een prostaatcarcinoom (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 hormonale behandeling op pijn bij patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom aantonen, is de werkgroep van mening dat de klinische praktijk laat zien dat hormonale behandeling bij patiënten met een oestrogeenreceptor (ER)-positief en/of progesteronreceptor (PR)-positief gemetastaseerd mammacarcinoom leidt tot vermindering van pijn, vooral in de aanwezigheid van botmetastasen.

**Conclusies**

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat hormonale therapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met een hormoongevoelig prostaatcarcinoom.  <i>C Boccardo 1990, Da Silva 1993, Rizzo 1990</i>
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat hormonale therapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met een hormoongevoelig mammacarcinoom.  <i>D Werkgroep</i>

## Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat chemotherapie en hormonale 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 hormonale therapie;
- de aanwezigheid van klachten;
- de lichamelijke toestand;
- de wens van de patiënt.

## Aanbeveling

Bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker moeten chemotherapie en hormonale therapie worden overwogen bij tumoren die daarvoor potentieel gevoelig zijn.

## Literatuur

- Abratt RP, Brune D, Dimopoulos MA, et al. Randomised phase III study of intravenous vinorelbine plus hormone therapy versus hormone therapy alone in hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1613-21.
- Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer – a randomized trial with quality of life as the primary outcome. *Br J Cancer* 2000;83:447-53.
- Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:64-9.
- Boccardo F, Decensi A, Guarneri D, et al. Zoladex with or without flutamide in the treatment of locally advanced or metastatic prostate cancer: interim analysis of an ongoing PONCAP study. *Eur Urol* 1990;18(Suppl 3):48-53.
- Breul J, Jakse G, Forster G, et al. 5-Fluorouracil versus folinic acid and 5-fluorouracil in advanced, hormone-resistant prostate cancer: a prospective randomized pilot trial. *Eur Urol* 1997;32:280-3.
- Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvement in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
- Coates A, Gebski V, Stat M, et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. *New Engl J Med* 1987;317:1490-5.
- Dancey J, Shepherd FA, Gralla R, et al. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004;43:183-94.
- Fraser A, Dobbs HJ, Ebbs SR, et al. Combination or mild single agent chemotherapy for advanced breast cancer? CMF vs epirubicin measuring quality of life. *Br J Cancer* 1993;67:402-6.
- Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, et al. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2395-405.
- Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8:163-8.
- Glimelius B, Hoffmann K, Sjöden PO, et al. Chemotherapy improves quality of life in advance pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593-600.

- Medical Research Council Lung Cancer Working Party. A randomized trial of three versus six courses of etoposide, cyclophosphamide, methotrexate and vincristine or six courses of etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer II: quality of life. *Br J Cancer* 1993;68:1157-66.
- Nilsson S, Strang P, Ginman C, et al. Palliation of bone pain in prostate cancer using chemotherapy and strontium-89. A randomized phase II study. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:352-7.
- Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, et al. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol* 1999;17:1654-63.
- Reni M, Cordio S, Milandri C, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2005;6:369-76.
- Rizzo M, Mazzei T, Mini E, et al. Leuprorelin acetate depot in advanced prostatic cancer: a phase II multicentre trial. *J Int Med Res* 1990;18(Suppl 1):114-25.
- Silva FC da. Quality of life in prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1993;24(Suppl 2):113-7.
- Stockler MR, Osoba D, Goodwin P, et al. Responsiveness to change in health-related quality of life in a randomized clinical trial: a comparison of the prostate cancer specific quality of life instrument (PROSQOLI) with analogous scales from the EORTC QLQ-C30 and a trial specific module. *J Clin Epidemiol* 1998;51:137-45.
- Sullivan BA, McKinnis R, Laufman LR. Quality of life in patients with metastatic colorectal cancer receiving chemotherapy: a randomized, double-blind trial comparing 5-FU versus 5-FU with leucovorin. *Pharmacother* 1995;15:600-7.
- Tannock IK, Wit R de, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351:1502-12.
- Vansteenkiste J, Vandebroek J, Nackaerts K, et al. Influence of cisplatin-use, age, performance status and duration of chemotherapy on symptom control in advanced non-small cell lung cancer: detailed symptom analysis of a randomised study comparing cisplatin-vindesine to gemcitabine. *Lung Cancer* 2003;40:191-9.

## 3.2 Radiotherapie

Bewijstabellen, zie *bijlagen 4 tot en met 11*.

### 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 bestralingsschema (bijvoorbeeld 25-35 fracties, 2 Gy per fractie, totale dosis 50-70 Gy, bestralingsduur 5-7 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 stralingsschade 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.

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

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 'sham-bestraling').

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

#### *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 (Macbeth 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 8-16 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 et al. 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 65-94% 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 + 50-60 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 50-70% 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 zinvol 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 et al. rapporteerden 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.

#### Conclusies

Niveau 3	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.  <i>C Allal 2003, Ashamalla 2003, Corry 2005, Crane 2001, Erridge 2005, Fietkau 1991, Fisher 1999, Hodson 1996, Homs 2004, Kolotas 2003, Kramer 2005, Li 2003, Lingareddy 1997, Macbeth 2001, Mannaerts 2001, Mohanti 2004, Morganti 2003, Nguyen 1997, Wong 1996</i>
Niveau 4	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.  <i>D Werkgroep</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat brachytherapie bij het niet-resectabel oesofaguscarcinoom even veel afname van pijn geeft als stentplaatsing. Het effect van brachytherapie houdt langer aan.  <i>A2 Homs 2004a en 2004b</i>
Niveau 1	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.  <i>A1 Macbeth 2001, Toy 2003 A2 Erridge 2005, Kramer 2005</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een lage bestralingsdosis even veel effect heeft op pijn ten gevolge van een recidief van rectumcarcinoom als een hogere bestralingsdosis.  <i>B Wong 1996</i>

#### Overige overwegingen

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 hoofdhalsgebied). De werkgroep ziet voor de kortdurende bestelingen 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 performancestatus (WHO-performancestatus 0-2) 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.

### Aanbeveling

Radiotherapie (uitwendig en/of brachytherapie), al dan niet in combinatie met andere behandelingsmodaliteiten, moet worden overwogen ter behandeling van pijn bij patiënten met kanker als gevolg van de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan).

#### 3.2.2 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 fractioneringschema's met pijn als primaire uitkomstmaat. Hierover zijn twee Cochranereviews verschenen. McQuay et al. vonden 20 gerandomiseerde onderzoeken over 43 verschillende radiotherapieschema's bij in totaal 1.933 evalueerbare patiënten (McQuay 2000). Sze et al. publiceerden 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 60-65% 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 2004) tot 84% (Mithal 1994). Hoewel in de verschillende onderzoeken na eenmalige bestraling meer herbestelingen 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 bestelingen (Van der Linden 2004). 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 resondeerde 73% van 342 patiënten met pijnlijke wervelmetastasen zonder verschil tussen 8 Gy of 24 Gy (Van der Linden 2005). Ook bij specifiek neuropathische 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 53-61% 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 *paragraaf 3.3*.

#### *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 (tot 33-66 Gy) meer respons leek te bewerkstelligen zonder extra morbiditeit. Bydder et al. behandelden 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).

#### *Hersenenmetastasen*

Hoewel radiotherapie voor de palliatie van symptomatische hersenenmetastasen 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 Hersenenmetastasen uit 2006 vermeldt dat 60-90% van de patiënten met neurologische klachten een verbetering bemerkt na radiotherapie (Verhagen 2006). De tijd tot overlijden brengt 75-80% door in een stabiele of verbeterde neurologische status. Bezjak et al. verrichtten 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

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat radiotherapie leidt tot een afname van pijn veroorzaakt door botmetastasen.  <i>C Hartsell 2005, Falkmer 2003, Kaasaa 2006, McQuay 2000, Roos 2003, Sze 2003, Sze 2004, Wu 2003</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat bij pijn veroorzaakt door botmetastasen een kortdurende bestraling even effectief is als een langdurige bestraling.  <i>A1 Falkmer 2003, McQuay 2000, Sze 2003, Sze 2004, Wu 2003</i> <i>A2 Hartsell 2005, Kaasaa 2006, Roos 2003</i>
Niveau 3	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.  <i>C Mithal 1994, Van der Linden 2004</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat voor pijnlijke wervelmetastasen een kortdurende bestraling even effectief is als een langdurige bestraling.  <i>A2 Van der Linden 2005</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat radiotherapie verlichting kan geven van pijn veroorzaakt door levermetastasen.  <i>C Bydder 2003, Mohiuddin 1996</i>

Niveau 3	Het is aannemelijk dat bestraling van hersenmetastasen leidt tot een vermindering van hoofdpijnlachten.  <i>C Bezjak 2002</i>
Niveau 4	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.  <i>D Werkgroep</i>

### Overige overwegingen

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 performancestatus (WHO-performancestatus 0-2) 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.

Relevant bij de keuze voor behandeling van botmetastasen is of er een kans is op complicaties zoals het optreden van een dwarslaesie bij wervelmetastasen of fracturen bij metastasen in lange pijpbeenderen. Zie voor een uitgebreidere bespreking hiervan *paragraaf 3.4*.

### Aanbevelingen

- Kortdurende radiotherapie moet worden overwogen bij de behandeling van pijn veroorzaakt door metastasen bij patiënten met kanker.
- Bij terugkeer van pijnklachten na een initiële respons kan een tweede behandeling met radiotherapie worden overwogen.

## Literatuur

- Allal A, Nicoucar K, Mach N. Quality of life in patients with oropharynx carcinomas: assessment after accelerated radiotherapy with or without chemotherapy versus radical surgery and postoperative radiotherapy. *Head Neck* 2003;25:833-9.
- Ashamalla H, Zaki B, Mokhtar B. Hyperfractionated radiotherapy and paclitaxel for locally advanced/unresectable pancreatic cancer. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2003;55:679-87.
- Bezjak A, Adam J. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. *Eur J Cancer* 2002;38:487-96.
- Bydder S, Spry N, Christie D. A prospective trial of short-fractionation radiotherapy for the palliation of liver metastases. *Australas Radiol* 2003;47:284-8.
- Cooper JS, Guo MD, Herskovic A. Chemotherapy of locally advanced esophageal cancer. *JAMA* 1999;281:1623-7.
- Corry J, Peters LJ, Costa ID. The 'QUAD SHOT' – a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2005;77:137-42.
- Crane C, Janjan N, Abbruzzese J. Effective pelvic symptom control using initial chemoradiation without colostomy in metastatic rectal cancer. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2001;49:107-16.
- Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2241-52.
- Erridge S, Gaze M, Price A. Symptom control and quality of life in people with lung cancer: a randomised trial of two palliative radiotherapy fractionation schedules. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:61-7.
- Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003;42:620-33.
- Fietkau R, Sauer R. Future prospects of radiotherapy in pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 1991;17:201-10.
- Fisher B, Perera F, Kocha W. Analysis of the clinical benefit of 5-fluorouracil and radiation treatment in locally advanced pancreatic cancer. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1999;45:291-5.
- Hartsell WF, Kanski AA, Scott CB, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:798-804.
- Hodson DI, Bruera E, Eapen L. The role of palliative radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Can J Oncol* 1996;6(Suppl 1):54-60.
- Homs M, Essink-Bot M, Borsboom GJ. Quality of life after palliative treatment for oesophageal cancer – a prospective comparison between stent placement and single dose brachytherapy. *Eur J Cancer* 2004;40:1862-71.
- Homs M, Steyerberg EW, Eijkenboom WM. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer. *Lancet* 2004;364:1497-504.
- Kaasaa S, Brenne E, Lundab JA. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8Gyx1) versus multiple fractions (3Gyx10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol* 2006;79:278-84.
- Kolotas C, Roddiger S, Strassman G. Palliative interstitial HDR brachytherapy for recurrent rectal cancer. Implantation techniques and results. *Strahlenther Onkol* 2003;179:458-63.
- Kramer GW, Wanders SL, Noordijk EM. Results of the Dutch national study of the palliative effect of irradiation using two different treatment schemes for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;22:2962-70.
- Li C, Chao Y, Chi K. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer; gemcitabine versus 5-fluorouracil. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2003;57:98-104.
- Linden YM van der, Lok JJ, Steenland E. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:528-37.
- Linden YM van der, Dijkstra SP. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer* 2005;103:320-8.
- Lingareddy V, Ahmad N, Mohiuddin M. Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1997;38:785-90.
- Macbeth F, Toy E, Coles B. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002143.
- Mannaerts G, Martijn H, Rutten H. Local tumor control and (disease-free) survival after surgery with pre- and intraoperative radiotherapy for primary non-resectable rectal cancer and local recurrence. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1460-6.
- McQuay HJ, Collins SL, Carroll D. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001793.
- Mithal NP, Needham PR, Hoskin PJ. Retreatment with radiotherapy for painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:1011-4.
- Mohanti BK, Umapathy H, Bahadur S. Short course palliative radiotherapy of 20 Gy in 5 fractions for advanced and incurable head and neck cancer: AIIMS study. *Radiother Oncol* 2004;71:275-80.
- Mohiuddin M, Chen E, Ahmad N. Combined liver radiation and chemotherapy for palliation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:722-8.
- Morganti A, Trodella L, Valentini V. Pain relief with short-term irradiation in locally-advanced carcinoma of the pancreas. *J Palliat Care* 2003;19:258-62.
- Nguyen T, Theobald S, Rougier P. Simultaneous high dose external irradiation and daily cisplatin in unresectable nonmetastatic adenocarcinoma of the pancreas; a phase I-II study. *Radiother Oncol* 1997;45:129-32.
- Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, et al. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol* 2005;75:54-63.
- Sze WM, Shelley MD, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy. A systematic review of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:345-52.
- Sze WM, Mike S, Ines H, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy – a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004721.
- Toy E, Macbeth F, Coles B. Palliative thoracic radiotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Oncol* 2003;26:112-20.
- Verhagen EH, Taphoorn MJB, Krol RJA. Richtlijn hersenmetastasen. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). *Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk*. Utrecht: Vereniging voor Integrale Kankercentra, 2006:343-59.
- Wong R, Malhaner R. Esophageal cancer: a systematic review. *Curr Probl Cancer* 2000;24:297-373.
- Wong R, Thomas G, Cummings B. The role of radiotherapy in the management of pelvic recurrence of rectal cancer. *Can J Oncol* 1996;6(Suppl 1):39-47.
- Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:594-605.

### 3.3 Radionucliden

Bewijstabellen, zie *bijlagen 12 en 13*.

#### 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 bestralingsdoses 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 *paragraaf 3.2*), sluit een radionuclidenbehandeling in een latere fase zeker niet uit.

In *tabel 2* 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 2 Radiofarmaca (Finlay 2005)**

Radionuclide	Carrier ligand	Halfwaardetijd (dagen)	Bèta-energie (MeV)	Gamma-energie (MeV)	Maximale reikwijdte (mm)	Tijd tot respons
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 = ethyleendi-aminetetramethyleenzuur; HEDP = 1-1-hydro-ethylideendifosfaat.

Voorafgaand aan de behandeling ondergaat de patiënt een botsintigram (99mTc-methyleendifosfonaat) om de foci met verhoogde opname te visualiseren en te matchen met de anamnestic pijnlijke lokalities. 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).

#### Wetenschappelijke onderbouwing

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) (*paragraaf 3.3.1*);
2. onderlinge vergelijking tussen diverse radionucliden, aantal toedieningen, doseringen (Piffanelli 2001, Resche 1997, Sciuto 2001, Tian 1999) (*paragraaf 3.3.2*);
3. behandeling met Sr-89-chloride ten opzichte van uitwendige radiotherapie (Oosterhof 2003, Quilty 1994) (*paragraaf 3.3.3*);
4. uitwendige radiotherapie met of zonder aanvullend Sr-89-chloride (Porter 1993, Smeland 2003) (*paragraaf 3.3.4*);
5. behandeling met Sr-89-chloride met of zonder aanvullende chemotherapie (Sciuto 1996, Sciuto 2002) (*paragraaf 3.3.5*);
6. chemotherapie met of zonder aanvullend Sr-89-chloride (Tu 2001) (*paragraaf 3.3.6*);
7. chemotherapie ten opzichte van Sr-89-chloride (Nilsson 2005) (*paragraaf 3.3.7*).

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 Cochranereviews (McQuay 2000, Roque 2003). McQuay et al. rapporteerden naast 20 RCT's over 43 verschillende radiotherapieschema's aanvullend over acht zeer diverse RCT's met betrekking tot pijnbestrijding met radionucliden. Roque et al. behandelden 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.

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

Twee dubbelblind gerandomiseerde onderzoeken vergeleken Sm-153-EDTMP met placebo: Serafini et al. observeerden 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 et al. noteerden bij 152 patiënten met prostaatacarcinoom 37% afname in opioïdgebruik na Sm-153-EDTMP ten opzichte van 26% toename na placebo (Sartor 2004).

Lewington et al. publiceerden 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).

### Conclusie

Niveau 1	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.  <i>A1 Bauman 2005, Finlay 2005, McQuay 1999, Roque 2003</i> <i>A2 Han 2002, Lewington 1991, Maxon 1991, Sartor 2004, Serafini 1998</i>
----------	---

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

Er zijn twee onderzoeken verschenen waarin het pijnstillend effect van diverse radionucliden onderling vergeleken is. Piffanelli et al. publiceerden 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 et al. publiceerden 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 (4 dagen versus 21 dagen,  $p < 0,001$ ).

Verschillende sterkten van Sm-153-EDTMP werden bekeken door Tian et al. (37 MBq versus 18 MBq) en Resche et al. (0,5 mCi/kg versus 1,0 mCi/kg). In beide onderzoeken zaten ruim 100 patiënten met prostaatacarcinoom, mammacarcinoom, longcarcinoom en overige carcinomen. Tian et al. rapporteerden een gelijk effect van 84% met 33% myelotoxiciteit (Tian 1999). Resche et al. vonden echter een verbetering van de respons van 55% naar 70% na vier weken met de hogere dosis (Resche 1997).

### Conclusies

Niveau 2	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.  <i>A2 Sciuto 2001</i> <i>B Piffanelli 2001</i>
----------	--

Niveau 2	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.  <i>A2 Sciuto 2001</i>
----------	--

### 3.3.3 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:  $\pm 67$ -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 leukocyten- 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.

### Conclusie

Niveau 1	Het is aangetoond dat er geen verschil is in lokale respons op pijn bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatacarcinoom tussen een behandeling met Sr-89-chloride en uitwendige radiotherapie.  <i>A2 Oosterhof 2003, Quilty 1994</i>
----------	--

### 3.3.4 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 et al. rapporteerden 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 et al. 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-3-4-toxiciteit 10% versus 0% leukopenie, 32% versus 3% trombopenie (Porter 1993), en graad-1-2-toxiciteit 35% versus 12% leukopenie, 15% versus 4% trombopenie (Smeland 2003).

### Conclusie

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 prostaatacarcinoom.

### 3.3.5 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 et al. bestudeerde bij 30 patiënten met prostaatacarcinoom de toevoeging van carboplatine 100 mg/m<sup>2</sup> 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 mg/m<sup>2</sup> 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 performanscore verbeterde bij 66% van de patiënten na cisplatine versus 26% na placebo ( $p = 0,002$ ).

### Conclusie

Niveau 2

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 prostaatacarcinoom.

A2 Sciuto 2002  
C Sciuto 1996

### 3.3.6 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 7 maanden,  $p < 0,001$ ).

### Conclusie

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat de toevoeging van Sr-89-chloride aan een behandeling met chemotherapie voor botmetastasen ten gevolge van prostaatacarcinoom zowel een overlevingsvoordeel als een langere pijnrespons kan bewerkstelligen

B Tu 2001

### 3.3.7 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.

### Conclusie

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat er geen verschil in pijnrespons is bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatacarcinoom tussen een behandeling met Sr-89-chloride of chemotherapie.

B Nilsson 2005

### Overige 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 botsintigrafie 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 3) 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 3 Criteria voor behandeling (vrij naar Finlay 2005)

Radionuclide	Trombocyten	Leukocyten	Hemoglobine	Serum-creatinine	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 hormonale therapie. De werkgroep is van mening dat combinatietherapieën met overige behandelingsmodaliteiten alleen in onderzoeksverband zouden moeten worden toegepast.

## Aanbevelingen

- Bij patiënten met multifocale pijnklachten op basis van uitgebreide osteoblastische botmetastasering ten gevolge van primaire tumoren moet behandeling met een radionuclide worden overwogen.
- Bij progressie van pijnklachten na initiële respons kan een tweede behandeling met een radionuclide worden overwogen.

## Literatuur

- Ahonen A, Joensuu H. Samarium-153-EDTMP in bone metastases. *J Nucl Biol Med* 1994;38(4 Suppl 1):123-7.
- Bauman G, Charette M. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastases-a systematic review. *Radiother Oncol* 2005;75:258-70.
- Finlay I, Mason M, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6:392-400.
- Han S, Klerk J de. The PLACORHEN study; a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (186)Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. Placebo Controlled Rhenium Study. *J Nucl Med* 2002;43:1150-6.
- Lewington V, McEwan A. A prospective, randomized double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer* 1991;27:954-8.
- Maxon H, Schroder L. Rhenium-186(Sn)HEDP for treatment of painful osseous metastases: results of a double-blind crossover comparison with placebo. *J Nucl Med* 1991;32:1877-81.
- McQuay HJ, Collins SL, Carroll D. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001793.
- Nilsson S, Strang P. Palliation of bone pain in prostate cancer using chemotherapy and strontium-89. A randomized phase II study. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:352-7.
- Oosterhof GO, Roberts JT, Reijke TM de. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol* 2003;44:519-26.
- Piffanelli A, Dafermou A. Radionuclide therapy for painful bone metastases. An Italian multicentre observational study. Writing Committee of an Ad Hoc Study Group. *Q J Nucl Med* 2001;45:100-7.
- Porter AT, McEwan AJ, Powe JE. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1993;25:805-13.
- Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994;31:33-40.
- Resche I, Chatal J. A dose-controlled study of 153Sm-ethylenediaminetetramethyl- enephosphoante (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer* 1997;33:1583-91.
- Robinson R, Preston D. Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. *JAMA* 1995;274:420-4.
- Roque M, Martinez-Zapata M. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003347.
- Sciuto R, Festa A. Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:101-9.
- Sciuto R, Maini C. Radiosensitization with low-dose carboplatin enhances pain palliation in radioisotope therapy with strontium-89. *Nucl Med Commun* 1996;17:799-804.
- Sciuto R, Festa A. Effects of low-dose cisplatin on 89Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial. *J Nucl Med* 2002;43:79-86.
- Sartor O, Reid R. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004;63:940-5.
- Serafini A, Houston S. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using Samarium-153 leixidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16:1574-81.

- Smeland S, Erikstein B, Aas M. Role of strontium-89 as adjuvant to palliative external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2003;56:1397-404.
- Tian J, Zhang J. Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single-dose samarium-153-ethylenediaminetetramethylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China. *Eur J Nucl Med* 1999;26:2-7.
- Tu S, Millikan R. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomized phase II trial. *Lancet* 2001;357:336-41.

### 3.4 Chirurgie

Bewijstabelen, zie *bijlagen 14 en 15*.

#### 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.

#### 3.4.1 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 darmpassage, bijvoorbeeld bij obstructie van de darm ten gevolge van tumoringroei.

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. 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 et al. rapporteerden 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 prostaatacarcinoom 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.

#### Conclusies

Niveau 3	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 prostaatacarcinoom.  <i>C Kamat 2003, Verrees 1996, Yeung 1993</i>
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat het aanleggen van een (uro- of colo-) stoma of gastro-intestinale bypass afname van pijn kan bewerkstelligen.  <i>D Werkgroep</i>

#### Overige overwegingen

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 onliggend 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*' hoofd-halstumoren (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.

## Aanbeveling

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.

### 3.4.2 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 (*paragraaf 3.4.2.1*);
2. botmetastasen in lange pijpbeenderen (femur, humerus) (*paragraaf 3.4.2.2*);
3. metastasen in huid of subcutis (*paragraaf 3.4.2.3*).

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 respondeerden op onder meer eerdere radiotherapie (Goetz 2004).

## Conclusie

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat een percutane radiofrequente ablatie leidt tot afname van pijn bij patiënten met botmetastasen.

C Goetz 2004

## Aanbeveling

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.

### 3.4.2.1 Botmetastasen in wervels

Naast radiotherapie (zie ook *paragraaf 3.2*) is een operatieve ingreep een van de behandel mogelijkheden voor pijnlijke wervelmetastasen. Deze kan variëren van minimaal invasief (bijvoorbeeld vertebroplastiek: het inspuiten van de laesie met polymethylmetacrylaat (PMMA) ter versteviging), tot beperkt (bijvoorbeeld posterieure laminectomie) of uitgebreid (bijvoorbeeld 'en bloc'-resectie van de wervel door middel van anterieure en/of posterieure benadering). In het algemeen geldt dat hoe uitgebreider de ingreep is, hoe groter de kans op postoperatieve complicaties. Patiënten worden naar aanleiding van de ernst van de klachten ingedeeld in een aantal prognostische groepen (Frankel 1969, Harrington 1986). De keuze van behandeling wordt gemaakt afhankelijk van eerdere radiotherapie, aanwezigheid van wervelinstabiliteit en/of inzakkingsfracturen, en aanwezigheid van compressie van myelum en/of zenuwen met neurologische uitval. In verband met een reële kans op postoperatieve morbiditeit en ook mortaliteit van een chirurgische ingreep zijn de prognose op korte termijn en de performanscore daarnaast van doorslaggevend belang om een behandelkeuze te maken (Van der Linden 2005). Vaak hangt dit samen met het soort primaire tumor, waarbij het mammacarcinoom over het algemeen het meest gunstige beloop heeft.

Over het effect op pijn van de vertebroplastiek zijn geen vergelijkende onderzoeken verschenen, wel casusseries (Barr 2000 (n=8), Cheung 2006 (n=13), Fourney 2003 (n=56), Kose 2006 (n=34), Weill 1996 (n=37)). In deze publicaties werden zowel patiënten met wervelfracturen ten gevolge van osteoporose als patiënten met wervelfracturen ten gevolge van metastasen geïnccludeerd. De respons varieerde van 50 tot 89%, zonder dat ernstige complicaties werden gemeld.

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 (0-60 mg) ten opzichte van 4,8 mg (0-200 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, Fourney 2001, Fourney 2003, Gerszten 2005, Golaskan 1998, Holman 2005, Jackson 2001, Schoeggl 2002, Wang 2004).

## Conclusies

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat een vertebroplastiek leidt tot afname van rugpijn bij patiënten met wervelfracturen als gevolg van metastasen.

C Barr 2000, Cheung 2006, Fourney 2003, Kose 2006, Weill 1996

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een laminectomie of een wervelresectie met reconstructie leidt tot afname van rugpijn bij patiënten met wervelmetastasen.
	<i>B Patchell 2005</i> <i>C Atanasiu 1993, Bilsky 2000, Colak 2004, Fourney 2001, Fourney 2003, Gerszten 2005, Golaskan 1998, Holman 2005, Jackson 2001, Schoeggl 2002, Wang 2004</i>

### Overige overwegingen

Een vertebroplastiek kan worden overwogen bij een wervelfractuur en heftige pijnklachten die niet reageren op radiotherapie of wanneer patiënten eerder zijn behandeld met radiotherapie die tot het maximum is gegeven vanwege bereikte radiatietolerantie van het myelum. 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 2006):

- 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.

### Aanbevelingen

- Een vertebroplastiek kan worden overwogen bij patiënten met een wervelfractuur ten gevolge van een metastase en ernstige pijnklachten, bij wie radiotherapie onvoldoende effectief is gebleken of niet meer mogelijk is.
- Bij pijnlijke wervelmetastasen is uitgebreide chirurgie (bij voorkeur wervelresectie met reconstructie, eventueel laminectomie) alleen te overwegen bij patiënten bij wie radiotherapie niet effectief is gebleken, of bij patiënten met neurologische uitval en/of een ingezakte wervel met een levensverwachting van > 3-6 maanden en een goede 'performance-index'.

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

Bij botmetastasen in lange pijpbeenderen valt een onderverdeling te maken in al gefractureerde laesies en zogenaemde '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.

### Conclusies

Niveau 3	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.
	<i>C Algan 1996, Ampil 2001, Assal 2000, Athwal 2005, Bickels 2005, Dijkstra 1994, Talbot 2005, Ward 2003</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een chirurgische stabilisatie van een 'impending lesion' in femur of humerus het optreden van een pathologische fractuur voorkomt.
	<i>C Dijkstra 1994</i>

### Overige overwegingen

Het is moeilijk bij pijnlijke 'impending lesions' in lange pijpbeenderen een reële inschatting te maken van het kortetermijnrisico 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 2004). 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 2004). De werkgroep is daarom van mening dat bij een laag risico kortdurende radiotherapie kan worden gegeven voor pijn. Bij een hoog risico moet profy-

lactische 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, prostaatcarcinoom of de ziekte van Kahler (zie ook *paragraaf 3.5*).

### Aanbeveling

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.

#### 3.4.2.3 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.

### Conclusie

Niveau 4

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met pijnlijke metastasen in huid of subcutis een operatieve ingreep afname van pijn kan geven.

*D Werkgroep*

### Aanbeveling

Bij patiënten met pijnlijke metastasen in huid of subcutis kan een operatieve ingreep worden overwogen.

### Literatuur

- Algan S, Horowitz S. Surgical treatment of pathological hip lesion in patients with metastatic disease. *Clin Orthop Relat Res* 1996;332:223-31.
- Ampil F, Sadasivan K. Prophylactic and therapeutic fixation of weight-bearing long bones with metastatic cancer. *South Med J* 2001;94:394-6.
- Assal M, Zanone X. Osteosynthesis of metastatic lesions of the proximal femur with a solid femoral nail and interlocking spiral blade inserted without reaming. *J Orthop Trauma* 2000;14:394-7.
- Atanasiu J, Badatcheff F. Metastatic lesions of the cervical spine. A retrospective analysis of 20 cases. *Spine* 1993;18:1279-84.
- Athwal G, Chin P. Coonrad-Morrey total elbow arthroplasty for tumours of the distal humerus and elbow. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87:1369-74.
- Barr J, Barr M. Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. *Spine* 2000;25:923-8.
- Bickels J, Kollender Y. Function after resection of humeral metastases: analysis of 59 consecutive patients. *Clin Orthop Relat Res* 2005;437:201-8.
- Bilsky M, Boland P. Single-stage posterolateral transpedicle approach for spondylectomy, epidural decompression, and circumferential fusion of spinal metastases. *Spine* 2000;25:2240-9.
- Callstrom MR, Charboneau JW, Goetz MP. Image-guided ablation of painful metastatic bone tumors: a new and effective approach to a difficult problem. *Skeletal Radiol* 2006;35:11-15.
- Cheung G, Chow E. Percutaneous vertebroplasty in patients with intractable pain from osteoporotic or metastatic fractures: A prospective study using quality-of-life assessment. *Can Assoc Radiol J* 2006;57:13-21.
- Colak A, Kutlay M. Two-staged operation on C2 neoplastic lesions: anterior excision and posterior stabilisation. *Neurosurg Rev* 2004;27:189-93.
- Dijkstra S, Wiggers T, Geel BN van, et al. Impending and actual pathological fractures in patients with bone metastases of the long bones. A retrospective study of 233 surgically treated fractures. *Eur J Surg* 1994;160:535-42.
- Eifel PJ. Chemoradiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 2006;16:177-85.
- Eggermont A, Schraffordt Koops H. Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor-alpha in combination with interferon-gamma and melphalan for non-resectable extremity soft tissue sarcomas; a multicentre trial. *J Clin Oncol* 1996;14:2653-65.
- Feuer D, Broadley K. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, issue 3, Art.No: CD002764. DOI:10.1002/14651858. CD002764.
- Fourney D, Schomer D. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg* 2003;98(1 Suppl):21-30.
- Fourney D, Bi-Said D. Use of pedicle screw fixation in the management of malignant spinal disease: experience in 100 consecutive procedures. *J Neurosurg* 2001;94(1 Suppl):25-37.
- Fourney D, York J. Management of atlantoaxial metastases with posterior occipitocervical stabilization. *J Neurosurg* 2003;98(2 Suppl):165-70.
- Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, et al. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia* 1969;7:179-92.
- Gerszten P, Germanwala A. Combination kyphoplasty and spinal radiosurgery: a new treatment paradigm for pathological fractures. *J Neurosurg Spine* 2005;3:296-301.
- Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;22:300-6.
- Golaskan Z, York J. Transthoracic vertebrectomy for metastatic spinal tumors. *J Neurosurg* 1998;89:599-609.
- Graeff A de, Taphoorn MJB, Lindeman E, et al. Richtlijn dwarslaesie. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). *Palliatieve zorg: richtlijnen voor de praktijk*. Utrecht: VIKC, januari 2006:235-51.
- Grunhagen D, Wilt J de. Technology Insight: utility of TNF-based isolated limb perfusion to avoid amputation of irresectable tumors of the extremities. *Nature Clin Practice Oncol* 2006;3:94-103.
- Harrington KD. Metastatic disease of the spine. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68:1110-5.
- Holman P, Suki D. Surgical management of metastatic disease of the lumbar spine: experience with 139 patients. *J Neurosurg Spine* 2005;2:550-63.

- Jackson R, Loh S. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. *J Neurosurg* 2001;94(1 Suppl):18-24.
- Kamat A, Huang S. Total pelvic exenteration: effective palliation of perineal pain in patients with locally recurrent prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1868-71.
- Kose KC, Cebesoy O, Akan B, et al. Functional results of vertebral augmentation techniques in pathological vertebral fractures of myelomatous patients. *J Natl Med Assoc* 2006;98:1654-8.
- Koswig S, Budach V. [Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study]. *Strahlenther Onkol* 1999;175:500-8.
- Lefebvre JL. Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol* 2006;7:747-55.
- Linden YM van der, Dijkstra PDS, Vonk EJA, et al. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column. *Cancer* 2005;103:320-8.
- Linden YM van der, Dijkstra PD, Kroon HM, et al. Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. Results based on a randomised trial of radiotherapy. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86B:5665-73.
- Linden YM van der, Kroon HM, Dijkstra PD, et al. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomized trial. *Radiother Oncol* 2003;69:21-31.
- Patchell R, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:643-8.
- Schoeggel A, Reddy M. Neurological outcome following laminectomy in spinal metastases. *Spinal Cord* 2002;40:363-6.
- Talbot M, Turcotte R. Function and health status in surgically treated bone metastases. *Clin Orthop Relat Res* 2005;438:215-20.
- Taylor RS, Taylor RJ. Balloon kyphoplasty and vertebroplasty for vertebral compression fractures: a comparative systematic review of efficacy and safety. *Spine* 2006;31:2747-55.
- Verrees J, Fernandez-Trigo V. Rectal cancer recurrence after prior resection and radiotherapy: palliation following additional surgery. *Int J Colorectal Dis* 1996;11:211-6.
- Wang J, Boland P. Single-stage posterolateral transpedicular approach for resection of epidural metastatic spine tumors involving the vertebral body with circumferential reconstruction: results in 140 patients. *J Neurosurg Spine* 2004;11:287-98.
- Ward W, Holsenbeck S. Metastatic disease of the femur: surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2003;415(Suppl):S230-44.
- Weill A, Chiras J, Simon JM, et al. Spinal metastases: indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology* 1996;199:241-7.
- Wunder J, Ferguson P. Acetabular metastases: planning for reconstruction and review of results. *Clin Orthop Relat Res* 2003;415(Suppl):S187-97.
- Yeung R, Moffat F. Pelvic exenteration for recurrent and extensive primary colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1993;15:1853-8.

### 3.5 Bisfosfonaten

#### 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 onderzoeksverband gebruikgemaakt 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.).

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Het literatuuronderzoek leverde vier Cochranereviews op over de rol van bisfosfonaten bij respectievelijk de ziekte van Kahler (multipel myeloom) (Djulbegovic 2002), het mammacarcinoom (Pavlakis 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 placebogecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatacarcinoom (Dearnaly 2003, Ernst 2003, Kylmala 1993, Kylmala 1997, Saad 2002, Saad 2004, Small 2003) en één placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van diverse andere soorten kanker (Rosen 2003, Rosen 2004).

In de Cochranereview over de rol van bisfosfonaten bij de ziekte van Kahler werden 11 gerandomiseerde onderzoeken met een bisfosfonaat (4x pamidroninezuur, 4x clodroninezuur, 2x etidroninezuur en 1x ibandroninezuur) versus placebo (8x) of geen behandeling (3x) opgenomen (Djulbegovic 2002). Twee andere onderzoeken, 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 Cochranereview over de rol van bisfosfonaten bij (meestal osteolytische) botmetastasen bij het mammacarcinoom werden 16 gerandomiseerde onderzoeken met een bisfosfonaat (7x pamidroninezuur, 5x clodroninezuur, 3x ibandroninezuur en 1x zoledroninezuur) versus placebo (14x) of geen behandeling (2x) opgenomen (Pavlakis 2005). Twee andere onderzoeken 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 Cochranereview gedefinieerd als ontstaan van nieuwe botmetastasen, pathologische fractures, ruggenmergcompressie, 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 Cochranereview 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, Kylmala 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, Saad 2004).

Een placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek 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 skeletgerelateerde morbiditeit (Rosen 2003, Rosen 2004).

In de Cochranereview over de rol van bisfosfonaten in het algemeen werden 25 onderzoeken (acht 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 onderzoeken waren ook opgenomen in de andere Cochranereviews. 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 ziekten dan de ziekte van Kahler en botmetastasen ten gevolge van het mamma- of prostaatacarcinoom is niet systematisch onderzocht; in deze onderzoeken was er altijd sprake van een heterogene groep van patiënten.

## Conclusies

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

## Overige overwegingen

De bijwerkingen van bisfosfonaten zijn in het algemeen gering. Asymptomatische hypocalciëmie, temperatuurverhoging, spier- en gewrichtspijn (bij pamidroninezuur), gastro-intestinale klachten (misselijkheid, braken en diarree, vooral bij orale toediening van clodroninezuur en ibandroninezuur) en nierfunctiestoornissen (bij zoledroninezuur) zijn beschreven (Djulbegovic 2005, 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 mamma carcinoom 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 achteruitgaat (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 prostaata carcinoom is onzeker. Clodroninezuur en pamidroninezuur zijn niet effectief. Slechts één onderzoek toont een significant effect aan van zoledroninezuur ten opzichte van placebo. Bij deze patiëntengroep zal een afweging moeten worden gemaakt tussen de voor- en nadelen van intraveneuze behandeling met zoledroninezuur.

## Aanbevelingen

- Bisfosfonaten moeten standaard worden voorgeschreven bij patiënten met multipel myeloom (ziekte van Kahler) of met osteolytische botmetastasen ten gevolge van een mamma carcinoom, mits er sprake is van een levensverwachting van langer dan drie maanden.
- Behandeling met zoledroninezuur i.v. kan worden overwogen bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaata carcinoom, mits er sprake is van een levensverwachting van langer dan drie maanden.
- Er is onvoldoende grond om bisfosfonaten standaard voor te schrijven bij botmetastasen ten gevolge van andere vormen van kanker dan hierboven genoemd.

## Literatuur

- Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:3719-36.
- Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist* 2004;9(Suppl 4):14-27.

- Dearnaly DP, Sydes MR, Mason MD, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1300-11.
- Djulbegovic B, Wheatly K, Ross J, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003188.
- Ernst DS, Tannock IF, Winguist EW, et al. Randomised, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 2003;21:3335-42.
- Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1378-91.
- Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-57.
- Kylmala T, Tammela T, Risteli L, et al. Evaluation of the effect of oral clodronate on skeletal metastases with type I collagen metabolites. A controlled trial of the Finnish Prostate Cancer Group. *Eur J Cancer* 1993;29A:821-5.
- Kylmala T, Taube T, Tammela TL. Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain: A double-blind placebo-controlled study in patients with metastatic prostate cancer. *Br J Cancer* 1997;94:1458-68.
- Mannix K, Ahmedzai SH, Anderson H, et al. Using bisphosphonates to control the pain of bone metastases: evidence-based guidelines for palliative care. *Pall Med* 2000;14:455-61.
- Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003474.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, randomized trial – the zoledronic acid lung cancer and other solid tumors study group. *J Clin Oncol* 2003;21:3150-7.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung cancer and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100:2613-21.
- Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003;327:469-72.
- Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol Assess* 2004;8:1-176.
- Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-68.
- Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82.
- Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4277-84.
- Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002068.
- Yen KK, Shelley M, Sze WM, et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006250.

### 3.6 Niet-opioïden

Bewijstabellen, zie *bijlagen 16 tot en met 19*.

#### Inleiding

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)-pijnladder is in 1986 ontstaan om wereldwijd een handvat te bieden voor de aanpak van pijn bij patiënten met kanker. Deze pijnladder 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-steroidaal anti-inflammatoir middel (NSAID). Als tweede stap wordt een zwak werkend opioïd (bijvoorbeeld codeïne) toegevoegd en als derde stap wordt gestart met een sterk werkend opioïd.

Met betrekking tot het gebruik van niet-opioïden wordt in deze paragraaf aandacht besteed aan paracetamol, NSAID's en cannabinoïden. Het gebruik van acetylsalicylzuur blijft buiten beschouwing omdat dit middel geen meerwaarde heeft ten opzichte van paracetamol terwijl de kans op bijwerkingen (maagschade; invloed op de trombocyt-functie) groter is. Verder wordt aandacht besteed aan de vraag of paracetamol moet worden gecontinueerd als wordt gestart met een sterk werkend opioïd.

#### 3.6.1 Paracetamol

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Het literatuuronderzoek 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 kankergerelateerde 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.

#### Conclusies

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat paracetamol effectief is als eerste stap bij de behandeling van matig ernstige pijn bij patiënten met kanker.
	<i>D Werkgroep</i>
	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.

#### Overige overwegingen

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).

#### 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

- Axelsson B, Christensen SB. Is there an additive analgesic effect of paracetamol at step 3? A double-blind randomised controlled study. *Palliative Medicine* 2003;17:724-5.
- McQuay HJ, Edwards JE. Meta-analysis of single dose tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2003;28:19-22.
- Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesthesia* 2005;94:505-13.
- Stambaugh JE. Additive analgesia of oral butorfanol/acetaminophen in patients with pain due to metastatic carcinoma. *Curr Ther Res Clin Exp* 1982;31:386-92.
- Stockler M, Vardy J, Pillai A, et al. Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J Clin Oncol* 2004;16:3389-94.

### 3.6.2 Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's)

#### Wetenschappelijke onderbouwing

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 1988-1, Staquet 1989, Ventafridda 1975);
- NSAID versus NSAID: 16 onderzoeken (Corli 1993, Galluci 1992, Martino 1978, Minotti 1998, Panutti 1999, Rodriguez 2003, Sacchetti 1984, Saxena 1994, Toscani 1993, Toscani 1994, Turnbull 1986, Ventafridda 1990-1, Ventafridda 1990-2, Wool 1991, Yalçın 1997, Yalçın 1998);
- NSAID versus opioïd: 12 onderzoeken (Bosek 1994, Dellelijn 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: 7 onderzoeken (Carlson 1990, Minotti 1989, Minotti 1998, Moertel 1974, Stambaugh 1988-1, Staquet 1993, Strobel 1992);
- NSAID + opioïd versus opioïd: 10 onderzoeken (Bjorkman 1993, Chary 1994, Ferrer-Brechner 1984, Johnson 1994, Legeby 2005, Lomen 1986, Mercadante 2002, Stambaugh 1988-2, 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 NSAID's gebruikt. Slechts een deel (acetylsalicylzuur, naproxen, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, piroxicam, diflu-

nisal en sulindac) van de gebruikte NSAID's 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 1998, Sacchetti 1984, Moertel 1971, Moertel 1974, Pellegrini 1983, Puglisi 1989, Stambaugh 1981, Stambaugh 1988-1, 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 NSAID's met elkaar worden vergeleken (Corli 1993, Galluci 1992, Martino 1978, Minotti 1998, Panutti 1999, Rodriguez 2003, Sacchetti 1984, Saxena 1994, Toscani 1993, Toscani 1994, Turnbull 1986, Ventafridda 1990-1, Ventafridda 1990-2, Wool 1991, Yalçın 1997, Yalçın 1998) laten vier onderzoeken verschil in effectiviteit zien (ketoprofen > acetylsalicylzuur (Sacchetti 1984), ketorolac > diclofenac (Wool 1991), diflunisal > 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 NSAID's (Ventafridda 1990-1 en 1990-2)). 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 NSAID's aangetoond (Richtlijn NSAID-gebruik 2003).

Wanneer de effectiviteit van NSAID's wordt vergeleken met die van opioïden, laten vier van de 12 onderzoeken een meerwaarde zien van NSAID's (Dellelijn 1994, Moertel 1971, Sunshine 1988, Tonachella 1985). Zeven onderzoeken tonen minder bijwerkingen bij gebruik van NSAID's (Bosek 1994, Dellelijn 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 NSAID's 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 1998, Moertel 1974, Stambaugh 1988-1, Staquet 1993, Strobel 1992) of een opioïd alleen (Bjorkman 1993, Chary 1994, Ferrer-Brechner 1984, Johnson 1994, Legeby 2005, Lomen 1986, Mercadante 2002, Stambaugh 1988-2, Tuncer 2003, Weingart 1985), laten 12 onderzoeken (Bjorkman 1993, Carlson 1990, Chary 1994, Ferrer-Brechner 1984, Legeby 2005, Lomen 1986, Mercadante 2002, Moertel 1974, Stambaugh 1988-2, 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.

## Conclusies

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat eenmalige toediening van niet-selectieve NSAID's effectiever is dan eenmalige toediening van placebo bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.</p> <p><i>B Bergmann 1994, Bosek 1996, Carlson 1990, Fuccella 1975, Jones 2000, Martino 1976, Moertel 1971, Moertel 1974, Pellegrini 1983, Puglisi 1989, Stambaugh 1981, Stambaugh 1988-1, Staquet 1989, Ventafridda 1975</i></p>
Niveau 2	<p>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.</p> <p><i>B Corli 1993, Galluci 1992, Martino 1978, Minotti 1998, Panutti 1999, Rodriguez 2003, Sacchetti 1984, Saxena 1994, Toscani 1993, Toscani 1994, Turnbull 1986, Ventafridda 1990-1, Ventafridda 1990-2, Wool 1991, Yalçın 1997, Yalçın 1998</i></p>
	<p>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.</p>
Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat de combinatie van een niet-selectief NSAID en een opioïd bij kortdurende toediening (&lt; 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.</p> <p><i>B Bjorkman 1993, Carlson 1990, Chary 1994, Ferrer-Brechner 1984, Legeby 2005, Lomen 1986, Mercadante 2002, Moertel 1974, Stambaugh 1988-2, Strobel 1992, Tuncer 2003, Weingart 1985</i></p>

## Overige overwegingen

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 NSAID's bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. De vaak gehoorde bewering dat NSAID's 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 1999).

Gezien het ontbreken van onderzoeken over de effectiviteit van COX-2-selectieve NSAID's bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker en het (vaker) optreden van cardio-

vasculaire 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 NSAID's op grond van aangetoonde verschillen in effectiviteit of kans op bijwerkingen.

Bij de besluitvorming moeten de risico's van het gebruik van NSAID's (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 NSAID's bij de behandeling van patiënten met matig ernstige pijn wanneer met paracetamol of opioïden onvoldoende pijnstilling wordt bereikt.

## Aanbeveling

Het gebruik van niet-selectieve NSAID's, 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

- Bergmann JF, Chassany O, Gandiol J, et al. A randomised clinical trial of the effect of informed consent on the analgesic activity of placebo and naproxen in cancer pain. *Clin Trials Metaanal* 1994;29:41-7.
- Bjorkman R, Ullman A, Hedner J. Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:1-5.
- Bosek V, Cox CE. Comparison of analgesic effect of locally and systemically administered ketorolac in mastectomy patients. *Ann Surg Oncol* 1996;3:62-6.
- Bosek V, Miguel R. Comparison of morphine and ketorolac for intravenous patient-controlled analgesia in post-operative cancer patients. *Clin J Pain* 1994;10:314-8.
- Carlson RW, Borrison RA, Sher HB, et al. A multiinstitutional evaluation of the analgesic efficacy and safety of ketorolac tromethamine, acetaminophen plus codeine and placebo in cancer pain. *Pharmacotherapy* 1990;10:211-6.
- Chary S, Goughnour BR, Moulin DE, et al. The dose-response relationship of controlled release codeine (Codeine Contin) in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:363-71.
- Corli O, Cozzolino A, Scaricabarozzi I. Nimesulide and diclofenac in the control of cancer-related pain. Comparison between oral and rectal administration. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):152-5.
- Dellemijn PLI, Verbiest HBC, Vliet JJ van, et al. Medical therapy of malignant nerve pain. A randomised double-blind explanatory trial with naproxen versus slow-release morphine. *Eur J Cancer* 1994;30A:1244-50.

- Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, et al. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994;12:2756-65.
- Estape J, Vinolas N, Gonzales B, et al. Ketorolac, a new non-opioid analgesic: a double-blind trial versus pentazocine in cancer pain. *J Int Med Res* 1990;18:298-304.
- Ferrer-Brechner T, Ganz P. Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain. *Am J Med* 1984;77:78-83.
- Fuccella LM, Conti F, Corvi G, et al. Double-blind study of the analgesic effect of indoprofen (K 4277). *Clin Pharmacol Ther* 1975;17:277-83.
- Galluci M, Toscani F, Mapelli A, et al. Nimesulide in the treatment of advanced cancer pain. Double-blind comparison with naproxen. *Arzneimittelforschung* 1992;42:1028-30.
- Jameel A, Stein RC, Rawson NSB, et al. Comparative study of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine in patients experiencing cancer pain. *Int J Oncol* 1995;6:1307-11.
- Jenkins CA, Bruera E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as adjuvant analgesics in cancer patients. *Palliat Med* 1999;13:183-6.
- Johnson JR, Miller AJ. The efficacy of choline magnesium trisalicylate (CMT) in the management of metastatic bone pain: a pilot study. *Palliat Med* 1994;8:129-35.
- Jones RD, Miles W, Pranker R, et al. Tenoxicam i.v. in major gynaecological surgery – pharmacokinetic, pain relief and haematological effects. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:491-500.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade, 2003.
- Legeby M, Sandelin K, Wickman M, et al. Analgesic efficacy of diclofenac in combination with morphine and paracetamol after mastectomy and immediate breast reconstruction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1360-6.
- Lomen PL, Samal BA, Lamborn KR, et al. *Am J Med* 1986;80(3A):83-7.
- Luo J, Wang H, Wang H, et al. Treatment of moderate and severe cancer pain by lornoxicam: 32 cases report. *Chin J Clin Rehab* 2003;7:656-7.
- Martino G, Emanuelli A, Mandelli V, et al. A controlled study of the analgesic effect of two non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer pain. *Arzneimittelforschung* 1978;28:1657-9.
- Martino G, Ventafridda V, Parini J, et al. A controlled study of the analgesic activity of indoprofen in patients with cancer pain. In: Bonica JJ, Albe-Fessard D (eds). *Pharmacological agents in chronic pain, Vol 1, Advances in pain research and therapy*. New York: Raven Press, 1976:573-8.
- McNicol E, Strassels S, Goudas L, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs or paracetamol, alone or combined with opioids for cancer pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005(2), CD005180.
- Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, et al. Analgesic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer pain due to somatic or visceral mechanisms. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:351-6.
- Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. *Eur J Cancer* 2002;38:1358-63.
- Minotti V, Angelis V de, Righetti E, et al. Double-blind evaluation of analgesic efficacy of orally administered diclofenac, diclofenac plus codeine and diclofenac plus imipramine in chronic cancer pain. *Pain* 1998;74:133-7.
- Minotti V, Betti M, Ciccarese G, et al. A double-blind study comparing two single dose regimens of ketorolac with diclofenac in pain due to cancer. *Pharmacotherapy* 1998;18:504-8.
- Minotti V, Patoia L, Roila F, et al. Double-blind evaluation of analgesic efficacy of orally administered diclofenac, nefopam, and acetylsalicylic acid (ASA) plus codeine in chronic cancer pain. *Pain* 1989;36:177-83.
- Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, et al. Aspirin and pancreatic cancer pain. *Gastroenterology* 1971;60:552-3.
- Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, et al. Relief of pain by oral medications. A controlled evaluation of analgesic combinations. *JAMA* 1974;229:55-9.
- Panutti F, Della Cuna GR, Ventafridda V, et al. A double-blind evaluation of the analgesic efficacy and toxicity of oral ketorolac and diclofenac in cancer pain. *Tumori* 1999;85:96-100.
- Pellegrini A, Massidda B, Pellegrini B, et al. Effect of i.v. indoprofen on cancer pain and serum prolactin and growth hormone levels – a controlled pharmacological study vs i.m. morphine and placebo. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983;21:483-6.
- Puglisi G, Garaguiola U. Piroprofen and pentazocine in the treatment of cancer pain. A double-blind, placebo-controlled study. *Curr Ther Res Clin Exp* 1989;45:333-8.
- Rodriguez M, Barutell C, Rull M, et al. Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral morphine for cancer pain. *Eur J Cancer* 1994;30A:584-7.
- Rodriguez MJ, Contreras D, Galvez R, et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain* 2003;104:103-10.
- Sacchetti G, Camera P, Rossi AP, et al. Injectable ketoprofen vs acetylsalicylic acid for the relief of severe cancer pain: a double-blind crossover trial. *Drug Intell Clin Pharm* 1984;18:403-6.
- Saxena A, Andley M, Gnanasekaran N. Comparison of piroxicam and acetylsalicylic acid for pain in head and neck cancers: a double-blind study. *Palliat Med* 1994;8:223-9.
- Stambaugh J, Drew J. A double-blind parallel evaluation of the efficacy and safety of a single dose of ketoprofen in cancer pain. *J Clin Pharmacol* 1988;28(Suppl 12):S34-9.
- Stambaugh JE, Drew J. The combination of ibuprofen and oxycodone/acetaminophen in the management of chronic cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:665-9.
- Stambaugh JE, Sarajian C. Analgesic effect of zomepirac sodium in patients with pain due to cancer. *J Clin Pharmacol* 1981;21:501-7.
- Staquet M, Renaud A. Double-blind, randomized trial of piroxicam and codeine in cancer pain. *Curr Ther Res* 1993;53:435-40.
- Staquet MJ. A double-blind study with placebo control of intramuscular ketorolac tromethamine in the treatment of cancer pain. *J Clin Pharmacol* 1989;29:1031-6.
- Strobel E. Drug therapy in severe tumor pain. Comparative study of a new combination preparation versus diclofenac-Na. *Fortschr Med* 1992;110:411-4.
- Sunshine A, Olson NZ. Analgesic efficacy of ketoprofen in postpartum, general surgery, and chronic cancer pain. *J Clin Pharmacol* 1988;28(Suppl 12):S47-50.
- Tonachella R, Curcio CG, Grossi E. Diclofenac sodium in cancer pain: a double-blind within-patients comparison with pentazocine. *Curr Ther Res Clin Exp* 1985;37:1130-3.
- Toscani F, Galucci M, Scaricabarozzi I. Nimesulide in the treatment of advanced cancer pain. Double-blind comparison with naproxen. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):156-8.
- Toscani F, Piva L, Galluci M, et al. Ketorolac versus diclofenac sodium in cancer pain. *Arzneimittelforschung* 1994;44:550-4.
- Tuncer S, Pirbudak L, Balat O, et al. Adding ketoprofen to intravenous patient-controlled analgesia with tramadol after major gynaecological cancer surgery: a double-blinded, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:181-4.
- Turnbull R, Hills LJ. Naproxen versus aspirin as analgesics in advanced malignant disease. *J Palliat Care* 1986;1:25-8.

- Ventafridda V, Conno F de, Panerai AE, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy: double-blind within-patient study comparing nine drugs. *J Int Med Res* 1990;18:21-9.
- Ventafridda V, Martino G, Mandeli V, et al. Indoprofen, a new analgesic and anti-inflammatory drug in cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1975;17:284-9.
- Ventafridda V, Toscani F, Tamburini M, et al. Sodium naproxen versus sodium diclofenac in cancer pain control. *Arzneimittelforschung* 1990;40:1132-4.
- Wallenstein SL, Rogers A, Kaiko RF, et al. Relative analgesic potency of oral zomepirac and intramuscular morphine in cancer patients with postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1980;20:250-8.
- Weingart WA, Sorkness CA, Earhart RH. Analgesia with oral narcotics and added ibuprofen in cancer patients. *Clin Pharm* 1985;4:53-8.
- Wool C, Prandoni P, Polistena P, et al. Ketorolac suppositories in the treatment of neoplastic pain: a randomised clinical trial versus diclofenac. *Curr Ther Res Clin Exp* 1991;49:854-61.
- Yalçın S, Güllü IH, Tekuzman G, et al. A comparison of two nonsteroidal antiinflammatory drugs (diflunisal versus dipyrone) in the treatment of moderate to severe cancer pain: a randomized crossover study. *Am J Clin Oncol* 1998;21:185-8.
- Yalçın S, Güllü IH, Tekuzman G, et al. Ketorolac tromethamine in cancer pain. *Acta Oncol* 1997;36:232.

### 3.6.3 Cannabinoïden

#### Inleiding

Cannabinoïden zijn stoffen die voorkomen in de plant *Cannabis sativa* L (hennepplant). Cannabis (marihuana of wiet) bestaat uit de gedroogde bloemtoppen van deze plant. De meest belangrijke bestanddelen zijn tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD). Het gehalte THC in marihuana varieert van 0,5 tot 20%. THC kan tegenwoordig synthetisch worden bereid en is in medicinale vorm beschikbaar. Cannabinoïden kunnen oraal of via inhalatie worden toegediend (Hall 2005).

Bij de mens zijn cannabinoïdreceptoren en endocannabinoïden aanwezig in het centrale en perifere zenuwstelsel. De functie hiervan is nog niet geheel bekend en wordt verder onderzocht. De resultaten van dierexperimenteel onderzoek suggereren een mogelijk effect op pijn.

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Het literatuuronderzoek naar het effect van cannabinoïden op pijn bij patiënten met kanker leverde één systematische review (Campbell 2001) en vijf gerandomiseerde onderzoeken (Jochimsen 1978, Noyes 1975a, Noyes 1975b, Staquet 1978) op; twee onderzoeken werden in één publicatie vermeld (Staquet 1978). Alle onderzoeken dateren uit de periode 1975-1978. De onderzoeken werden verricht bij 10 tot 36 patiënten met diverse vormen van ver voortgeschreden stadia van kanker met matige tot ernstige pijn. Geen van de patiënten gebruikte hoge doseringen opioïden. In alle gevallen was er sprake van een dubbelblinde opzet met cross-over. Gezien de in deze onderzoeken vaak optredende en gemakkelijk herkenbare bijwerkingen van cannabinoïden moet het dubbelblinde karakter ernstig worden betwijfeld.

Het effect op de pijn van een eenmalige orale toediening van THC (2x) of een derivaat daarvan (2x NIB, 1x benzopyranoperidine (BPP)) werd vergeleken met dat van een eenmalige toediening van placebo (Noyes 1975-2), codeïne en placebo (Jochimsen 1978, Noyes 1975a, Staquet 1978) of secobarbital en placebo (Staquet 1978). In vier van de vijf onderzoeken was het cannabinoïd effectiever dan placebo (Noyes 1975a, Noyes 1975b, Staquet 1978). Er waren geen verschillen in effect op de pijn tussen het cannabinoïd en codeïne (Jochimsen 1978, Noyes 1975a, Staquet 1978).

In alle onderzoeken werd melding gemaakt van (vaak ernstige) bijwerkingen in de vorm van sufheid, duizeligheid, depersonalisatie en dysforie. In één onderzoek werd een relatie gesuggereerd tussen het analgetische effect van THC en het optreden van sufheid (Noyes 1975b). Een euforiserend effect trad zelden op en was niet gecorreleerd met een analgetisch effect.

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van inhalatie van cannabinoïden op pijn bij patiënten met kanker.

#### Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat eenmalige orale toediening van cannabinoïden leidt tot betere pijnstilling dan placebo en even effectief is als codeïne bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. <i>B Campbell 2001, Jochimsen 1978, Noyes 1975a, Noyes 1975b, Staquet 1978</i>
	Er kan geen uitspraak gedaan worden over de effectiviteit van inhalatie van cannabinoïden op pijn bij patiënten met kanker.

#### Overige overwegingen

Gelet op de vaak optredende en soms ernstige bijwerkingen en het ontbreken van aangetoonde meerwaarde ten opzichte van codeïne ziet de werkgroep in principe geen plaats voor oraal toegediende cannabinoïden bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

#### Aanbeveling

Het gebruik van oraal toegediende cannabinoïden wordt niet aanbevolen bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

## Literatuur

- Campbell FA, Tramèr MR, Carrol D, et al. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001;323:13-6.
- Hall W, Christie M, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *Lancet Oncol* 2005;6:35-42.
- Jochimsen PR, Lawton RL, Versteeg K, et al. Effect of benzopyranoperidine, a  $\Delta$ -9-THC congener, on pain. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24:223-7.
- Noyes R, Brunk SF, Avery DH, et al. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975a;181:84-9.
- Noyes R, Brunk SF, Baram DA, et al. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 1975b;15:139-43.
- Staquet M, Gantt, Machin D. Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1978;23:397-401.

### 3.7 Opioiden

Bewijstabellen, zie *bijlagen 20 en 21*.

#### 3.7.1 Zwak werkende opioiden

##### *Inleiding*

Sinds 1986 wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie de WHO-ladder aanbevolen. Deze pijnladder propageert een stapsgewijze behandeling van pijn bij patiënten met kanker. De zwak werkende opioiden (van oudsher codeïne; tramadol wordt tegenwoordig ook tot deze groep gerekend) staan benoemd bij stap 2; de sterk werkende opioiden (morphine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, methadon) bij stap 3. Adequate pijnbestrijding bij behandeling volgens de WHO-ladder wordt in niet-vergelijkende, deels retrospectieve onderzoeken gerapporteerd bij 45-100% van de patiënten; de meeste onderzoeken laten een goed resultaat zien bij 70-90% van de patiënten (Azevedo 2006, Colleau 1998, Jadad 1995, Ventafridda 1987, Zech 1995). Vergelijkend onderzoek waarbij de behandeling volgens de WHO-ladder is vergeleken met andere benaderingen is niet verricht.

##### **Wetenschappelijke onderbouwing**

In een gerandomiseerd klinisch onderzoek werden 44 patiënten met kanker en pijn, die als eerstelijnsbehandeling sterk werkende opioiden 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 sterk werkende opioiden, 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).

### Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat het overslaan van stap 2 van de WHO-pijnladder leidt tot betere pijnstilling bij patiënten met kanker.  <i>B Maltoni 2005, Marinangeli 2004</i>
----------	--

### Overige overwegingen

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 sterk werkende opioiden voor te schrijven, is stap 2 een soms noodzakelijke keuze na stap 1. In Nederland, de West-Europese landen en de Verenigde Staten zijn sterk werkende opioiden 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 opioiden dezelfde bijwerkingen hebben als de sterk werkende opioiden en nogal eens vaker per dag moeten worden toegediend.

De enige argumentatie die wellicht zou kunnen worden aangevoerd voor het gebruik van zwak werkende opioiden, is dat het patiënten die deze middelen gebruiken wettelijk is toegestaan (in tegenstelling tot patiënten die sterk werkende opioiden gebruiken) om auto te rijden (zie *paragraaf 3.7.7.9*); 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 opioiden.

### Aanbeveling

Het toepassen van zwak werkende opioiden voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker wordt niet aanbevolen.

### Literatuur

- Azevedo Sao Leao Ferreira K, Kimura M, Jacobsen Texeira M. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? *Supp Care Cancer* 2006;14:1086-93.
- Colleau SM, Joranson DE. Tolerance, physical dependence and addiction: definitions, clinical relevance and misconceptions. *Cancer Pain Rel* 1998;11:1-5.



- Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995;274:1870-3.
- Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Supp Care Cancer* 2005;13:888-94.
- Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:409-16.
- Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, et al. A validation study of the WHO method for pain relief. *Cancer* 1987;59:850-6.
- Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of the World health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995;63:65-76.

### 3.7.2 Sterk werkende opioïden

#### Inleiding

Met betrekking tot het gebruik van sterk werkende opioïden bij patiënten met kanker werd gebruikgemaakt van Cochranereviews van morfine (45 gerandomiseerde onderzoeken, 3.061 patiënten, Wiffen 2003), hydromorfon (11 onderzoeken, 645 patiënten, Quigley 2002) en methadon (8 gerandomiseerde onderzoeken, 356 patiënten, Nicholson 2004). Voor oxycodon is gebruikgemaakt van een meta-analyse (4 gerandomiseerde onderzoeken, 385 patiënten, Reid 2006) en voor fentanyl van een systematische review (2 gerandomiseerde onderzoeken, 312 patiënten, en 2 niet-gerandomiseerde onderzoeken, 442 patiënten, Clark 2004).

Daarnaast is gebruikgemaakt van individuele onderzoeken die niet in deze reviews zijn opgenomen (Ahmedzai 1997, Babul 1998, Boureau 1992, Bruera 2004, Hagen 2005, Kaplan 1998, Klepstad 2003, McNicol 2004, Parris 1998, Wilkinson 1992, Wong 1997).

Alle onderzoeken hadden hoofdzakelijk of uitsluitend betrekking op nociceptieve pijn.

#### Effectiviteit van sterk werkende opioïden

Er zijn geen onderzoeken die het effect van sterk werkende opioïden op pijn bij patiënten met kanker vergelijken met dat van placebo.

In de Cochranereview van morfine (Wiffen 2003) zijn twee onderzoeken opgenomen die het effect van morfine vergelijken met dat van een NSAID. In een review over het effect van NSAID's op pijn bij patiënten met kanker (McNicol 2004) zijn nog twee andere onderzoeken opgenomen die morfine vergelijken met NSAID. Geen van de vier onderzoeken laat een verschil in effectiviteit zien.

In alle bovengenoemde Cochrane-analyses en systematische reviews wordt een verbetering gezien van pijn na behandeling met opioïden (ongeacht soort, toedieningsvorm en toedieningsweg).

Er is geen onderzoek verricht naar het effect van het combineren van verschillende opioïden als onderhoudsbehandeling.

#### Conclusie

##### Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met sterk werkende opioïden leidt tot een vermindering van pijnklachten bij patiënten met kanker.

*C Clark 2004, McNicol 2004, Nicholson 2004, Quigley 2002, Reid 2006, Wiffen 2003*

#### 3.7.2.1 Opioïden met vertraagde afgifte versus opioïden met directe afgifte

Voor morfine, oxycodon en hydromorfon zijn preparaten voor orale toediening met vertraagde afgifte (SR) en preparaten met directe afgifte (IR) beschikbaar. Voor fentanyl is een snel werkende transmucosale toedieningsvorm beschikbaar (oromucosaal fentanylcitraat, OTFC, zie paragraaf 3.7.6).

In 14 onderzoeken met in totaal 420 patiënten werd morfine<sup>SR</sup> vergeleken met morfine<sup>IR</sup> (Wiffen 2003). Bij 11 van deze onderzoeken was er sprake van een cross-over-design. Alle onderzoeken laten zien dat morfine<sup>SR</sup> en morfine<sup>IR</sup> een vergelijkbaar effect hebben op de pijnstilling. Ook in een recenter onderzoek, waarbij morfine<sup>IR</sup> en morfine<sup>SR</sup> eenmaal per dag gekruist werden vergeleken bij 40 patiënten, waren de effecten en de bijwerkingen niet verschillend (Klepstad 2003).

Twee onderzoeken waarbij oxycodon<sup>SR</sup> werd vergeleken met oxycodon<sup>IR</sup> (Kaplan 1998, Parris 1998) en twee onderzoeken waarbij hydromorfon<sup>SR</sup> werd vergeleken met hydromorfon<sup>IR</sup> (Quigley 2002), lieten evenmin verschillen in effectiviteit of bijwerkingen zien.

#### Conclusie

##### Niveau 1

Het is aangetoond dat bij orale toediening van morfine, oxycodon en hydromorfon preparaten met vertraagde afgifte en preparaten met directe afgifte een vergelijkbaar effect hebben op pijn bij patiënten met kanker.

*A1 Quigley 2002, Wiffen 2003*

*A2 Kaplan 1998, Klepstad 2003, Parris 1998*

#### Morfine<sup>SR</sup> in verschillende toedieningsvormen, doseringseenheden en doseerintervallen

In acht onderzoeken met in totaal 672 patiënten werd morfine<sup>SR</sup> in verschillende toedieningsvormen (suspensie versus tablet), doseringseenheden (bijvoorbeeld 2 tabletten van 100 mg versus 1 tablet van 200 mg) en doseerintervallen (8 uur versus 12 uur) vergeleken. Geen van deze factoren had invloed op de effectiviteit van de pijnstilling (Wiffen 2003). Ook de bijwerkingen waren in alle groepen vergelijkbaar.

In een Frans cross-overonderzoek werd morfine<sup>SR</sup>-suspensie vergeleken met morfine<sup>SR</sup>-tabletten bij 52 patiënten. Ook in dit onderzoek was er geen verschil in pijnvermindering, activiteit, stemming of slaappatroon. De bijwerkingen waren vergelijkbaar en de patiënten gaven geen voorkeur aan (Boureau 1992).

In een gerandomiseerd onderzoek bij 153 patiënten werd morfine<sup>SR</sup> eenmaal daags vergeleken met morfine<sup>SR</sup> tweemaal daags (Vielvoye-Kerkmeer 2002). Er werd tussen de groepen geen verschil gevonden in pijnintensiteit, 'rescue'-medicatie en bijwerkingen. In een recent cross-overonderzoek bij 25 patiënten werd dit bevestigd (Hagen 2005).

### Conclusie

Niveau 1	Het is aangetoond dat toedieningsvorm, doseringseenheden en het doseerinterval van morfine <sup>SR</sup> geen invloed hebben op de effectiviteit van de pijnstilling bij patiënten met kanker. <i>A1 Wiffen 2003</i> <i>A2 Bourreau 1992, Vielvoye-Kerkmeer 2002</i> <i>B Hagen 2005</i>
----------	---

### 3.7.2.2 Fentanyl

In een meta-analyse van acht onderzoeken met 1.220 patiënten werden zowel patiënten met kanker en pijn als patiënten met andere aandoeningen en pijn geïnccludeerd (Clark 2004). Een selectiecriterium was dat er minimaal 28 dagen moest zijn behandeld. Bij twee gerandomiseerde onderzoeken bij 131 respectievelijk 180 patiënten met kanker werd morfine<sup>SR</sup> vergeleken met transdermaal fentanyl (Clark 2004). Er was geen verschil in effectiviteit. In de met fentanyl behandelde groep kwam minder obstipatie en sufheid voor.

In het onderzoek van Ahmedzai uit 1997 bleken de patiënten uit de fentanylgroep meer rescue-medicatie nodig te hebben en meer verhogingen van de dosering. De groep met fentanyl had minder last van sedatie en obstipatie. De meerderheid van de patiënten (54% versus 36%) gaf de voorkeur aan de fentanylpleister.

In een vergelijkend onderzoek tussen fentanyl en morfine was er geen verschil in effectiviteit en bijwerkingen (Wong 1997).

### Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat transdermaal toegediend fentanyl even effectief is als morfine <sup>SR</sup> bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. <i>A1 Clark 2004</i> <i>A2 Ahmedzai 1997, Wong 1997</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat de bijwerkingen obstipatie en sufheid minder vaak voorkomen bij fentanyl dan bij morfine <sup>SR</sup> . <i>A1 Clark 2004</i> <i>A2 Ahmedzai 1997</i>

### 3.7.2.3 Oxycodon

In een meta-analyse werden vier gerandomiseerde onderzoeken geanalyseerd (Reid 2006). In drie van de vier onderzoeken werd oxycodon<sup>SR</sup> vergeleken met morfine<sup>SR</sup> en in het vierde onderzoek met hydromorfon<sup>SR</sup> (Hagen 1997). Er waren geen verschillen in pijnintensiteit, rescue-medicatie en bijwerkingen.

### Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat oxycodon <sup>SR</sup> even effectief is als morfine <sup>SR</sup> bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. <i>A1 Reid 2006</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat oxycodon <sup>SR</sup> even effectief is als hydromorfon <sup>SR</sup> bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. <i>A2 Hagen 1997</i>

### 3.7.2.4 Hydromorfon

In een Cochranereview (Quigley 2002) over hydromorfon bij patiënten met pijn bij kanker werden uiteindelijk 11 onderzoeken met 645 patiënten kwalitatief voldoende gevonden voor analyse. In twee onderzoeken van eenzelfde onderzoeksgroep werd morfine met hydromorfon vergeleken bij 138 patiënten. Het klinisch effect was dosisafhankelijk en de bijwerkingen vergelijkbaar. Jeuk en sedatie kwamen minder in de groep met hydromorfon voor. In één onderzoek werd hydromorfon vergeleken met oxycodon (Hagen 2002). In beide groepen waren de effectiviteit en bijwerkingen gelijk.

### Conclusie

Niveau 1	Het is aangetoond dat hydromorfon <sup>SR</sup> even effectief is als morfine <sup>SR</sup> bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. <i>A1 Quigley 2002</i>
----------	---

### 3.7.2.5 Methadon

In een Cochranereview konden vijf onderzoeken worden geanalyseerd (Nicholson 2004). De pijnstilling en de bijwerkingen waren vergelijkbaar met die van andere opioïden (met name morfine). De meeste onderzoeken vergeleken een eenmalige dosering en waren van korte duur. Door de korte duur van de onderzoeken kon accumulatie van methadon niet worden aangetoond.

In een onderzoek van Bruera (niet opgenomen in de Cochranereview) werden morfine en methadon vergeleken bij een onderzoeksduur van 28 dagen (Bruera 2004). De pijnintensiteit en bijwerkingen waren vergelijkbaar.

**Conclusie**

Niveau 1	Het is aangetoond dat methadon even effectief is als morfine <sup>SR</sup> bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.  <i>A1 Nicholson 2004</i> <i>A2 Bruera 2004</i>
----------	---

**Overige overwegingen**

Hoewel er geen placebogecontroleerde onderzoeken zijn verricht, kan er mede gezien de ervaring in de praktijk geen twijfel bestaan over de effectiviteit van opioïden bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Een eenduidige keuze voor een opioïd van voorkeur valt op basis van verricht onderzoek niet te maken. Argumenten voor het gebruik van morfine zijn de langdurige ervaring met het middel en de relatief lage kosten. Argumenten voor het gebruik van fentanyl zijn de transdermale toedieningsweg en de geringere kans op obstipatie en sufheid als bijwerkingen.

Indien wordt gekozen voor morfine, oxycodon of hydromorfon, biedt de één- tot tweemaal-daagse dosering van preparaten met vertraagde afgifte voor de patiënt grote praktische voordelen in vergelijking met de preparaten met directe afgifte, die vier- tot zesmaal daags moeten worden ingenomen.

Methadon is niet het middel van eerste keuze vanwege de grote kans op accumulatie.

Mede gezien het ontbreken van literatuur hierover, ziet de werkgroep geen reden om verschillende opioïden als onderhoudsbehandeling te combineren.

**3.7.2.6 Buprenorfine**

Buprenorfine is een opioïd dat tot voor kort alleen als kortwerkend preparaat voor oromucosale toediening verkrijgbaar was. Recentelijk is een transdermale toedieningsvorm (pleister) ter beschikking gekomen.

In drie gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten met chronische pijn is transdermaal toegediend buprenorfine vergeleken met placebo (Boehme 2003, Sittl 2003, Sorge 2004); 33-77% van de patiënten in deze onderzoeken had kanker. Zowel het pijnstillend effect als het slaappatroon was beter met buprenorfine. Tussen 10 en 29% van de patiënten had een huidreactie (erytheem en/of jeuk), die meestal korter dan 24 uur duurde. De meest voorkomende systemische bijwerkingen waren misselijkheid en braken, obstipatie, duizeligheid en vermoeidheid, maar waren relatief niet hoog. Meer dan 90% van de patiënten vonden de buprenorfinepleister goed te verdragen (Griessinger 2005).

**Conclusie**

Niveau 2	Het is aannemelijk dat transdermaal toegediend buprenorfine effectief is bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.  <i>B Boehme 2003, Sittl 2003, Sorge 2004</i> <i>C Griessinger 2005</i>
----------	---

**Overige overwegingen**

Hoewel er geen placebogecontroleerde onderzoeken zijn verricht, kan er mede gezien de ervaring in de praktijk geen twijfel bestaan over de effectiviteit van opioïden bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Een eenduidige keuze voor een opioïd van voorkeur valt op basis van verricht onderzoek niet te maken. Argumenten voor het gebruik van morfine zijn de langdurige ervaring met het middel en de relatief lage kosten. Argumenten voor het gebruik van fentanyl zijn de transdermale toedieningsweg en de geringere kans op obstipatie en sufheid als bijwerkingen.

Indien wordt gekozen voor morfine, oxycodon of hydromorfon, biedt de één- tot tweemaal-daagse dosering van preparaten met vertraagde afgifte voor de patiënt grote praktische voordelen in vergelijking met de preparaten met directe afgifte, die vier- tot zesmaal daags moeten worden ingenomen.

Er is nog relatief weinig ervaring met transdermaal toegediend buprenorfine bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Daarnaast ontbreken nog vergelijkende onderzoeken met andere opioïden. De werkgroep kan op basis van het ontbreken van vergelijkende onderzoeken en ervaring nog geen aanbeveling doen over het gebruik van transdermaal toegediend buprenorfine.

Methadon is niet het middel van eerste keuze vanwege de grote kans op accumulatie.

Mede gezien het ontbreken van literatuur hierover, ziet de werkgroep geen reden om verschillende opioïden als onderhoudsbehandeling te combineren.

**Aanbevelingen**

- Sterk werkende opioïden (morfine, fentanyl, oxycodon of hydromorfon) zijn de middelen van keuze bij de behandeling van matige tot ernstige pijn bij patiënten met kanker. Een combinatie van deze middelen als onderhoudsbehandeling wordt niet aanbevolen. Methadon dient alleen te worden voorgeschreven door of in overleg met artsen die ervaring hebben met dit middel.
- Indien bij de onderhoudsbehandeling van pijn bij patiënten met kanker wordt gekozen voor orale toediening, dienen de opioïden (morfine, oxycodon of hydromorfon) als preparaten met vertraagde afgifte te worden voorgeschreven.

**Literatuur**

- Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:254-61.
- Boehme K, Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgetica formulation, buprenorphine transdermal therapeutisch systeem (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clin* 2003;18:193-202.
- Boureau F, Saudubray F, d'Arnoux C, et al. A comparative study of controlled-release morphine (CRM) suspension and CRM tablets in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:393-9.
- Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2004;22:185-92.

- Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1419-28.
- Colleau SM, Joranson DE. Tolerance, physical dependence and addiction: definitions, clinical relevance and misconceptions. *Cancer Pain Release* 1998;11:1-5.
- Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD006146.
- Griessinger N, Sittl R, Likar R. Transdermal buprenorphine in clinical practice – a post-marketing surveillance study in 13179 patients. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1147-56.
- Hagen NA, Babyl N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer* 1997;79:1428-37.
- Hagen NA, Thirlwell M, Eisenhoffer J, et al. Efficacy, safety, and steady-state pharmacokinetics of once-a-day controlled-release morphine (MS Contin XL) in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:80-90.
- Kaplan R, Parris WC, Citron ML, et al. Comparison of controlled-release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998;16:3230-7.
- Klepstad P, Kaasaa S, Jystad A, et al. Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain* 2003;101:193-8.
- McNicol E, Strassels S, Goudas L, Lau J, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004;22:1975-92.
- Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003971.
- Parris WC, Johnson BW Jr, Croghan MK, et al. The use of controlled-release oxycodone for the treatment of chronic cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:205-11.
- Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003447.
- Reid CM, Martin RM, Sterne JA, et al. Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:837-43.
- Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003;23:150-68.
- Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26:1808-20.
- Vielvoye-Kerkmeier A, Tinteren H van, Mattern C, et al. Sustained release morphine in cancer pain. *Eur J Pall Care* 2002;9:137-40.
- Wiffen PJ, Edwards JE, Barden J, et al. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD003868.
- Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, et al. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiol Sin* 1997;35:25-32.

### 3.7.3 Opioiden bij neuropathische pijn

#### *Inleiding*

Het effect van de hiervoor besproken analgetica op neuropathische pijn en op noci-ceptieve pijn is verschillend. Bovendien is er bewijs dat zowel zwak als sterk werkende opioiden effectief zijn bij de behandeling van niet-oncologische neuropathische pijn. Daarom wordt het effect van opioiden op neuropathische pijn ten gevolge van kanker hier

apart besproken. Voor de bespreking van het effect van andere middelen voor de behandeling van neuropathische pijn wordt verwezen naar *paragraaf 3.8.1*.

#### **Wetenschappelijke onderbouwing**

Er is alleen literatuur gevonden over het effect van opioiden op niet-oncologische neuropathische pijn.

In een Cochranereview werd het effect onderzocht van verschillende opioiden (codeïne, morfine, fentanyl, alfentanil, oxycodon, methadon, meperidine en levorfanol) bij diverse vormen van niet-oncologische neuropathische pijn (postherpetische neuralgie, diabetische neuropathie, posttraumatische neuropathie, centrale neuropathische pijn, trigeminusneuralgie en fantoompijn, Eisenberg 2006a).

In 14 onderzoeken (bij in totaal 267 patiënten) werd het effect van eenmalige of kortdurende (< 8 uur) toediening van opioiden bestudeerd. De resultaten hiervan waren wisselend en lieten geen eenduidige conclusie toe.

Negen onderzoeken (bij in totaal 460 patiënten) bestudeerden het effect van toediening van opioiden gedurende één tot tien weken. In acht van deze onderzoeken werd de meerwaarde van opioiden ten opzichte van placebo aangetoond. Een meta-analyse van deze acht onderzoeken liet zien dat de gemiddelde pijnscore 13 punten (op een schaal van 0 tot 100) lager was voor opioiden dan voor placebo; dit kan worden beschouwd als een klinisch relevant verschil.

Bij twee onderzoeken werd tevens de relatie tussen dosis en effect bestudeerd; hogere doseringen van het opioïd waren effectiever dan lagere doseringen. Bij twee onderzoeken werden geen significante verschillen tussen opioiden en andere bij de behandeling van neuropathische pijn gebruikte middelen (gabapentine respectievelijk clomipramine) gevonden (Gilron 2005, Raja 2002).

In een andere systematische review van dezelfde auteurs werd het effect onderzocht van opioiden (morfine, alfentanil en oxycodon) op allodynie, geïnduceerd door aanraking, koude of warmte (Eisenberg 2006b). In deze review waren negen placebogecontroleerde onderzoeken (bij in totaal 178 patiënten) bij niet-oncologische neuropathische pijn opgenomen. Bij zeven onderzoeken werd het effect van kortdurende toediening (< 24 uur) bestudeerd en bij twee onderzoeken het effect van behandeling gedurende vier weken. Opioiden bleken effectief bij allodynie ten gevolge van aanraking en koude.

Het effect van tramadol werd onderzocht in een aparte Cochranereview (Hollingshead 2006). Tramadol is behalve een zwakke mu-agonist ook een inhibitor van noradrenaline en serotonine, hetgeen (theoretisch) een additioneel effect op neuropathische pijn zou kunnen hebben. Vier placebogecontroleerde onderzoeken lieten een meerwaarde van tramadol ten opzichte van placebo zien. De kans op 50% afname van de pijn was 1,8x zo groot bij tramadol als bij placebo. Twee andere onderzoeken, die tramadol vergeleken met morfine respectievelijk clomipramine, lieten vanwege methodologische tekortkomingen geen conclusies toe.

Er is dus bewijs dat zowel zwak als sterk werkende opioiden effectief zijn bij de behandeling van niet-oncologische neuropathische pijn. Er zijn geen verschillen in effectiviteit

aangetoond tussen opioïden onderling of tussen opioïden en andere bij de behandeling van neuropathische pijn gebruikte middelen. De veronderstelling dat methadon (vanwege een NMDA-antagonistische werking) effectiever zou zijn dan andere opioïden, is niet gestoeld op vergelijkend onderzoek (Eisenberg 2006a, Nicholson 2004).

Er is geen systematisch onderzoek verricht naar het effect van opioïden op neuropathische pijn bij patiënten met kanker. De werkgroep ziet echter geen reden om te veronderstellen dat opioïden hierbij minder effectief zouden zijn.

## Conclusie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat opioïden effectief zijn bij de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker. Er kan geen voorkeur worden uitgesproken voor een specifiek opioïd.
	<i>D Werkgroep</i>

## Overige overwegingen en aanbevelingen.

Hiervoor wordt verwezen naar *paragraaf 3.8.1*.

## Literatuur

- Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2006a;(3):CD006146.
- Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: Systematic review of randomised studies. Eur J Pain 2006b;10:667-76.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. New Engl J Med 2005;352:1324-34.
- Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2006;(3):CD003726.
- Nicholson AB. Methadone for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):CD003971.
- Raja SN, Haythornwaite JA, Pappagallo M, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomised, placebo-controlled trial. Neurology 2002;59:1015-21.

### 3.7.4 Opioïdrotatie

#### Inleiding

Opioïdrotatie (of opioïdswitch) is het vervangen van een opioïd door een ander met als doel te komen tot een betere pijnstilling en/of een afname van de bijwerkingen. Een opioïd is voor een patiënt werkzaam indien er een goed evenwicht bestaat tussen het pijnstillend effect en de bijwerkingen. Als de bijwerkingen overheersen en/of het pijnstillend effect onvoldoende is, valt opioïdrotatie te overwegen. Opioïdrotatie is gebaseerd op de klinische ervaring dat er sprake is van intra- en interindividuele verschillen in effect en bijwerkingen van (verschillende) opioïden. Deze verschillen kunnen samenhangen met verschillen

tussen de diverse opioïden met betrekking tot farmacokinetiek (in relatie tussen nier- en leverfunctie van de patiënt) en farmacodynamiek (ten aanzien van de opioïdreceptoren waarop ze aangrijpen) en farmacogenetische verschillen tussen individuen (leidend tot verschillen in metabolisering en de vorming van specifieke metabolieten).

## Wetenschappelijke onderbouwing

Retrospectieve onderzoeken laten zien dat opioïdrotatie wordt toegepast bij 21-44% van patiënten met kanker met pijn (Berger 2004, Bruera 1995, Cherny 1995, De Stoutz 1995, Kloke 2000). Twee recente prospectieve onderzoeken laten percentages zien van 12% respectievelijk 25% (Muller-Busch 2005, Riley 2006).

Het switchen (overstappen) van het ene opioïd naar het andere opioïd geeft een risico op over- of onderdosering. De doseringen zijn ook afhankelijk van de toedieningsweg. In de internationale literatuur bestaat geen overeenstemming over equi-analgetische doseringen (Anderson 2001, Gammaitoni 2003, Gordon 1999, Pereira 2001). Met name voor hydromorfon is er sprake van een sterk wisselende interindividuele biologische beschikbaarheid en kan de equi-analgetische dosering per individu sterk wisselen.

Voor de praktijk zijn richtlijnen ontwikkeld, waarbij omrekeningstabellen met equi-analgetische doseringen worden gebruikt, gebaseerd op de literatuur (De Graeff 2006, Van Loenen 2004). *Tabel 4* (waarbij alleen de in de praktijk meest gebruikte middelen en toedieningswegen staan vermeld) is hierop gebaseerd. Er is geen literatuur gevonden voor de omrekeningen zoals aangegeven in de tabel.

**Tabel 4 Omrekeningstabellen morfine, oxycodon, fentanyl en hydromorfon (met toestemming overgenomen uit De Graeff 2006)**

Morfine oraal	Morfine Subcutaan / intraveneus	Oxycodon oraal	Oxycodon subcutaan / intraveneus	Fentanyl transdermaal	Hydromorfon oraal
mg per 24 uur	mg per 24 uur	mg per 24 uur	mg per 24 uur	microgram/u	mg per 24 uur
30	10	15	7,5	12	4 <sup>1</sup>
60	20	30	15	25	8
120	40	60	30	50	16
180	60	90	45	75	24
240	80	120	60	100	32
360	120	180	90	150	48
480	160	240	120	200	64

<sup>1</sup> Deze dagdosering kan in de praktijk niet worden gegeven omdat de laagste dagdosering van het 'slow-release'-preparaat 4 mg is en het middel 2x per dag moet worden gegeven.

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken naar opioïdrotatie verricht. Een Cochrane-review includeerde 52 artikelen (tot januari 2003): 14 ongecontroleerde prospectieve onderzoeken, 15 retrospectieve onderzoeken en 23 casusbeschrijvingen (Quigley 2004).

Vier van bovengenoemde onderzoeken (Berger 2004, Kloke 2000, Muller-Busch 2005, Riley 2006) zijn niet in de review opgenomen.

Vrijwel alle onderzoeken laten zien dat opioïdrotatie leidt tot een betere pijnstilling en/of een afname van bijwerkingen. Van de 14 ongecontroleerde prospectieve onderzoeken lieten er 13 een verbetering in de pijncontrole en/of een vermindering van de bijwerkingen zien. In één onderzoek werden pijnverergering en dysforie gezien, wat werd geweten aan onduidelijkheid van uniforme omrekeningstabellen van methadon naar een ander opioïd. Alle 15 retrospectieve onderzoeken lieten verbetering van pijnstilling en/of vermindering van bijwerkingen zien.

De interpretatie van de onderzoeken wordt bemoeilijkt doordat in sommige gevallen ook de toedieningsweg werd veranderd, er geen aandacht werd besteed aan progressieve ziekte, comorbiditeit, nier- en leverfunctie van de patiënt en er gebruik werd gemaakt van arbitraire en vaak wisselende conversiefactoren. Ook de aard van de pijnklachten, het gebruik van adjuvante analgetica en andere medicatie en andere oorzaken van symptomen die als bijwerkingen werden geduid, werden onvoldoende meegenomen in de beoordeling. Ondanks deze kanttekeningen is het toch aannemelijk dat er sprake is van een reëel effect.

## Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat opioïdrotatie tot betere pijnstilling en/of minder opioïdgerelateerde bijwerkingen leidt. <i>C Berger 2004, Kloke 2000, Muller-Busch 2005, Quigley 2004, Riley 2006</i>
----------	---

## Overige overwegingen

Ondanks het ontbreken van gerandomiseerd onderzoek en de kanttekeningen bij het bovengenoemde klinisch onderzoek is de werkgroep van mening dat er een plaats is voor opioïdrotatie, vooral in situaties waarbij sprake is van belastende en niet te corrigeren bijwerkingen. In dat soort situaties kan verandering van opioïd de enige optie zijn. De meeste deskundigen raden hierbij aan om in geval van opioïdrotatie vanwege bijwerkingen voorzichtig te zijn met de dosering.

## Aanbeveling

Bij patiënten met pijn bij kanker die onacceptabele bijwerkingen en/of onvoldoende pijnstilling hebben bij gebruik van opioïden, is opioïdrotatie aan te bevelen. Indien opioïdrotatie wordt toegepast vanwege bijwerkingen, wordt geadviseerd 75% van de equi-analgetische dosering (zie tabel 4) van het nieuw te gebruiken opioïd te geven; indien geroeteerd wordt vanwege onvoldoende effect, kan de equi-analgetische dosis worden gegeven.

## Literatuur

- Anderson R, Saiers JH, Abram S, et al. Accuracy in equianalgesic dosing: conversion dilemma's. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:397-406.
- Berger A, Hoffman DL, Goodman S, et al. Therapy switching in patients receiving long-acting opioids. *Ann Pharmacother* 2004;38:389-95.
- Bruera E, Franco JJ, Maltoni M, et al. Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer: association with cognitive monitoring, hydration and opioid rotation. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:287-91.
- Cherny NJ, Chang V, Frager G, et al. Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain: a survey of strategies used by pain physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration. *Cancer* 1995;76:1293-9.
- Gammaitoni AR, Fine P, Alvarez N, et al. Clinical application of opioid equianalgesic data. *Clin J Pain* 2003;19:286-97.
- Gordon DR, Stevenson KK, Griffie J, et al. Opioid equianalgesic calculations. *J Palliat Med* 1999;2:209-18.
- Graeff A de, Verhagen EH, Besse TC, et al. Richtlijn pijn. In: De Graeff A, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). *Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk*. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2006:565-621.
- Kloke M, Rapp M, Bosse B, et al. Toxicity and/or insufficient analgesia by opioid therapy: risk factors and the impact of changing the opioid. A retrospective analysis of 273 patients at a single center. *Support Care Cancer* 2000;8:479-86.
- Loenen AC van, Zuurmond WWA, Boddaert MSA, et al. Toedienings- en omrekeningsschema's opiaten. *Ned Tijdschr Palliatieve Zorg* 2004;5:11-4.
- Muller-Busch HC, Lindena G, Tietze K, et al. Opioid switch in palliative care, opioid choice by clinical need and opioid availability. *Eur J Pain* 2005;9:571-9.
- Pereira J, Lawlor P, Vigano A, et al. Equianalgesic dose ratios for opioids: a critical review and proposals for long-term dosing. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:672-87.
- Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD004847.
- Riley J, Ross JR, Rutter D, et al. No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support Care Cancer* 2006;14:56-64.
- Stoutz ND de, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:378-84.

## 3.7.5 Toediening, dosering en dosistitratie

### Inleiding

Voor het behandelingsplan zijn keuze van het analgeticum, de toedieningsweg, de dosis en het doseerinterval van belang (Enting 2001, De Graeff 2006, 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 dosisesescalatie 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 2004). 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 gereguleerde afgifte wordt om deze reden dosisverhoging geprefereerd boven verlaging van het doseerinterval. Voor toepassing van 24 uur werkende preparaten met gereguleerde 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.

### Wetenschappelijke onderbouwing

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 2006, Hanks 2001, Levy 2005, Quigley 2006).

In twee onderzoeken (bij 10 respectievelijk 27 patiënten) werd orale toediening van morfine<sup>SR</sup> vergeleken met rectale toediening van morfine<sup>SR</sup> (Babul 1998, Wilkinson 1992). Bij geen van beide onderzoeken werd een verschil in pijnscores of gebruik van rescue-medicatie 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 2006, Hanks 2001, Levy 2005, Quigley 2006). 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.

**Conclusies**

Niveau 4	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.  <i>D Enting 2001, De Graeff 2006, Hanks 2001, Levy 2005, Quigley 2006</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat de rectale toediening van morfine <sup>SR</sup> even effectief is als orale toediening bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.  <i>B Babul 1998, Wilkinson 1992</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij optimale dosistitratie van opioïden verbetering van de pijnklachten bij patiënten met kanker meestal binnen 24 uur wordt bereikt.  <i>C Davis 2004</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat parenterale toediening van opioïden sneller tot adequate pijnstilling leidt dan orale toediening.  <i>A2 Harris 2003</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat dosistitratie met morfine <sup>IR</sup> niet tot snellere pijnstilling leidt bij patiënten met kanker dan dosistitratie met morfine <sup>SR</sup> .  <i>A2 Klepstad 2003</i>
Niveau 4	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.  <i>D Enting 2001, De Graeff 2006, Hanks 2001, Levy 2005, Quigley 2006</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van opioïden bij patiënten met kanker en pijn niet leidt tot verslaving.  <i>C Aronoff 2000, Porter 1980, Schlug 1992</i>

**Overige overwegingen**

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.

**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) morfine<sup>SR</sup> of 2 dd 10 mg oxycodon<sup>SR</sup> (2 dd 5 mg bij patiënten > 70 jaar). Voor hydromorfon<sup>SR</sup> is de laagst mogelijke startdosis 2 dd 4 mg, overeenkomend met 2 dd 30 mg morfine<sup>SR</sup>.
- 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 morfine<sup>SR</sup> wordt niet aangeraden als onderhoudsbehandeling. In voorkomende gevallen kan morfine<sup>SR</sup> 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 het effect van transdermaal fentanyl na 48 uur.



- Bij onvoldoende effect is er een voorkeur voor het verhogen van de dosis van opioïden en niet voor verkorten van het doseringsinterval. Bij matig ernstige pijn wordt de dosis met 25-50% opgehoogd, bij ernstige pijn met 50-100%. De hoeveelheid gebruikte doorbraakmedicatie is mede bepalend voor de mate van dosisverhoging.
- Zo lang geen ernstige bijwerkingen optreden, kan de dosering van het opioïd worden opgehoogd; er is geen bovengrens voor de dosering.
- Bij ernstige en aanhoudende bijwerkingen wordt de dosis van het opioïd met 25-50% verlaagd of wordt gekozen voor opioïdrotatie.
- Angst voor verslaving dient geen overweging te zijn bij het (niet) voorschrijven van opioïden bij patiënten met kanker en pijn. Patiënten moeten hierover worden voorgelicht.
- Als de pijn afneemt of verdwijnt door behandeling van de oorzaak ervan of door een zenuwblokkade, moet het gebruik van de opioïden in de loop van een aantal dagen worden verminderd (bijvoorbeeld met 25-50% per dag) en zo mogelijk gestaakt.

## Literatuur

- Aronoff GM. Opioids in chronic pain management: is there a significant risk of addiction? *Curr Rev Pain* 2000;6:305-14.
- Babul N, Provencher L, Laberge F, et al. Comparative efficacy and safety of controlled-release morphine suppositories and tablets in cancer pain. *J Clin Pharmacol* 1998;38:74-81.
- Davis MP, Weissman DE, Arnold RM. Opioid dose titration for severe cancer pain: a systematic evidence-based review. *J Palliat Med* 2004;7:462-8.
- Davis MP, Walsh D, Lagman R, et al. Controversies in pharmacotherapy of pain management. *Lancet Oncol* 2005;6:696-704.
- Enting RH, Rijt CCD van der, Wilms EB, et al. Behandeling van pijn bij kanker met systemisch toegediende opioïden. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001;145:950-4.
- Graeff A de, Verhagen EH, Besse TC, et al. Richtlijn pijn. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). *Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk*. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2006:565-621.
- Hanks GW, Conno F de, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-93.
- Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. *Palliat Med* 2003;17:248-56.
- Klepstad P, Kaasaa S, Jystad A, et al. Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain* 2003;101:193-8.
- Levy MH, Samuel TA. Management of cancer pain. *Semin Oncol* 2005;32:179-93.
- Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *New Engl J Med* 1980;302:123.
- Quigley C. The role of opioids in cancer pain. *BMJ* 2005;331:825-9.

- Schug SA, Zech D, Grond S, et al. A long-term survey of morphine in cancer pain patients. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:259-66.
- Wells N, Murphy B, Douglas S, et al. Establishing the safety and efficacy of an opioid titration protocol. *Am J Hosp Palliat Care* 2004;21:373-80.
- Wilkinson TJ, Robinson BA, Begg EJ, et al. Pharmacokinetics and efficacy of rectal versus oral sustained-release morphine in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;31:251-4.

## 3.7.6 Doorbraakpijn

### Inleiding

Doorbraakpijn is een voorbijgaande verhoging van de pijnintensiteit bij een continue achtergrondpijn (Caraceni 2001, Davis 2005, Mercadante 2002, Zepetella 2003). De term episodische pijn wordt eveneens gebruikt (Mercadante 2002). Er zijn grote verschillen in de opgegeven prevalentie bij patiënten met kanker (variërend van 19 tot 95%), vooral als gevolg van verschillen in definities van doorbraakpijn en verschillen in onderzochte patiëntenpopulaties bij de verschillende onderzoeken (Zepetella 2003).

Doorbraakpijn wordt gekenmerkt door een plotseling begin, een hoge piekintensiteit, die meestal na 3 minuten wordt bereikt, en een korte duur (gemiddeld 30 minuten, Davis 2005, Zepetella 2003). Het gemiddelde aantal episoden bedraagt vier per dag.

Er worden drie vormen van doorbraakpijn onderscheiden:

- incidente pijn, die optreedt als gevolg van een specifieke aanleiding, bijvoorbeeld beweging;
- non-incidente of spontane pijn, die geen relatie heeft met specifieke activiteiten;
- 'end of dose'-pijn als gevolg van een inadequate dosering van de analgetica of een te lang doseerinterval.

De meeste richtlijnen voor de behandeling van doorbraakpijn maken geen onderscheid tussen deze vormen en hanteren daarnaast verschillende definities van doorbraakpijn, waardoor vergelijking en toepassing wordt gecompliceerd (Caraceni 2001, Davis 2005, Mercadante 2002, Svendsen 2005, Zepetella 2003).

### Wetenschappelijke onderbouwing

De huidige richtlijnen zijn gebaseerd op 'expert-opinion' en bevelen aan om doorbraakpijn te behandelen met aanvullende analgetica ofwel 'rescue'-medicatie in een dosis die is gebaseerd op de dagdosis van de onderhoudsbehandeling (Hanks 2001, Simmonds 1999, Walsh 2000, Davis 2005). Meestal wordt hiervoor een oraal kortwerkend opioïd (meestal morfine<sup>SR</sup>) gebruikt, naast een opioïd met vertraagde afgifte voor de achtergrondpijn. De rescue-medicatie wordt voorafgaand aan of kort na intreden van de doorbraakpijn toegediend. De European Association for Palliative Care (EAPC) beveelt aan om een dosis morfine te gebruiken die overeenkomt met een zesde deel van de gebruikte dagdosis morfine voor de behandeling van achtergrondpijn (Hanks 2001). In de literatuur worden geen aanbevelingen gedaan over het gebruik van rescue-medicatie bij oxycodon<sup>SR</sup>, fentanyl en hydromorfon<sup>SR</sup>.

Er is geen bewijsvoering ('evidence') op basis van gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken voor de vermeende relatie tussen de dosis van opioïden voor doorbraakpijn en de dosis voor onderhoudsbehandeling. In feite kan de juiste dosis voor behandeling van doorbraakpijn alleen worden vastgesteld door individuele titratie (Davis 2005, Walsh 2000). Dit wordt mede veroorzaakt door de discrepantie tussen het optreden en de duur van de doorbraakpijn en de farmacokinetiek van het orale opioïd. De duur tot het begin van het effect van het opioïd en het bereiken van het maximale analgetische effect lopen (immers) meestal niet synchroon met het optreden en de duur van de doorbraakpijn. Daarnaast zijn er grote interindividuele verschillen in ernst en duur van de doorbraakpijn.

Een Cochranereview uit 2006 presenteert de resultaten van een systematische review van de literatuur naar de toepassing van opioïden bij doorbraakpijn bij patiënten met kanker (Zeppetella 2006). In de review zijn vier gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken met in totaal 393 patiënten geselecteerd, waarbij in twee onderzoeken de titratie van oromucosaal fentanylcitraat (OTFC) werd bestudeerd (Christie 1998, Portenoy 1999), in één onderzoek OTFC werd vergeleken met oraal morfine (Coluzzi 2001) en in één onderzoek OTFC met placebo (Farrar 1998). Hieruit blijkt dat OTFC effectief is voor de behandeling van doorbraakpijn. In vergelijking met placebo en oraal morfine werden bij de patiënten een lagere pijnintensiteit en een betere verlichting van pijn geregistreerd. Het toxiciteitsprofiel van OTFC was vergelijkbaar met dat van morfine.

Daarnaast is een open, multicentrum-, 'cross-over' onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een stabiele onderhoudsbehandeling met een opioïd, die tot viermaal daags medicatie (in 84% van de gevallen oraal morfine) voor doorbraakpijn gebruikten (Hanks 2004). Hierbij werden werkzaamheid en bijwerkingen onderzocht van overgang op OTFC voor doorbraakpijn. De meetwaarden van pijnintensiteit en -verlichting toonden verbetering bij de 57 overgezette patiënten significant ten opzichte van de voorgaande conventionele medicatie. De bijwerkingen van OTFC waren voorspelbaar en niet ernstig.

De aanbeveling van de EAPC om een vaste verhouding van de dagdosering als rescue-medicatie te gebruiken wordt niet ondersteund door de resultaten van de Cochranereview. De vier geïncludeerde onderzoeken vonden geen relatie van betekenis tussen de benodigde dosis van OTFC en de dagdosis van het orale of transdermale opioïd. Bovendien werd in één van deze onderzoeken evenmin een relatie aangetoond tussen de dosis van kortwerkend morfine en de dagdosis van het orale of transdermale opioïd (Coluzzi 2001).

Recentelijk zijn drie van de vier onderzoeken van de Cochranereview (Christie 1998, Farrar 1998, Portenoy 1999) apart gepoold en geanalyseerd (Hagen 2007). Uit de resultaten, die vergelijkbaar waren met die van de Cochranereview, volgde de suggestie om doorbraakmedicatie routinematig individueel te titreren, los van de onderhoudsmedicatie, op geleide van de respons. Verder bleek uit deze analyse dat bij een dosering van 40 mg of meer kortwerkende morfine voor doorbraakpijn bij overgang naar OTFC kan worden gestart met 400 µg.

## Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat oromucosaal fentanylcitraat (OTFC) effectiever is dan placebo voor de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker. <i>A2 Farrar 1998</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat oromucosaal fentanylcitraat (OTFC) effectiever is dan kortwerkend morfine voor de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker. <i>A2 Coluzzi 2001</i> <i>B Hanks 2004</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat er geen (kwantitatieve) relatie bestaat tussen de benodigde dosis van OTFC voor de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker en de dagdosis van een opioïd voor de onderhoudsbehandeling. <i>C Zeppetella 2006, Hagen 2007</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat er geen (kwantitatieve) relatie bestaat tussen de benodigde dosis van een kortwerkend opioïd voor de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker en de dagdosis van een opioïd voor de onderhoudsbehandeling. <i>C Coluzzi 2001</i>

## Overige overwegingen

Er is een discrepantie tussen de huidige klinische praktijk (mede gebaseerd op de aanbevelingen van de EAPC) en de conclusies op basis van de Cochranereview. Gezien de langdurige ervaring met kortwerkende morfine bij de behandeling van doorbraakpijn ziet de werkgroep (nog) geen reden om OTFC als standaard voor doorbraakmedicatie te adviseren. Hoewel OTFC voor doorbraakpijn kan worden toegepast in combinatie met elk opioïd dat als onderhoudsmedicatie wordt gebruikt, ziet de werkgroep ook voordelen voor het gebruik van hetzelfde opioïd voor zowel de onderhoudsbehandeling als de behandeling van doorbraakpijn.

Bij de keuze tussen OTFC of een ander kortwerkend opioïd kunnen de snelheid en duur van het gewenste effect mede een overweging zijn. Indien een snel en kortdurend analgetisch effect gewenst is, heeft OTFC de voorkeur; indien een langduriger effect de voorkeur heeft en de wat langere duur tot het optreden van het effect geen overwegend bezwaar is, kan een ander kortwerkend opioïd (morfine, oxycodon of hydromorfon) worden gegeven.

Indien wordt gekozen voor OTFC, wordt gestart met een dosis van 400 µg (tenzij de dagdosering morfine (of equivalenten daarvan) minder dan 40 mg bedraagt) en wordt de dosering bijgesteld aan de hand van het pijnstillend effect (zoals die in de beschreven onderzoeken is toegepast). Voor de overige kortwerkende opioïden wordt de benadering van de EAPC gehandhaafd.

De praktijk laat zien dat medicatie voor doorbraakpijn soms op vaste tijden wordt gegeven zonder dat er dan sprake is van preventie van voorspelbare doorbraakpijn. Feitelijk is hier geen sprake van doorbraakmedicatie maar van onderhoudsmedicatie.

## Aanbevelingen

- Bij de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker kan worden gekozen voor oromucosaal fentanylcitraat (OTFC), ongeacht welk opioïd als onderhoudsbehandeling wordt gebruikt, of voor het kortwerkende preparaat van het opioïd dat als onderhoudsbehandeling wordt gebruikt.
- Ten aanzien van de dosis van de ‘rescue’-medicatie wordt bij oromucosaal fentanylcitraat (OTFC) gestart met een dosis van 400 µg (200 µg bij een dagdosering morfine van minder dan 40 mg) en bij de overige kortwerkende opioïden (morfine, oxycodon of hydromorfon) met een zesde van de dagdosering. Vervolgens wordt de dosis bijgesteld op geleide van het pijnstillende effect en de bijwerkingen, op dezelfde wijze als bij het titreren van de onderhoudsdosis.
- Medicatie voor doorbraakpijn dient alleen te worden toegediend als er doorbraakpijn is opgetreden of ter preventie van voorspelbare doorbraakpijn.

## Literatuur

- Caraceni A, Weinstein SM. Classification of cancer pain syndromes. *Oncology* 2001;15:1627-42.
- Christie JM, Simmonds M, Patt R, et al. Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol* 1998;16:3238-45.
- Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001;91:123-30.
- Davis MP, Walsh D, Lagman R, et al. Controversies in pharmacotherapy of pain management. *Lancet Oncol* 2005;6:696-704.
- Farrar JT, Cleary J, Rauck R, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomised, double-blinded placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:611-8.
- Hagen NA, Fisher K, Victorino C, et al. A titration strategy is needed to manage breakthrough cancer pain effectively: observations from data pooled from three clinical trials. *J Palliat Med* 2007;10:47-55.
- Hanks GW, Conno F de, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-93.
- Hanks GW, Nugent N, Higgs CM, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of breakthrough pain in cancer: an open, multicentre, dose-titration and long-term study. *Palliat Med* 2004;18:698-704.

- Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Episodic breakthrough pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002;94:832-9.
- Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999;79:303-12.
- Simmonds MA. Management of breakthrough pain due to cancer. *Oncology* 1999;13:1103-8.
- Svendsen KB, Andersen S, Arnason S, et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain* 2005;9:195-206.
- Walsh D. Pharmacological management of cancer pain. *Semin Oncol* 2000;27(1):45-63.
- Zeppetella G, Ribeiro MDC. Pharmacotherapy of cancer-related episodic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:493-502.
- Zeppetella G, Ribeiro MDC. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004311.

## 3.7.7 Bijwerkingen en rijvaardigheid

### Inleiding

Bijwerkingen van opioïden komen veelvuldig voor en worden uitgebreid besproken in overzichten van behandelingen van pijn bij patiënten met kanker (Harris 2006). Veelvoorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid en braken, obstipatie, sedatie, jeuk, hallucinaties en delier, ademhalingsdepressie, xerostomie, urineretentie en myoklonieën. Er zijn twee goede systematische reviews over de prevalentie van bijwerkingen van opioïden bij de behandeling van niet-oncologische pijn (Kalso 2004, Moore 2005). In de systematische review van Kalso et al. werden alleen de sterk werkende opioïden beoordeeld (Kalso 2004). Moore en McQuay hebben zowel de zwak als de sterk werkende opioïden bekeken (Moore 2005). De prevalentie van de meest voorkomende bijwerkingen staat in *tabel 5*.

Tabel 5 Bijwerkingen van opioïden

	Moore 2004		Kalso 2005	
	Prevalentie (%)	95%-betrouwbaarheidsinterval	Prevalentie (%)	Relatief risico ten opzichte van placebo
Misselijkheid	21	21-29	32	2,7
Braken	10	9-11	15	6,1
Obstipatie	15	14-16	41	3,6
Sedatie	14	13-15	29	3,3
Jeuk	13	11-16	15	2,2
Droge mond	25	21-29	13	1,5

Voordat de symptomatische behandeling van deze bijwerkingen wordt ingezet, is het van belang eerst andere oorzaken uit te sluiten. Stoornissen zoals hypercalciëmie, dehydratie, infectie, hersenmetastasen en bijwerkingen van overige medicamenten, zoals tricyclische antidepressiva, corticosteroiden en benzodiazepinen, kunnen leiden tot symptomen die sterk lijken op bijwerkingen van opioïden.

### Strategie van aanpak

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.

#### 3.7.7.1 Misselijkheid en braken

### Wetenschappelijke onderbouwing

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 2006a).

Voor de symptomatische behandeling kan gebruik worden gemaakt van dopamineantagonisten (metoclopramide, haloperdol, 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 methylantrexon (2x), cyclizine, scopolamine, ondansetron en de dopamineantagonisten benzquinamide, prochlorperazine en droperidol bestuderen (McNicol 2003). Methylantrexon (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. Methylantrexon en benzquinamide zijn in Nederland niet verkrijgbaar.

In vijf onderzoeken namen misselijkheid en braken af na opioïdrotatie (van morfine naar oxycodon of methadon) (Cherney 2001, De Stoutz 1995).

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.

### Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat cyclizine, scopolamine, ondansetron, prochlorperazine en droperidol effectief zijn bij misselijkheid en braken als gevolg van opioïden. <i>C McNicol 2003</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat opioïdrotatie vermindering van misselijkheid en braken geeft. <i>C Cherney 2001, De Stoutz 1995</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat toediening van morfine via de subcutane route vermindering van misselijkheid en braken geeft. <i>C Drexel 1989, McDonald 1991</i>

### Overige overwegingen

De beschikbare literatuur geeft geen uitsluitel. Op grond van de beschikbare literatuur zijn er geen overtuigende aanbevelingen te geven voor het beste anti-emeticum bij opioïd-gebruik. Mede op grond van het werkingsmechanisme van de verschillende anti-emetica 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.

### 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.

#### 3.7.7.2 Obstipatie

### Wetenschappelijke onderbouwing

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 en senna lijken even effectief te zijn als lactulose, maar zijn meer kosteneffectief. Magnesium(hydr)oxide, in de praktijk een veel gebruikt laxans, is niet systematisch onderzocht. Opioidantagonisten (naloxon en methylnaltrexon) geven een dosisafhankelijke vermindering van de obstipatie. Het voordeel van methylnaltrexon is dat het als opioidantagonist niet de bloed-hersenbarrière passeert en alleen in de periferie (onder meer darmen) werkzaam is. Een vermindering van het pijnstillende effect of het optreden van ontwenningverschijnselen werd niet waargenomen (Yuan 1999 en 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).

### Conclusies

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat macrogol/elektrolyten, lactulose, senna en naloxon effectief zijn bij de behandeling van obstipatie ten gevolge van opioïden.

*C Cherny 2001, McNicol 2003, Wirz 2005*

Niveau 1

Het is aangetoond dat transdermaal toegediend fentanyl minder obstipatie geeft dan morfine.

*A1 Clark 2004*

### Overige overwegingen

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 2006b). Opioidantagonisten 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 opioidantagonisten.

### 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.

#### 3.7.7.3 Sedatie

### Wetenschappelijke onderbouwing

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 dextro-amfetamine als positief beoordeeld (Forrest 1977). In vijf onderzoeken uit de groep van Bruera wordt de toepassing

van methylfenidaat significant positief beoordeeld (Bruera 1992, 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 morfine<sup>SR</sup> 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).

### Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat behandeling met methylfenidaat leidt tot vermindering van sufheid ten gevolge van opioïden. <i>C Bruera 1992, Cherney 2001, Wilwerding 1995</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat behandeling met modafinil leidt tot vermindering van sufheid door opioïden. <i>C Reissig 2005, Webster 2003</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat transdermaal toegediend fentanyl minder sufheid geeft dan oraal toegediende morfine. <i>A1 Clark 2004</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat opioïdrotatie van morfine naar methadon minder sufheid geeft. <i>C Cherney 2001</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat verandering van toedieningsweg van morfine van oraal naar subcutaan minder sufheid geeft. <i>C Drexel 1989</i>

### 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 door gebruik van morfine is opioïdrotatie naar fentanyl aan te bevelen.
- Bij patiënten met persisterende sufheid ten gevolge van opioïden kan methylfenidaat of modafinil worden voorgeschreven.

#### 3.7.7.4 Cognitieve veranderingen, hallucinaties en delier

### Wetenschappelijke onderbouwing

Opioïden kunnen vooral bij de oudere en/of terminale patiënt een delier geven (zie ook hoofdstuk 4). 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 2006).

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 2006).

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 1995, Vella-Brincat 2004). Benzodiazepinen worden ook bij ernstige agitatie ondanks behandeling met haloperidol aanbevolen.

Opioïdrotatie van morfine naar oxycodon, methadon, fentanyl en hydromorfon is beschreven in vijf retrospectieve onderzoeken (Cherney 2001). De rotatie gaf verbetering van de symptomen. Een recent openlabel-onderzoek door een Japanse groep bevestigde dat rotatie van oraal toegediende morfine naar transdermaal en parenteraal toegediende

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).

### Conclusies

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat een niet-medicamenteuze benadering effectief is bij de behandeling van een delier ten gevolge van opioïden. <i>D Werkgroep</i>
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat haloperidol effectief is bij de behandeling van een delier ten gevolge van opioïden. <i>D Werkgroep</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat opioïdrotatie bij een delier vermindering van de symptomen geeft. <i>C Cherney 2001, Maddocks 1996, Morita 2005</i>

### 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.

#### 3.7.7.5 Jeuk

### Wetenschappelijke onderbouwing

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 1996, Borgeat 1999, Charulxananan 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.

### Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat bij postoperatieve patiënten met jeuk ten gevolge van spinaal toegediende opioïden ondansetron leidt tot vermindering van de jeuk. <i>A2 Acalovschi 1996, Borgeat 1999, Charulxananan 2000, Dimitriou 1999, Gurkan 2002, Kyriakides 1999</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat naloxon vermindering van de jeuk geeft bij postoperatieve patiënten met jeuk ten gevolge van opioïden. <i>A2 Fjellner 1984, Kjellberg 2001</i>

### Overige overwegingen

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.

### Aanbeveling

Bij de behandeling van patiënten met jeuk ten gevolge van opioïden is ondansetron het middel van voorkeur.

#### 3.7.7.6 Xerostomie

### Wetenschappelijke onderbouwing

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, anti-emetica, 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 parasymphaticomimeticum 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.

### Conclusies

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat de symptomatische aanpak van een droge mond met onder meer water, voedsel en kauwgom zinvol kan zijn. <i>D Werkgroep</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat pilocarpine een herstel geeft van speekselvloed bij verschijnselen van een droge mond na inname van tramadol. <i>B Gotrick 2004</i>

### 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.

#### 3.7.7.7 Urineretentie

### Wetenschappelijke onderbouwing

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 parasymphaticomimetica (carbachol en distigmine) zijn geregistreerd voor blaasatonie en moeten worden gereserveerd voor hardnekkige situaties.

### Conclusie

Niveau 4	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 parasymphaticomimetica effectief zijn. <i>D Werkgroep</i>
----------	---

#### 3.7.7.8 Myoklonieën

### Wetenschappelijke onderbouwing

Myoklonieën zijn plotselinge onwillekeurige spiercontracties gerelateerd aan hoge doses opioïdgebruik. Over de prevalentie is niets bekend. Er bestaan geen prospectieve onderzoeken. In casu-rapporten wordt een gunstig effect beschreven van verlaging van de morfinedosering en het toedienen van clonazepam, midazolam, diazepam en dantroleen (Cherney 2001, Harris 2006, McNicol 2003). Ook het gebruik van baclofen en valproïnezuur lijkt effect te hebben.

In vijf retrospectieve onderzoeken wordt een positieve reactie na opioïdrotatie beschreven (Cherney 2001, Hagen 1997). Een invloed van een verhoogde verhouding morfine-3-glucorinide en morfine-6-glucorinide werd gesuggereerd (Sjögren 1998). Over verandering van de toedieningsroute bestaan geen gegevens.

### Conclusies

Niveau 4	Deskundigen zijn van mening dat bij behandeling van myoklonieën clonazepam, diazepam, midazolam, dantroleen, baclofen en valproïnezuur werkzaam zijn bij patiënten met pijn bij kanker. <i>D Cherney 2001, Harris 2006, McNicol 2003</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat opioïdrotatie bij myoklonieën bij patiënten met pijn bij kanker effectief kan zijn. <i>C Cherney 2001, Hagen 1997, Sjögren 1998</i>

### Aanbeveling

Bij de behandeling van patiënten met myoklonieën ten gevolge van hoge doses opioïden heeft dosisverlaging of opioïdrotatie de voorkeur. Symptomatisch valt clonazepam of een ander spierverslappend middel te overwegen.



## Literatuur

- Acalovschi I, Bodolea C, Slabu. Therapeutic effect of ondansetron and propofol on neuroaxial opioid-induced pruritus. *Anesthesiology* 1994;81:591-601.
- Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:254-61.
- Borgeat A, Stirnemann HR. Ondansetron is effective to treat spinal or epidural morphine-induced pruritus. *Anesthesiology* 1999;90:432-6.
- Bruera E, Fainsinger R, MacEachern, et al. The use of methylphenidate in patients with incident cancer pain receiving regular opiates: A preliminary report. *Pain* 1992;50:75-7.
- CBO Richtlijn Delirium 2005. [www.cbo.nl/product/richtlijnen](http://www.cbo.nl/product/richtlijnen).
- Centeno C, Sanz A, Bruera E. Delirium in advanced cancer patients. *Palliative Medicine* 2004;18:184-94.
- Charuluxananan S, Somboonviboon W, Kyokong O, et al. Ondansetron for treatment of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2000;25:535-9.
- Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001;19:2542-54.
- Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1419-28.
- Daeninck PJ, Bruera. Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to methadone: A report of four cases. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:303-9.
- Davies AN, Vriens J. Oral transmucosal fentanyl citrate and xerostomia. *J Pain Symptom Manage* 2005;30:496-7.
- Dimitriou V, Voyagis GS. Opioid-induced pruritus: repeated vs single dose ondansetron administration in preventing pruritus after intrathecal morphine. *Br J Anaesthesiol* 1999;83:822-3.
- Donner B, Zenz M, Tryba M, et al. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: A multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 1996;64:527-34.
- Drexel H, Dzien A, Spiegel RW, et al. Treatment of severe cancer pain by low-dose continuous subcutaneous morphine. *Pain* 1989;36:169-71.
- Fjellner B, Hagermark O. The influence of the opiate antagonist naloxone on experimental pruritus. *Acta Derm Venerol* 1984;64:73-5.
- Götrick B, Akerman S, Ericson D, et al. Oral pilocarpine for treatment of opioid-induced oral dryness in healthy adults. *J Dent Res* 2004;83:393-7.
- Graeff A de, Kuyper MB, Hesselmann GM. Richtlijn misselijkheid en braken. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). *Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk*. Utrecht: Vereniging voor Integrale Kankercentra, 2006;a:461-85.
- Graeff A de, Krol RJA. Richtlijn obstipatie. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al. *Richtlijnen voor de praktijk*. Utrecht: Vereniging voor Integrale Kankercentra, 2006;b:521-36.
- Gurkan Y, Toker K. Prophylactic ondansetron reduces the incidence of intrathecal fentanyl-induced pruritus. *Anesthesia Analgesia* 2002;95:1763-6.
- Hagen N, Swanson R. Strychnine-like multifocal myoclonus and seizures in extremely high-dose opioid administration: Treatment strategies. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:51-8.
- Hardy J, Daly S, McQuade B, et al. A double-blind, randomised, parallel group, multinational, multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p.o. with placebo and metoclopramide 10 mg t.d.s. p.o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients. *Supp Care Cancer* 2002;10:231-6.
- Harris JD, Kotob F. Management of opioid-related side effects. In: Leon-Casasola O de (ed). *Cancer pain: Pharmacological, interventional and palliative care approaches – 1<sup>st</sup> ed.* 2006:207-30.
- Hermens JM, Ebertz JM, Hanifin JM. Comparison of histamine release in human skin mast cells induced by morphine, fentanyl, and oxymorphone. *Anesthesiology* 1985;62:124-9.
- Kalso E, Edwards JE, Moore A, et al. Opioids in chronic non-cancer pain: Systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;112:372-80.
- Katcher J, Walsh D. Opioid-induced itching: morphine sulfate and hydromorphone hydrochloride. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:70-2.
- Kjellberg F, Tramer MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:346-57.
- Kyriakides K, Hussain SK, Hobbs GJ. Management of opioid-induced pruritus: a role for 5-HT<sub>3</sub> antagonists? *Br J Anaesthesiol* 1999;82:439-41.
- Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med* 2000;160:786-94.
- Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, et al. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:182-9.
- McDonald P, Graham P, Clayton M, et al. Regular subcutaneous bolus morphine via an indwelling cannula for pain from advanced cancer. *Palliat Med* 1991;5:323-9.
- McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk R, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003;4:231-56.
- Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients. A prospective study. *J Clin Oncol* 2001;19:2898-904.
- Moore RA, McQuay H. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: a systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Therapy* 2005;7:1046-51.
- Morita T, Takigawa C, Onishi H, et al. Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: an open-label trial. *J Pain Symptom Manage* 2005;30:96-103.
- Nijs EJM de, Verhagen EH. Richtlijn Klachten van de mond. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). *Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk*. Utrecht: Vereniging voor Integrale Kankercentra, 2006:485-520.
- Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, et al. Quality of life and cancer pain: Satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol* 1998;16:1588-93.
- Reissig JE, Rybarczyk AM. Pharmacological treatment of opioid-induced sedation in chronic pain. *Ann Pharmacother* 2005;39:727-31.
- Sjogren P, Banning A. Pain, sedation and reaction time during long-term treatment of cancer patients with oral and epidural opioids. *Pain* 1989;39:5-11.
- Sjogren P, Thunborg LP, Christup L, et al. Is development of hyperalgesia, allodynia and myoclonus related to morphine metabolism during long-term administration? Six case histories. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:1070-5.
- Stoutz ND de, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:378-84.
- Stoutz ND de, Tapper M, Fainsinger RL. Reversible delirium in terminally ill patients. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:249-53.
- Sussman G, Shurman J, Creed MR, et al. Intravenous ondansetron for the control of opioid-induced nausea and vomiting. *International S3AA3013 Study Group. Clin Ther* 1999;21:1216-27.
- Vella-Brincat V, MacLeod AD. Haloperidol in palliative care. *Palliative Med* 2004;18:195-201.

- Verhagen EH, Bannink M, Krol RJA. Richtlijn delier. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk. Utrecht: Vereniging voor Integrale Kankercentra, 2006:167-94.
- Warner MA, Hosking MP, Gray JR, et al. Narcotic-induced histamine release: A comparison of morphine, oxycodone, and fentanyl infusions. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;5:481-4.
- Webster L, Andrews M, Stoddard G. Modafinil treatment of opioid-induced sedation. *Pain Med* 2003;4:135-40.
- Wilwerding MB, Loprinzi CL, Mailliard JA, et al. A randomized, crossover evaluation of methylphenidate in cancer patients receiving strong narcotics. *Support Care Cancer* 1995;3:135-8.
- Wirz S, Klaschik E. Management of constipation in palliative care patients undergoing opioid therapy: is polyethylene glycol an option? *Am J Hosp Palliat Care* 2005;22:375-81.
- Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, et al. Effects of intravenous methylnaltrexone on opioid-induced gut motility and transit time changes in subjects receiving chronic methadone therapy: a pilot study. *Pain* 1999;83:631-5.
- Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, et al. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:367-72.
- Zylicz Z, Smits C, Krajnik M. Paroxetine for pruritus in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:121-4.
- Zylicz Z, Krajnik M, Sorge AA, et al. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:1105-12.

### 3.7.7.9 Opioiden en het effect op de rijvaardigheid

#### Inleiding

Sterk werkende opioiden zijn een geaccepteerde vorm van behandeling bij langdurige pijn bij patiënten met kanker en andere chronische pijnen. Veel patiënten zijn in redelijke gezondheid en in staat om een auto te besturen.

In Nederland staat in de wet dat personen die worden behandeld met opioiden niet in staat zijn een motorrijtuig te besturen (Meijler 2000). In de ons omringende landen ligt het advies om te blijven autorijden bij de arts en de patiënt. Een stabiele dosis van minstens 14 dagen wordt over het algemeen aangenomen als veilig. Indien opioiden worden gecombineerd met extra sedativa of alcohol geeft dit een snelle achteruitgang van de vaardigheden. Goede onderlinge afspraken tussen de voorschrijvende arts en de patiënt strekken tot aanbeveling (Breivik 2006, Krest 2005).

#### Wetenschappelijke onderbouwing

In 2003 verscheen een systematische review over de psychomotorische vaardigheden die gerelateerd zijn aan de rijvaardigheid (Fishbain 2003). Er werden 48 artikelen relevant bevonden die zowel oncologische als niet-oncologische patiënten hadden geïncludeerd. De psychomotorische vaardigheden van patiënten die opioiden gebruikten, bleken niet verschillend te zijn van die van controlegroepen, ook niet na directe inname van het opioïd. Er was geen hogere incidentie van auto-ongevallen bij patiënten die opioiden gebruikten. Tests naar rijvaardigheid met behulp van een computersimulatie lieten geen verschil in groepen zien. Twee recente Duitse onderzoeken naar het gebruik van oxycodon (30 patiënten, Gaertner 2006) en fentanyl (21 patiënten, Sabatowski 2003) bevestigden dit.

#### Conclusie

Niveau 1	Het is aangetoond dat de rijvaardigheid niet wordt beïnvloed door het gebruik van langdurige stabiele doses van opioiden.
	<i>A1 Fishbain 2003</i>
	<i>A2 Gaertner 2006</i> <i>C Sabatowski 2003</i>

#### Overige overwegingen

Gelet op de literatuur, de klinische praktijk en het beleid in andere landen is de werkgroep van mening dat het rijverbod voor patiënten die opioiden gebruiken ongefundeerd is. Bij de huidige regelgeving hebben artsen die opioiden voorschrijven echter wel de verplichting om patiënten hierover te informeren.

#### Aanbevelingen

Bij de huidige regelgeving moeten patiënten met pijn bij kanker worden geïnformeerd over het feit dat autorijden bij gebruik van sterk werkende opioiden wettelijk niet is toegestaan.

In Nederland dient het verbod op het besturen van een motorrijtuig bij gebruik van sterk werkende opioiden te worden heroverwogen.

#### Literatuur

- Breivik H. Stable long-term opioid medication per se does not always cause loss of driving ability: the doctor and patient must consider additional risk factors for unsafe driving. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 651-652.
- Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, et al. Are opioid-dependent/tolerant patients impaired in driving-related skills? A structured evidence-based review. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:559-77.
- Gaertner J, Radbruch L, Giesecke T, et al. Assessing cognition and psychomotor function under long-term treatment with controlled release oxycodone in non-cancer pain patients. *Acta Anaesth Scand* 2006;54:664-72.
- Kress HG, Kraft B. Opioid medication and driving ability. *Eur J Pain* 2005;9:141-4.
- Meijler WJ. Ongefundeerd rijverbod bij chronisch gebruik van opioiden. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000;144:1644-5.
- Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K, et al. Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:38-47.

### 3.8 Adjuvante analgetica

#### Inleiding

Adjuvante analgetica zijn gedefinieerd als geneesmiddelen met een primaire indicatie anders dan pijn, maar met pijnstillende eigenschappen onder bepaalde omstandigheden (Lussier 2004, McDonald 2006).

De groep adjuvante analgetica bestaat uit diverse geneesmiddelen uit verscheidene farmaco-therapeutische groepen (Lussier 2004). Bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker kunnen ze als monotherapie worden gegeven of als toevoeging aan een opioïd. Adjuvante analgetica kunnen worden toegevoegd om de pijnverlichting door het opioïd te versterken, bij onvoldoende respons op het opioïd, of om dosisvermindering van het opioïd mogelijk te maken om de bijwerkingen te verminderen.

In de volgende paragrafen wordt achtereenvolgens ingegaan op het gebruik van adjuvante analgetica bij de behandeling van neuropathische pijn (antidepressiva, anti-epileptica, lokale anesthetica, N-methyl-D-aspartaat(NMDA)-receptorantagonisten, corticosteroiden) en bij diverse andere pijnsyndromen (antidepressiva, antipsychotica, corticosteroiden, spierrelaxantia).

#### 3.8.1 Behandeling van neuropathische pijn

##### Inleiding

De belangrijkste geneesmiddelen(groepen) die bij neuropathische pijn bij patiënten met kanker worden gebruikt, zijn opioïden, antidepressiva en anti-epileptica. Daarnaast wordt onder meer gebruikgemaakt van lokale anesthetica en N-methyl-D-aspartaatantagonisten (Anon 2006, Davis 2005, Lussier 2004, McDonald 2006).

Voor een deel van deze geneesmiddelen, zoals anti-epileptica, lokale anesthetica en N-methyl-D-aspartaatantagonisten, is neuropathische pijn de primaire indicatie (Anon 2006, Lussier 2004, McDonald 2006). Voor andere echter, zoals antidepressiva, corticosteroiden en antipsychotica, gelden naast neuropathische pijn meerdere indicaties. De antidepressiva en de anti-epileptica worden beschouwd als middelen van eerste keus bij neuropathische pijn bij patiënten met kanker (McDonald 2006).

Op basis van een systematisch literatuuronderzoek werden vier reviewartikelen geselecteerd (Anon 2006, Davis 2005, Lussier 2004, McDonald 2006) alsmede een aantal Cochranereviews en andere systematische reviews (Bell 2003, Challapalli 2005, Eisenberg 2006, Finnerup 2005, McQuay 1996, Wiffen 2005a, Wiffen 2005b, Wiffen 2005b) waaraan een aantal afzonderlijke onderzoeken werden toegevoegd (Bruera 1992, Caraceni 1999, Caraceni 2004, Devulder 2001, Dworkin 2003, Elleman 1989, Fassoulaki 2000, Lossignol 2005, Rosenstock 2004, Ross 2005, Sabatowski 2004).

Uit de beschikbare publicaties blijkt dat weinig vergelijkend onderzoek is uitgevoerd naar toepassing van adjuvante analgetica bij de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker. De meeste onderzoeken zijn gericht op niet-oncologische neuropathische pijn

(vooral diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie, voorts trigeminusneuralgie, hiv-geassocieerde neuropathie, diverse vormen van polyneuropathie, pijn na CVA) (Davis 2005, Finnerup 2005, McDonald 2006). De keuze en de dosering van de bij de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker gebruikte middelen zijn derhalve grotendeels gebaseerd op literatuurgegevens over toepassing bij niet-oncologische pijn.

#### Wetenschappelijke onderbouwing

##### 3.8.1.1 Opioïden

Opioïden vallen niet onder de adjuvante analgetica. Voor het gebruik van opioïden bij behandeling van neuropathische pijn bij patiënten wordt verwezen naar *paragraaf 3.7.3*. Het is aangetoond dat zowel zwak werkende als sterk werkende opioïden effectief zijn bij de behandeling van niet-oncologische neuropathische pijn (Eisenberg 2006a, Eisenberg 2006b). Het effect op neuropathische pijn bij patiënten met kanker is nauwelijks systematisch onderzocht. Er is echter geen reden om te veronderstellen dat opioïden hierbij minder werkzaam zouden zijn.

Om een volledig overzicht te geven van de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker wordt de conclusie hier herhaald en wordt een aanbeveling over het gebruik ervan ook opgenomen.

#### Conclusie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat opioïden effectief zijn bij de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker. Er kan geen voorkeur worden uitgesproken voor een specifiek opioïd.
	<i>D Werkgroep</i>

##### 3.8.1.2 Antidepressiva

De tricyclische antidepressiva zijn uitgebreid onderzocht bij diverse vormen van niet-oncologische neuropathische pijn (Finnerup 2005, McDonald 2006, Saarto 2005).

In een Cochranereview werden 25 placebogecontroleerde onderzoeken met diverse tricyclische antidepressiva (amitriptyline, imipramine, doxepine, clomipramine, nortriptyline en desipramine) bij diverse vormen van niet-oncologische neuropathie opgenomen (Saarto 2005). Het overgrote deel van deze onderzoeken liet meerwaarde van tricyclische antidepressiva ten opzichte van placebo zien. Negen onderzoeken vergeleken verschillende tricyclische antidepressiva onderling; hierbij werden geen verschillen in effectiviteit geconstateerd. Twaalf onderzoeken vergeleken tricyclische antidepressiva met andere bij de behandeling van neuropathische pijn gebruikte middelen (onder meer tramadol, gabapentine en carbamazepine); ook hierbij werden geen verschillen in effectiviteit gevonden.

De toepassing van de tricyclische antidepressiva wordt (vooral bij ouderen) beperkt door de bijwerkingen (sufheid, droge mond, visusstoornissen, glaucoom, hartritme stoornissen,

urineretentie en obstipatie). Twintig procent van de in bovengenoemde onderzoeken opgenomen patiënten viel uit vanwege de bijwerkingen.

De bewijsvoering voor een analgetische effect van andere antidepressiva is aanzienlijk minder dan voor de tricyclische antidepressiva (Finnerup 2005, Saarto 2006). In de Cochranereview werden vier placebogecontroleerde onderzoeken met SSRI's (selectieve serotonineheropnameremmers) opgenomen (Saarto 2006). In al deze onderzoeken was de SSRI effectiever dan placebo. Andere antidepressiva zijn te weinig onderzocht om conclusies te kunnen trekken over hun effectiviteit.

Het gebruik van antidepressiva bij patiënten met (nociceptieve en/of neuropathische) pijn en depressie wordt besproken onder 'Andere toepassingen van adjuvante analgetica' (zie verder).

Er is niet of nauwelijks systematisch onderzoek verricht met tricyclische en andere antidepressiva bij neuropathische pijn bij patiënten met kanker. De werkgroep ziet echter geen reden waarom antidepressiva minder effectief zouden zijn bij neuropathische pijn bij patiënten met kanker dan bij niet-oncologische neuropathische pijn. Mede gelet op de grote klinische ervaring met tricyclische antidepressiva is de werkgroep van mening dat deze middelen als effectief kunnen worden beschouwd bij de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker.

#### Conclusie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat tricyclische antidepressiva effectief zijn bij de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker. <i>D Werkgroep</i>
----------	--

#### 3.8.1.3 Anti-epileptica

Er is effectiviteit aangetoond van gabapentine bij neuropathische pijn bij patiënten met kanker (Caraceni 2004, Caraceni 1999, Devulder 2001, Ross 2005). In de dagelijkse praktijk wordt, mede vanwege de beperkte bijwerkingen, gabapentine inmiddels uitgebreid gebruikt voor behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker.

Pregabaline heeft hetzelfde werkingsmechanisme als gabapentine (McDonald 2006). Hiervan is de effectiviteit aangetoond bij diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie (Dworkin 2003, Lesser 2004, Rosenstock 2004, Sabatowski 2004). Er zijn geen data over de effectiviteit van pregabaline bij de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker. Er is geen vergelijkend onderzoek tussen gabapentine en pregabaline gepubliceerd. De werkgroep ziet echter geen reden te veronderstellen dat er een verschil zou zijn in effectiviteit tussen deze beide middelen.

Evenmin is er vergelijkend onderzoek tussen tricyclische antidepressiva en gabapentine of pregabaline gepubliceerd. Er zijn ook geen gegevens over het effect van het combineren van tricyclische antidepressiva en anti-epileptica.

In enkele gerandomiseerde onderzoeken is aangetoond dat lamotrigine niet-oncologische neuropathische pijn kan verlichten (Finnerup 2002) Het is aangetoond dat de oudere anti-

epileptica (met name carbamazepine en fenytoïne) effectief zijn bij de behandeling van niet-oncologische neuropathische pijn (Wiffen 2005a, Wiffen 2005c). Er zijn nauwelijks gegevens over de effectiviteit bij patiënten met kanker, maar de werkgroep ziet geen reden om te veronderstellen dat deze middelen minder effectief zouden zijn bij neuropathische pijn bij patiënten met kanker dan bij niet-oncologische neuropathische pijn. Bij gebruik van deze middelen is er regelmatig sprake van bijwerkingen en interacties met andere geneesmiddelen.

#### Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat gabapentine effectief is bij de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker. <i>A2 Caraceni 2004</i> <i>C Caraceni 1999, Devulder 2001, Ross 2005</i>
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat pregabaline effectief is bij de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker. <i>D Werkgroep</i>
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat andere anti-epileptica, zoals carbamazepine en fenytoïne, effectief zijn bij de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker. <i>D Werkgroep</i>

#### 3.8.1.4 Lokale anesthetica

Intraveneus (lidocaïne) toegediende lokale anesthetica zijn effectief bij de behandeling van niet-oncologische neuropathische pijn (Challapalli 2005). Deze middelen kunnen echter gepaard gaan met ernstige bijwerkingen. Twee placebogecontroleerde onderzoeken met lidocaïne bij neuropathische pijn bij patiënten met kanker lieten echter geen resultaat zien (Bruera 1992, Elleman 1989).

Voor de lokale, cutane analgesie is een eutectisch mengsel van prilocaïne en lidocaïne beschikbaar evenals een crème met capsäicine.

Lidocaïne/prilocaïne crème veroorzaakt lokale anesthesie en wordt gebruikt voor pijnpreventie bij het prikken door de huid met een naald. Er zijn nauwelijks data over de effectiviteit ervan. Een onderzoek liet een effect zien op postoperatieve neuropathische pijn na mastectomie (Fassoulaki 2000). Toepassing op grotere huidoppervlakken voor behandeling van neuropathische pijn is onpraktisch en duur en verhoogt de kans op bijwerkingen (vooral hartritme stoornissen) als gevolg van resorptie.

Capsäicine crème veroorzaakt een verminderde pijnperceptie door depletie van 'substance P' vanuit de uiteinden van de afferente C-zenuwvezels. Het is aannemelijk dat capsäicine crème effectief is bij niet-oncologische neuropathische pijn (Finnerup 2005). Een onderzoek

bij patiënten met kanker liet effect zien bij postoperatieve neuropathische pijn (Ellison 1997). De crème is verkrijgbaar in twee sterkten (0,025% en 0,075%); de hoogste sterkte lijkt de voorkeur te hebben.

### Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat intraveneus toegediend lidocaïne niet effectief is bij de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker. <i>A2 Bruera 1992, Elleman 1989</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat lokale toediening van lidocaïne/prilocaïne effectief is bij het post-mastectomie syndroom. <i>A2 Fassoulaki 2000</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat capsaïcinecrème effectief is bij postoperatieve neuropathische pijn bij patiënten met kanker. <i>A2 Ellison 1997</i>

#### 3.8.1.5 NMDA-antagonisten

Interacties met de NMDA-receptor in het centraal zenuwstelsel liggen mogelijk ten grondslag aan chronische pijn en de ontwikkeling van tolerantie voor opioïden. Het inzetten van antagonisten voor deze receptor is een nieuwe benadering voor de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker.

Op dit moment zijn de volgende NMDA-antagonisten beschikbaar: het antitussivum dextromethorfan, het anestheticum ketamine, riluzol, het antivirale middel amantadine en memantine, dat wordt toegepast bij de ziekte van Alzheimer. Methadon wordt ook beschouwd als een NMDA-antagonist (zie *paragraaf 3.7.2.5*). De meeste middelen zijn niet effectief bij de behandeling van niet-oncologische neuropathische pijn (Finnerup 2005). Ongecontroleerde onderzoeken laten effect zien van behandeling van ketamine bij de behandeling van (meestal uitgebreid voorbehandelde) neuropathische pijn bij patiënten met kanker. Vergelijkend onderzoek laat geen eenduidige conclusie toe (Bell 2003).

Hoewel het onderzoek is verricht met ketamine (een racemisch mengsel van d- en l-ketamine) is tegenwoordig alleen l-ketamine (esketamine) beschikbaar.

### Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat oraal of intraveneus toegediend ketamine (in combinatie met opioïden) effectief is bij de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker. <i>C Bell 2003</i>
----------	--

#### 3.8.1.6 Corticosteroïden

Corticosteroïden leiden tot een significante vermindering van rugpijn bij patiënten met een (dreigende) dwarslaesie ten gevolge van compressie van het ruggenmerg door epidurale uitbreiding van wervelmetastasen (Greenberg 1980, Vecht 1989). Het is echter aannemelijk dat het hier voornamelijk of uitsluitend om nociceptieve pijn of de nociceptieve component ervan gaat.

Corticosteroïden worden in de praktijk soms ook gebruikt in andere situaties waarbij sprake is van compressie van zenuwen of zenuwbanen door tumor. Hierover zijn echter geen onderzoeksgegevens beschikbaar.

### Conclusie

	Over de effectiviteit van corticosteroïden bij de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker kan geen uitspraak worden gedaan.
--	--

### Overige overwegingen

Gelet op de literatuur en klinische ervaring zijn gabapentine of pregabaline en tricyclische antidepressiva de middelen van keuze bij de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker. Vanwege het ontbreken van vergelijkende onderzoeken kan geen onderbouwde voorkeur voor een van deze middelen worden uitgesproken. In de klinische praktijk wordt vaak de voorkeur gegeven aan gabapentine of pregabaline vanwege de beperkte kans op bijwerkingen en interacties met andere geneesmiddelen. Er kan geen uitspraak worden gedaan over toepassing van de combinatie van een tricyclisch antidepressivum en gabapentine of pregabaline.

De startdosis voor gabapentine is 1 dd 100-300 mg. De dosering kan per dag met 100-300 mg worden opgehoogd tot 3 dd 300-600 mg. De maximale dagdosis is 3 dd 1.200 mg. De startdosis van pregabaline is 2 dd 75 mg. Zo nodig kan per twee dagen worden opgehoogd met 150 mg/dag tot maximaal 2 dd 300 mg.

De werkgroep heeft op grond van de voor gabapentine aangetoonde effectiviteit bij patiënten met kanker en neuropathische pijn en op grond van het bijwerkingenprofiel een voorkeur voor gabapentine of pregabaline boven de 'klassieke' anti-epileptica zoals carbamazepine en fenytoïne.

De startdosis van tricyclische antidepressiva is 10-25 mg a.n. De dosering kan per week met 25 mg worden opgehoogd tot 50-150 mg a.n. Bij de dosistitratie van een tricyclisch antidepressivum kan het bepalen van bloedconcentraties waardevol zijn om de veiligheid van dosisverhoging vast te stellen of de optimale concentratie te identificeren voor een gewenst effect.

Indien gekozen wordt voor tricyclische antidepressiva, kunnen de sederende middelen (bijvoorbeeld amitriptyline) het best worden voorgeschreven bij slapeloosheid en de activerende middelen (bijvoorbeeld nortriptyline) bij sufheid.

Het gebruik van opioïden moet ook worden overwogen bij de behandeling van neuropathische pijn. Indien er sprake is van pijn met zowel een nociceptieve als een neuro-

pathische component, zijn opioïden de behandeling van eerste keuze. Daaraan kunnen in tweede instantie (bij onvoldoende effect) gabapentine of pregabaline of tricyclische antidepressiva worden toegevoegd. Voorts moeten opioïden worden overwogen bij neuropathische pijn, indien er onvoldoende reactie is op behandeling met gabapentine of pregabaline en/of tricyclische antidepressiva. Er kan op basis van verricht onderzoek geen duidelijke voorkeur voor een opioïd worden uitgesproken.

In de (zelden voorkomende) situatie van gelokaliseerde neuropathische pijn kan lokale behandeling met capsaiïne- of lidocaïne/prilocaïne crème worden overwogen.

Gezien de complexiteit van neuropathische pijn, is de werkgroep van mening dat bij onvoldoende reactie op de bovengenoemde middelen (tricyclische antidepressiva, gabapentine of pregabaline en/of opioïden) overleg dient plaats te vinden met specialisten op dit gebied.

De waarde van andere middelen (ketamine) is onzeker. Deze middelen kunnen niet voor algemeen gebruik worden aanbevolen.

### Aanbevelingen

- Gabapentine of pregabaline en tricyclische antidepressiva zijn de middelen van keuze bij de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker.
- Bij patiënten met cardiale aandoeningen, neiging tot urineretentie, nauwehoekglaucoom en cognitieve stoornissen of een hoog risico hierop kunnen beter geen tricyclische antidepressiva worden voorgeschreven.
- Behandeling met opioïden moet worden overwogen voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker met zowel een nociceptieve als een neuropathische component (als eerste keuze) of bij onvoldoende reactie op gabapentine of pregabaline en/of tricyclische antidepressiva.
- Andere antidepressiva en anti-epileptica dienen alleen te worden voorgeschreven aan patiënten met pijn bij kanker door of in overleg met artsen die ervaring hebben met de behandeling van neuropathische pijn.
- Capsaiïne- en lidocaïne/prilocaïne crème kunnen worden overwogen voor lokale behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker.
- Toepassing van andere middelen (met name esketamine) dient bij pijn bij patiënten met kanker alleen plaats te vinden bij onvoldoende effect van bovengenoemde middelen en door artsen die ervaring hebben met de behandeling van neuropathische pijn.

### 3.8.2 Andere toepassingen van adjuvante analgetica

#### Wetenschappelijke onderbouwing

##### 3.8.2.1 Antidepressiva

Bij patiënten met kanker bestaat een relatie tussen depressie en pijn (Chen 2004, Glover 1994, Spiegel 1994, Zaza 2002). Hierbij kan zowel de aanwezigheid van depressie de pijnbeleving als de aanwezigheid van pijn de stemming in negatieve zin beïnvloeden. Vanuit deze gedachte wordt behandeling van depressie vaak aanbevolen, niet alleen ter verbetering van de stemming, maar ook ter verlichting van de pijn (beleving), onafhankelijk van de aard van de pijnklachten (nociceptief of neuropathisch). Er kan hierbij gebruik worden gemaakt van tricyclische antidepressiva, SSRI's of psychostimulantia. Er worden vaak hogere doseringen gebruikt dan bij de behandeling van neuropathische pijn. Het effect is soms pas na enkele weken merkbaar.

Systematisch onderzoek naar het effect van antidepressiva op pijn bij patiënten met kanker en depressie is niet verricht.

#### Conclusie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat behandeling van depressie bij patiënten met pijn bij kanker ook kan leiden tot afname van de pijn of de pijnbeleving.
	<i>D Werkgroep</i>

##### 3.8.2.2 Anxiolytica en antipsychotica

Bij patiënten met kanker wordt eenzelfde relatie tussen angst en pijn verondersteld als tussen depressie en pijn (zie boven). In casuseries van patiënten met kanker bleek olanzapine de pijnintensiteit, het opioïdgebruik en de angst te verminderen en het cognitieve vermogen te verbeteren (Khojainova 2002). Systematisch onderzoek naar het effect van anxiolytica en antipsychotica op pijn bij patiënten met kanker is niet verricht (Patt 1994, Reddy 1994).

#### Conclusie

Niveau 4	Deskundigen zijn van mening dat behandeling van angst bij patiënten met pijn bij kanker ook kan leiden tot afname van de pijn of de pijnbeleving.
	<i>D Patt 1994, Reddy 1994</i>

### 3.8.2.3 Slaapmiddelen

Slaapstoornissen komen vaak voor bij patiënten met kanker. Enerzijds kunnen ongecontroleerde symptomen (bijvoorbeeld pijn) de oorzaak zijn van de slaapstoornissen, anderzijds kunnen slaapstoornissen ook de pijnbeleving in negatieve zin beïnvloeden. Behandeling met slaapmiddelen zou dan kunnen leiden tot een afname van de pijn of de pijnbeleving. Systematisch onderzoek hiernaar is niet verricht.

#### Conclusie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat behandeling van slaapstoornissen bij patiënten met pijn bij kanker ook kan leiden tot afname van de pijn of de pijnbeleving. <i>D Werkgroep</i>
----------	---

### 3.8.2.4 Corticosteroïden

Corticosteroïden worden ingezet voor verscheidene pijnsyndromen, zoals botpijn, neuropathische pijn door infiltratie of compressie van zenuwbanen of ruggenmerg, hoofdpijn door een verhoogde intracraniale druk, artralgie en pijn door obstructie van holle organen (darmen, urethra) of door uitzetting van organen (lever) (Wanrooij 2006, Watanabe 1994). Corticosteroïden kunnen analgesie bewerkstelligen (Bruera 1985, Della Cuna 1989, Greenberg 1980, Hanks 1983, Hardy 2001, Vecht 1989). De veronderstelling hierbij is dat het pijnstillend effect berust op een vermindering van lokaal oedeem.

Meestal wordt dexamethason toegepast vanwege de relatief beperkte mineralocorticoïde (bij)werking, maar ook prednison en methylprednisolon worden gebruikt.

#### Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat corticosteroïden pijn bij patiënten met kanker kunnen verminderen. <i>A2 Della Cuna 1989</i> <i>B Bruera 1985</i>
----------	--

### 3.8.2.5 Spierrelaxantia

Patiënten met kanker worden dikwijls geconfronteerd met pijn die voortkomt uit beschadiging van spieren of bindweefsels. Ter behandeling van spierpijn of spierkrampen kunnen diverse middelen worden overwogen: benzodiazepinen (bijvoorbeeld diazepam), anitihistaminica (orfenadrine, difenhydramine), baclofen of botulinetoxine (Lussier 2004). Het effect hiervan is niet systematisch onderzocht.

#### Conclusie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat spierrelaxantia effectief zijn bij de behandeling van spierpijn of spierkrampen bij patiënten met pijn bij kanker. <i>D Lussier 2004</i>
----------	--

#### Overige overwegingen

Bij pijn kunnen diverse dimensies worden onderscheiden (zie ook *hoofdstuk 2*) (Loeser 1980). De behandeling van pijn vergt derhalve een multidimensionale aanpak. In dit kader kan behandeling van depressie, angst en/of slaapstoornissen met behulp van bovengenoemde adjuvante analgetica (antidepressiva, anxiolytica/antipsychotica en/of slaapmiddelen) van groot belang zijn. Deze middelen grijpen hierbij vooral aan op de emotionele en cognitieve dimensie van pijn.

Bij de toepassing van corticosteroïden ter behandeling van de pijn moet niet alleen rekening worden gehouden met de oorzaak van de pijn, maar ook met het tegelijkertijd bestaan van andere symptomen die kunnen worden verlicht door deze middelen, zoals anorexie, misselijkheid, vermoeidheid, neurologische uitval of algemene malaise (Wanrooij 2006). Verlichting van pijn is vaak maar een van de doelen die (vaak tegelijkertijd) worden nagestreefd.

#### Aanbevelingen

- Antidepressiva moeten worden overwogen bij depressie bij patiënten met (nociceptieve of neuropathische) pijn bij kanker, niet alleen ter verbetering van de stemming, maar ook ter verlichting van de pijn.
- Anxiolytica en antipsychotica moeten worden overwogen bij angst en spanning bij patiënten met pijn bij kanker, niet alleen ter verbetering van de angst, maar ook ter verlichting van de pijn.
- Slaapmiddelen moeten worden overwogen bij slaapstoornissen bij patiënten met pijn bij kanker, niet alleen ter verbetering van de slaap, maar ook ter verlichting van de pijn.
- Corticosteroïden kunnen worden ingezet ter behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Vaak wordt hierbij ook verlichting van andere symptomen (anorexie, misselijkheid, vermoeidheid, neurologische uitval, algemene malaise) nagestreefd.
- Spierrelaxantia kunnen worden overwogen ter behandeling van spierpijn of spierkrampen bij patiënten met pijn bij kanker.

## Literatuur

- Anon. For neuropathic pain, optimize opioids. *J Support Oncol* 2006;4:95-6.
- Bell R, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD003351.
- Bruera E, Roca E, Cedaro L, et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomised double-blind study. *Cancer Treatm Rep* 1985;69:751-4.
- Bruera E, Ripamonti C, Brenneis C, et al. A randomized double-blind crossover trial of intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:138-40.
- Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the gabapentin cancer pain study group. *J Clin Oncol* 2004;22:2909-17.
- Caraceni A, Zecca E, Marini C, et al. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:441-5.
- Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, et al. Sustemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD003345.
- Chen ML, Chang HK. Physical symptom profiles of depressed and nondepressed patients with cancer. *Palliative Med* 2004;18:712-8.
- Davis MP, Walsh D, Lagman R, et al. Controversies in pharmacotherapy of pain management. *Lancet Oncol* 2005;6:696-704.
- Della Cuna GR, Pellegrini A, Piazzi M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter trial. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1817-21.
- Devulder J, Lambert J, Naeyaert JM. Gabapentin for pain control in cancer patients' wound dressing care. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:622-6.
- Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274-83.
- Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3)CD006146.
- Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy of mu-opioids in the treatment of evoked neuropathic pain: systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 2006;10:667-76.
- Elleman K, Sjogren P, Banning AM, et al. Trial of intravenous lidocaine on painful neuropathy in cancer patients. *Clin J Pain* 1989;5:291-4.
- Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Melemani A, et al. EMLA reduces acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Reg Anesth Pain Med* 2002;25:350-5.
- Finnerup NB, Otoo M, McQuay AJ, et al. Algorithm for neuropathic pain: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.
- Glover J, Dibble SL, Dodd MJ, et al. Mood states of oncology outpatients: does pain make a difference? *J Pain Symptom Manage* 1995;10:120-8.
- Greenberg HS, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: results with a new treatment protocol. *Ann Neurology* 1980;8:361-6.
- Hanks GW, Trueman T, Twycross RG. Corticosteroids in terminal cancer. *Postgraduate Med J* 1983;59:702-6.
- Hardy JR, Rees E, Ling J, et al. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. *Palliat Med* 2001;15:3-8.
- Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003726.
- Khojainova N, Santiago-Palma J, Kornick C, et al. Olanzapine in the management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:346-50.
- Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104-10.
- Loeser JDA. Definitions of pain. Washington: Medicine, 1980.
- Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004;9:571-91.
- McDonald AA, Portenoy RK. How to use antidepressants and anticonvulsants as adjuvant analgesics in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Support Oncol* 2006;4:43-52.
- Patt DB, Proper G, Reddy S. The neuroleptics as adjuvant analgetics. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:446-53.
- Reddy S, Patt PB. The benzodiazepines as adjuvant analgetics. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:510-4.
- Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-38.
- Ross JR, Goller K, Hardy J, et al. Gabapentin is effective in the treatment of cancer-related neuropathic pain: a prospective, open-label study. *J Palliat Med* 2005;8:1118-26.
- Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD005454.
- Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;109:26-35.
- Santiago-Palma J, Fischberg D, Kornick C, et al. Diphenhydramine as an analgesic adjuvant in refractory cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:699-703.
- Spiegel D, Sands, Koopman C. Pain and depression in patients with cancer. *Cancer* 1994;74:2570-8.
- Vecht CJ, Haaxma-Reice H, Putten WL van, et al. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989;39:1255-7.
- Wanrooij BS, Koelwijn M, Graeff A de. Het gebruik van corticosteroiden in de palliatieve zorg. *Huisarts Wet* 2006;49:466-71.
- Watanabe S, Bruera E. Corticosteroids as adjuvant analgetics. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:442-5.
- Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souze DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1411-20.
- Wiffen P, McQuay H, Carroll D, et al. Anticonvulsant drugs for acute and neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005a;(3):CD001133.
- Wiffen P, McQuay HJ, Edwards JE, et al. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005b;(3):CD005452.
- Wiffen P, McQuay HJ, Moore A. Carbamazepine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005c;(3):CD005451.
- Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors: a critical review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:526-42.



### 3.9 Niet-farmacologische behandelingen

#### 3.9.1 Multidisciplinaire en multimodulaire revalidatie

##### *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 ([www.herstelen-balans.nl](http://www.herstelen-balans.nl)).

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.

##### **Wetenschappelijke onderbouwing**

In een gerandomiseerd klinisch onderzoek van Van Weert werd de effectiviteit van een multimodulair oncologisch revalidatieprogramma bestudeerd (Van Weert 2005). 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 T<sub>0</sub> (vooraf), T<sub>1</sub> (direct na revalidatieprogramma) en T<sub>2</sub> (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 (T<sub>1</sub>-T<sub>0</sub>) werd een significante afname van de pijnscore waargenomen met een berekende effectgrootte van 0,41 (95%-BI: 0,07-0,74). Deze effectgrootte werd als een relatief kleine verandering gewaarmerkt. Bij follow-up (drie maanden later) werd geen significant verschil (T<sub>2</sub>-T<sub>0</sub>) in pijnscore gevonden. Overigens werd er vooral een significante verbetering gevonden met betrekking tot gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven, conditie en spierkracht op T<sub>1</sub> (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'), pijncopingschaal ('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 1997-2002. 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.

### Conclusie

Niveau 3

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.

*C van Weert 2005, Robb 2006, Van der Peet 2004*

### Aanbeveling

Een multimodulair/multidisciplinair revalidatieprogramma kan worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker, vooral wanneer tevens andere kankergerelateerde problematiek op fysiek/mentaal gebied aanwezig is.

### 3.9.2 Fysiotherapie

#### Inleiding

Fysiotherapeutische behandeling maakt deel uit van de multidisciplinaire benadering bij patiënten met pijn bij kanker. De rol van de fysiotherapeut kan bestaan uit pijnbestrijding en verminderen van beperkingen als gevolg van de aandoening of behandeling ervan (bijvoorbeeld na operatie). Massage, fysische therapie en bewegingstherapie staan als behandelingsmodaliteiten daartoe ter beschikking. Klassieke massage omvat het systematisch kneden en strijken van (delen van) het lichaam. Hierbij kunnen etherische oliën (aromatherapie) worden gebruikt. Manuele lymfedrainage is een vorm van massage waarbij door systematisch toepassen van lichte druk het lymfesysteem wordt gestimuleerd om oedeem van een aangedaan lichaamsdeel te verminderen. Bewegingstherapie is het toepassen van gericht bewegen ter verbetering van functiestoornissen of het aanleren van vaardigheden (Codex Medicus, 2001). Fysische therapie bestaat uit verschillende

vormen van hydrotherapie (het methodisch therapeutisch toepassen van water, stoom en ijs), elektrotherapie (waarvan transcutane elektrische neurostimulatie (TENS) de meest toegepaste vorm is) en het toepassen van warmte- of koudetherapie.

### Wetenschappelijke onderbouwing

#### 3.9.2.1 Klassieke massage

In de Cochranereview van Fellowes (2004) werden de effecten van massage en aromatherapie onderzocht. Tien onderzoeken werden geïnccludeerd, waaronder acht RCT's (357 patiënten), waarvan de meeste onderzoeken klassieke massagetechnieken hanteerden. In vier onderzoeken (117 patiënten) werd pijn gemeten en in drie RCT's werd een significante pijnreductie ten opzichte van geen massage vastgesteld voor klassieke massage. In één onderzoek werd een significante pijnvermindering waargenomen in het voordeel van massage met etherische olie ten opzichte van massageolie.

In een RCT van redelijke kwaliteit (niet-geblindeerd) (Post-White 2003) werden 230 patiënten met kanker onder chemotherapiebehandeling in een cross-over-design verdeeld over drie groepen: klassieke massagetherapie (n = 78), handoplegging (n = 77) en aanwezigheid (n = 75), waarna een cross-over plaats vond naar 'usual care'. De pijnvermindering was significant hoger in de massage- en handoplegginggroep in vergelijking met aanwezigheid en 'usual care'. Het NSAID-gebruik was significant lager in de massagegroep.

Taylor (Taylor 2003) onderzocht in een RCT van goede kwaliteit in een parallel design de effecten van klassieke massagetherapie 45 minuten (n = 34), vibratie 20 minuten + (indien gewenst) fysiotone therapie; laagfrequente vibratie of 'usual care' bij 105 vrouwen die een abdominale laparotomie ondergingen vanwege verwijdering van (vermoedelijk) carcinogene laesies. Alle patiënten ontvingen 'usual care' met analgetica ('Patient Controlled Analgesia' (PCA)). Massage en vibratie vonden plaats de avond na de operatie en op gelijke tijden in de volgende twee postoperatieve dagen. De belangrijkste uitkomstmaat was een 11-punts numerieke pijnschaal (NRS-11) voor sensorische en affectieve pijn. Secundaire parameters waren NRS-11-angst/wanhoop, de 'State-Trait Anxiety Inventory', positieve en negatieve affectschalen, duur van ziekenhuisopname en postoperatieve complicaties, samen met laboratoriumbepalingen en demografische gegevens. Op de operatiedag was massage significant effectiever dan 'usual care' voor sensorische en affectieve pijn, en beter dan vibratie voor affectieve pijn. Gecontroleerd voor meervoudige vergelijkingen en multipale uitkomsten waren er geen significante verschillen tussen de groepen op dag 0-2.

In een RCT van beperkte kwaliteit (Soden 2004) werden 42 patiënten met kanker van diverse aard in een parallel design verdeeld over drie groepen: aromatherapie (n = 16), massage (n = 13) en controle (n = 13, geen aanvullende behandeling), voor de duur van vier weken. De massage bestond uit rugmassage vier uur per week. Na twee weken werd op de VAS een significant verschil ten opzichte van de baseline gevonden voor de aromatherapiegroep en de samenvoeging van de aromatherapiegroep en massagegroep ten opzichte van baseline. Na vier weken waren de verschillen ten opzichte van baseline

echter niet meer significant. Onduidelijk is of de groepen ook onderling zijn getoetst. Baselinedata worden niet gegeven. Voorts betreft het kleine groepen, waarvan er twee qua aantal 'underpowered' waren. Onduidelijk is of de patiënten naast de experimentele behandelingen ook andere interventies ontvingen. In het onderzoek van Smith et al. (Smith 2002) werden 41 patiënten met kanker van diverse origine verdeeld over klassieke massage ( $n = 20$ ) en interactie met een verpleegkundige ('nurse interaction' (NI),  $n = 21$ ). Massage werd driemaal per week 15-30 minuten gegeven voor de duur van de opname, de NI werd 20 minuten gegeven (verder geen gegevens) en bestond uit gesprekken en relaxatietechnieken. De NRS-pijn verbeterde significant ten opzichte van baseline in de massagegroep, maar niet in de NI-groep. De verschillen tussen de groepen werden niet rechtstreeks getoetst.

Er werden verschillende designs gebruikt bij patiënten met verschillende vormen van kanker. In het merendeel van de onderzoeken in de review van Fellowes werden andere uitkomstmaten dan pijn gehanteerd. De conclusies van Fellowes waren dat massage en aromatherapie kortetermijneffecten bewerkstelligen op psychologisch welbevinden, en er beperkt bewijs bestaat voor het effect op angst. Effecten op fysiek niveau kunnen ook optreden. Het bewijs voor de toegevoegde waarde van aromatherapie is tegenstrijdig. Een aantal van de onderzoeken was mogelijk niet voldoende 'gepowerd' om verschillen aan te tonen. Ook is er sprake van verschil in selectieve aandacht bij verschillende onderzoeken, die overigens in het voordeel van de experimentele groep uitvallen. Massage kan in combinatie met etherische oliën worden toegepast, al is de toegevoegde waarde daarvan nog onvoldoende aangetoond.

### Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat klassieke massage pijn vermindert bij patiënten met kanker. <i>A2 Taylor 2003</i> <i>B Fellowes 2004, Post-White 2003, Smith 2002, Soden 2004</i>
----------	--

### Aanbeveling

De toepassing van klassieke massage kan worden overwogen om pijn bij patiënten met kanker te behandelen.

#### 3.9.2.2 Manuele lymfedrainage

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 vijfpuntschaal 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 (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 (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 oefen therapie gedurende twee tot vier weken vijfmaal per week. Tijdens de behandelingsfase 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.

### Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat manuele lymfedrainage pijn kan verminderen bij patiënten met borstkanker. <i>B Williams 2002, Johansson 1999</i> <i>C Mondry 2004</i>
----------	--

### Overige 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).

## 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.

### 3.9.2.3 Overige fysiotherapeutische behandelingsmogelijkheden

#### *Bewegingstherapie*

Bewegingstherapie bestaat uit verschillende vormen van passief, geleid-actief en actief bewegen (oefentherapie), al dan niet direct uitgevoerd of ondersteund door een fysiotherapeut. Bewegingstherapie kan worden toegepast om pijn te verminderen, functiestoornissen te verminderen en/of verbetering van houding en beweging te bewerkstelligen. Verbetering van houding en beweging kan worden bereikt door voorlichting betreffende houding en beweging gevolgd door het trainen van houding en beweging. Bij het trainen kunnen middelen worden gebruikt zoals verschillende vormen van oefenmateriaal, of hulpmiddelen zoals een rollator of een rolstoel. Er zijn geen onderzoeken gevonden waarin het effect van bewegingstherapie bij pijn bij patiënten met kanker is bestudeerd. Wel werden in een onderzoek van matige kwaliteit beperkte aanwijzingen gevonden dat eenvoudige zelfhulp-rekoefeningen een pijnmedicatiesparend effect hebben bij patiënten die geopereerd zijn vanwege schildklierkanker (Takamura 2005).

## Conclusie

Er zijn geen gegevens over het effect van bewegingstherapie bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

## Overige overwegingen

Hoewel wetenschappelijk bewijs ontbreekt, is de werkgroep van mening dat oefentherapie (als onderdeel van bewegingstherapie) kan bijdragen aan herstel (waaronder pijnvermindering) na operatie of bestraling. Tevens kan oefentherapie bijdragen aan het in stand houden en verberen van het fysiek functioneren en de 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.

## Aanbeveling

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

#### *Hydrotherapie*

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

#### *Transcutane elektrische neurostimulatie (TENS)*

In de RCT van Hamza (Hamza 1999) werden 100 vrouwen die een hysterectomie of myomectomie ondergingen 'at random' toebedeeld aan sham-TENS, laagfrequente TENS (2 Hz), hoogfrequente TENS (100 Hz) of 'mixed' TENS (2/100 Hz) in gelijke groepen van 25 patiënten. Ten opzicht van de shamgroep werden significante verschillen gevonden in het voordeel van de overige drie interventiegroepen op alle meettijdstippen voor PCA (Patient Controlled Analgesia)-gebruik in de eerste 24 uur, PCA-dosering in de eerste 24 uur, PCA-morfinedosering in de totale periode en duur van PCA-behandeling. De mixed-TENS-groep scoorde beter ten opzichte van de laag- en hoogfrequente groep voor de totale PCA-dosering in de eerste 24 uur en de totale PCA-morfinedosering in de eerste 24 uur. Er werden geen significante verschillen tussen de groepen gevonden voor de VAS-pijn na 24 en 48 uur.

In een evaluatief onderzoek van matige kwaliteit (Van der Weide 2003) bij 54 patiënten met het post-mastectomie-pijnsyndroom (PMPS) werd na behandeling met TENS een goed resultaat gevonden bij 18 patiënten, een matig resultaat bij 23 patiënten en een slecht resultaat bij 13 patiënten.

#### *Toepassen van warmte*

Warmte kan worden toegepast bij oppervlakkige pijn en bij patiënten die aangeven dat warmte verlichting van pijn geeft. Verschillende typen warmtepakkingen (in gelvorm, paraffine of fango (een combinatie tussen modder en paraffine)) of warmtebaden staan daartoe ter beschikking. Er bestaat een matig bewijs dat oppervlakkige toepassing van warmte gedurende korte tijd pijnvermindering bewerkstelligt bij rugpijn die korter dan drie maanden bestaat (French 2006).

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

#### *Toepassen van koude*

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 aanbrenge van ijs op de pijnlijke plaats worden daartoe gebruikt.

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

### Conclusie

Er kan geen uitspraak worden gedaan over de waarde van hydrotherapie, TENS, warmte- en koudetherapie bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

### Overige overwegingen

In de praktijk blijken patiënten met pijn bij kanker baat te ondervinden van hydrotherapie, TENS, warmte- en koudetherapie.

### Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat hydrotherapie, TENS, warmte- en koudetherapie kunnen worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

## 3.9.3 Psychologische behandeling

### Inleiding

Bij de multidimensionale behandeling van pijn bij patiënten met kanker is er een plaats voor psychologische behandeling. Dit kan dienen om de mate van stress te verminderen, attitudes van de patiënt en zijn omgeving te veranderen of het gevoel van controle van de patiënt over zijn ziekte te vergroten. Als secundair effect kan het de effectiviteit van andere interventies versterken. Psychologische interventies kunnen ook tot doel hebben om pijn en pijnbeleving direct te verminderen.

Als psychologische behandelingen zijn in dit overzicht opgenomen: ontspanningsoefeningen, hypnotherapie en gespecialiseerde psychosociale ondersteuning. Psychosociale basiszorg door artsen en verpleegkundigen is niet als interventie opgenomen in deze richtlijn. Hierover is geen literatuur voorhanden; pijn blijkt in geen van de onderzoeken gedefinieerd te zijn als primaire uitkomstmaat. Aan psycho-educatie wordt elders in deze richtlijn aandacht besteed (zie *hoofdstuk 5*).

### Wetenschappelijke onderbouwing

In de literatuur zijn diverse meta-analyses en systematische reviews verschenen over de effecten van psychologische behandeling ten aanzien van diverse eindpunten, waaronder pijn (Devine 2003, Luborsky 2004, Luebbert 2001, Newell 2002, Rajasekaran 2005, Tatrow 2006, Wallace 1997). De hierin beschreven onderzoeken hadden in het algemeen een matige tot redelijke kwaliteit. Vrijwel geen enkele meta-analyse bevatte RCT's van

goede kwaliteit. Daarnaast omvatten de meta-analyses vaak diverse behandelingen die onder één noemer werden gerangschikt. Bovendien werden behandelingen gecombineerd toegepast. Het was ook mogelijk dat patiënten reeds eerder waren behandeld met de onderzochte interventies; dit werd meestal niet apart vermeld. Controlegroepen bestonden meestal uit 'usual care', waarbij vaak niet werd gedefinieerd wat dat inhield. De setting van de interventies varieerde van ziekenhuis tot hospice. Sommige behandelingen werden door een hulpverlener thuis gegeven; andere bestonden uit audiocassettes die aan de patiënt werden meegegeven. Behandelingen konden gericht zijn op de pijn van een procedure, op de kankerpijn zelf of op de bijwerkingen van behandelingen. Er werd een grote diversiteit van uitkomstmaten gebruikt. Naast de VAS-score werden zelf-ontwikkelde pijnscores gebruikt of werd pijnintensiteit als subscore van een gecombineerde uitkomstmaat beschreven. Vaak werd het behandelingseffect uitgedrukt in standaarddeviaties.

Bij de beschrijving van de meta-analyses zijn de onderzoeken zo nodig apart geanalyseerd en onderverdeeld naar gebruikte techniek. Het doen van kwantitatieve uitspraken is niet altijd mogelijk. Er kan worden gesteld dat de kwaliteit van de onderzoeken vaak te wensen overlaat en dat de behandelingseffecten in het algemeen klein zijn.

#### 3.9.3.1 Ontspanningsoefeningen (relaxatie en geleide verbeelding)

Een meta-analyse uit 1997 (Wallace 1997) analyseerde het effect van diverse relaxatie- en geleide-verbeeldingstechnieken op pijn bij patiënten met kanker. Van de acht onderzoeken hadden er twee geen controlegroep. Van de zes vergelijkende onderzoeken geven er drie een vermindering van pijn te zien als gevolg van relaxatie (al dan niet in combinatie met geleide verbeelding); de overige onderzoeken vonden geen effect. De auteurs concludeerden dat de kwaliteit van de onderzoeken sterk te wensen overlaat en dat er slechts geringe aanwijzingen zijn voor de effectiviteit van relaxatietechnieken 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 zeven onderzoeken die pijn als uitkomstmaat hadden, werden vier onderzoeken met relaxatietechnieken besproken die nog niet elders waren geanalyseerd. Het ging hierbij om kleine groepen. In drie onderzoeken was er een effect van de interventie op de pijn. In één onderzoek was de controlegroep beter af bij toepassing van relaxatieoefeningen rond een operatie. De auteurs van de meta-analyse konden door de kwaliteit van de onderzoeken 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 onderzoeken waarin ook relaxatie en geleide verbeelding werden toegepast (Devine 2003). Twee onderzoeken over geleide verbeelding werden hier voor het eerst besproken. Beide lieten een effect zien van ongeveer 0,3 SD (standaarddeviatie) afname van pijnintensiteit. In een ander onderzoek 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 onderzoeken matig was.

In de meta-analyse van Tatrow (Tatrow 2006) werd nog één later onderzoek genoemd dat ontspanningstechnieken gebruikte bij patiënten met borstkanker (Bordelau 2003). Dit onderzoek 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 behandelingsgerelateerde symptomen. Er werd een positief, maar klein, effect van deze interventies gevonden op pijn met variabele intensiteit. In deze publicatie vond geen kwalitatieve beoordeling van de 15 opgenomen onderzoeken plaats.

Naast deze meta-analyses werden nog enkele onderzoeken gevonden. Kwekkeboom analyseerde voorspellers voor succes van geleide verbeelding bij 67 patiënten met diverse tumoren en een pijnscore van ten minste 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 controle-groep.

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 onderzoek waarin vier groepen (afleiding, stemmingsbeïnvloeding, relaxatie, controle) werden vergeleken, toonde wel een kortetermijn-, maar geen langetermijneffect van de verschillende interventies op pijn (na acht tot negen weken). In dit onderzoek was slechts ongeveer 10% van de mogelijk te includeren patiënten geïncludeerd (Anderson 2006).

### Conclusie

Niveau 2	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 onderzoeken aantoonbaar.
	<i>B Anderson 2006, Bordelau 2003, Devine 2003, Newell 2002, Wallace 1997 C Kwekkeboom 2003, Luebbert 2001</i>

### 3.9.3.2 Hypnotherapie

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) behandelings-effect van hypnose vindt op pijn (Spiegel 1983).

### Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat hypnotherapie kan leiden tot een vermindering van pijn bij patiënten met kanker.
	<i>C Ali 1990, Rajasekaran 2005, Spiegel 1983</i>

### 3.9.3.3 Gespecialiseerde psychosociale ondersteuning

Ongeveer 25% van de patiënten heeft behoefte aan gespecialiseerde psychosociale ondersteuning door psychologen, psychiaters, maatschappelijk werkers of geestelijk verzorgers (Schrameijer 1992). Deze kunnen ondersteuning bieden op psychisch, sociaal levensbeschouwelijk en/of existentieel gebied.

Er is geen systematisch onderzoek verricht naar het effect van gespecialiseerde psychosociale ondersteuning in het algemeen op pijn bij patiënten met kanker. De werkgroep acht het echter aannemelijk dat een dergelijke benadering kan helpen bij de behandeling van pijn, vooral ten aanzien van de affectieve en cognitieve dimensie daarvan.

Soms wordt bij psychotherapie gebruikgemaakt van specifieke psychotherapeutische interventies, zoals cognitieve gedragstherapie of groepstherapie, maar veel vaker gaat het om een op het individu toegesneden interventie die niet in een bepaalde categorie van psychotherapie onder te brengen is. Een review over psychotherapie, waarin dit begrip niet nader werd omschreven, maar waarin het met name ging om ondersteunende groepstherapie, toonde een vermindering van pijn in vier onderzoeken bij oncologische patiënten (Luborsky 2004). Over de kwaliteit van de onderzoeken in deze review kon geen uitspraak worden gedaan.

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

### Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat ondersteunende groepstherapie pijn bij patiënten met kanker kan verminderen.
	<i>C Luborsky 2004</i>
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat gespecialiseerde psychosociale ondersteuning kan bijdragen aan het effect van de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.
	<i>D Werkgroep</i>

## Overige overwegingen

De in de meta-analyses beschreven effecten van psychologische behandeling op pijn blijken, voor zover onderzocht, gering te zijn. Het effect van deze interventies is daarnaast vooral op de korte termijn onderzocht. Slechts in een enkel onderzoek werden de lange-termijneffecten bestudeerd, maar deze konden niet worden aangetoond.

Diverse onderzoeken hebben interventies bestudeerd bij patiënten met een enkele vorm van kanker. De werkgroep acht het aannemelijk dat deze resultaten extrapoleerbaar zijn naar andere vormen van kanker en doet dan ook geen aanbevelingen voor specifieke vormen van kanker.

De overige effecten van de genoemde interventies op de kwaliteit van leven zijn niet in deze analyse meegenomen, maar spelen wel een rol bij de indicatiestelling voor een individuele patiënt. Evenmin is beoordeeld wat de effecten zijn op de sociale context van een patiënt met kanker. Het is aannemelijk dat de effecten van psychologische interventies zich ook naar deze gebieden uitstrekken.

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.

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

## Aanbeveling

Relaxatie al dan niet in combinatie met geleide verbeelding en gespecialiseerde psychosociale ondersteuning kunnen worden overwogen als aanvulling op andere behandelingen van pijn bij patiënten met kanker.

## Literatuur

- Ali FF. The effect of individual hypnosis on stress, anxiety, and intractable pain experienced by Lebanese cancer patients. [Unpublished doctoral dissertation.] San Diego, CA: United States International University, 1990.
- Anderson KO, Cohen MZ, Mendoza TR, et al. Brief cognitive-behavioral audiotape interventions for cancer-related pain: Immediate but not long-term effectiveness. *Cancer* 2006;107:207.
- Bordeleau L, Szalai JP, Ennis M, et al. Quality of life in a randomized trial of group psychosocial support in metastatic breast cancer: overall effects of the intervention and an exploration of missing data. *J Clin Oncol* 2003;21:1944-51.
- Devine EC. Meta-analysis of the effect of psychoeducational interventions on pain in adults with cancer. *Oncol Nurs Forum* 2003;30:75.
- Ernst E, Fialka V. Ice freezes pain? A review of the clinical effectiveness of analgesic cold therapy. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:56-9.
- Fellowes D, Barnes K, Wilkinson S. Aromatherapy and massage for symptom relief in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD002287.
- French SD, Cameron M, Walker BF, et al. Superficial heat or cold for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004750.
- Geytenbeek J. Evidence for effective hydrotherapy. *Physiotherapy* 2002;88:514-29.
- Haase O, Schwenk W, Hermann C, et al. Guided imagery and relaxation in conventional colorectal resections: a randomized, controlled, partially blinded trial. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1955.
- Hamza MA, White PF, Ahmed HE, et al. Effect of the frequency of transcutaneous electrical nerve stimulation on the postoperative opioid analgesic requirement and recovery profile. *Anesthesiology* 1999;91:1232-8.
- Johansson K, Albertsson M, Ingvar C, et al. Effects of compression bandaging with or without manual lymph drainage treatment in patients with postoperative arm lymphedema. *Lymphology* 1999;32:103-10.
- Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Lymfeoedeem. Alphen a/d Rijn: Van Zuiden Communications, 2002.
- Kwekkeboom KL, Kneip J, Pearson L. A pilot study to predict success with guided imagery for cancer pain. *Pain Manage Nurs* 2003;4:112.
- Luborsky L, German RE, Diger L, et al. Is psychotherapy good for your health? *Am J Psychotherapy* 2004;58:386-405.
- Luebbert K, Dahme B, Hasenbring M. The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review. *Psychooncology* 2001;10:490-502.
- Mondry TE, Riffenburgh RH, Johnstone PA. Prospective trial of complete decongestive therapy for upper extremity lymphedema after breast cancer therapy. *Cancer J* 2004;10:42-8.
- Newell SA, Sanson-Fischer RW. Systematic review of psychological therapies for cancer patients: overview and recommendations for future research. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:558-84.
- Peet EH van der. Effectevaluatie Herstel en Balans 1997-2002. [Eindexamenscriptie Gezondheidswetenschappen.] Maastricht: Universiteit Maastricht, 2004.
- Post-White J, Kinney ME, Savik K, et al. Therapeutic massage and healing touch improve symptoms in cancer. *Integr Cancer Ther* 2003;2:332-44.
- Rajasekaran M, Edmonds PM, Higginson IL. Systematic review of hypnotherapy for treating symptoms in terminally ill adult cancer patients. *Palliat Med* 2005;19:418-26.
- Robb KA, Williams JE, Duvivier V, et al. A pain management program for chronic cancer-treatment-related pain: a preliminary study. *J Pain* 2006;7:82-90.
- Schrameijer F, Brunenberg W. Psychosociale zorg bij kanker: patiënten en hulpverleners over problemen en hulp-aanbod. Utrecht: Nederlands Centrum voor Geestelijke Volksgezondheid, 1992.
- Smith MC, Kemp J, Hemphill L, et al. Outcomes of therapeutic massage for hospitalized cancer patients. *J Nurs Scholarsh* 2002;34:257-62.
- Soden K, Vincent K, Craske S, et al. A randomized controlled trial of aromatherapy massage in a hospice setting. *Palliat Med* 2004;18:87-92.
- Spiegel D, Moore R. Imagery and hypnosis in the treatment of cancer patients. *Oncology (Williston Park)* 1997;11:1179.
- Takamura Y, Miyauchi A, Tomoda C, et al. Stretching exercises to reduce symptoms of postoperative neck discomfort after thyroid surgery: prospective randomized study. *World J Surg* 2005;29:775-9.
- Tatrow K, Montgomery GH. Cognitive behavioral therapy techniques for distress and pain in breast cancer patients: a meta-analysis. *J Behav Med* 2006;29:17.
- Taylor AG, Galper DI, Taylor P, et al. Effects of adjunctive Swedish massage and vibration therapy on short-term postoperative outcomes: a randomized, controlled trial. *J Altern Complement Med* 2003;9:77-89.

- Wallace KG. Analysis of recent literature concerning relaxation and imagery interventions for cancer pain. *Cancer Nurs* 1997;20:79-88.
- Weert E van, Hoekstra-Weebers J, Grol B, et al. A multidimensional cancer rehabilitation program for cancer survivors; effectiveness on health-related quality of life. *J Psychosom Res* 2005;58:485-96.
- Weide M van der, Vielvoye-Kerkmeier APE, Verkerk N. Mastectomie Pijn Syndroom (PMPS), een vroege behandeling voor een betere kwaliteit van leven. *NTPP* 2003;22(14):20-3.
- Williams AF, Vadgama A, Franks PJ, et al. A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2002;11:254-61.

### 3.10 Effect van epidurale en intrathecale technieken

#### 3.10.1 Epidurale en intrathecale opioïden

##### *Inleiding*

Na de ontdekking in de jaren 70 van de opioïdreceptoren in het ruggenmerg en de hersenen, worden opioïden vanaf 1979 toegediend in de epidurale en intrathecale ruimte. Door de directe toediening in de buurt van de opioïdreceptoren zou het analgetische effect toenemen met minder kans op bijwerkingen. Het opioïd wordt via een katheter in de liquor cerebrospinalis (intrathecaal) of buiten de dura mater (epiduraal) toegediend. Indien opioïden via systemische toediening onvoldoende pijnstillend effect hebben of leiden tot ernstige bijwerkingen, kan tot deze methode worden overgegaan.

##### **Wetenschappelijke onderbouwing**

In een Cochranereview uit 2005 kon Ballantyne slechts één RCT includeren die bij patiënten met pijn bij kanker de intrathecale morfinetoediening 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 intrathecaal 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 intrathecaal behandelde groep. Infecties kwamen voor bij 1% (epiduraal) respectievelijk 2% (intrathecaal). 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 1999).

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 intrathecaal en het ontstaan van myoklonieën en hyperpathie. Langdurig toegediende intrathecale morfine geeft tevens hormonale veranderingen: hypogonadotrop hypogonadisme en hypocortisolisme (Abs 2000).

##### **Conclusies**

Niveau 2	Het is aannemelijk dat intrathecale en epidurale toediening van opioïden (morfine) effectief is voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.  <i>A2 Smith 2002</i> <i>B Ballantyne 2005</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat intrathecale en epidurale toediening van opioïden (morfine) bij patiënten met kanker veilig is. Het kent echter wel bijwerkingen en kathetergerelateerde complicaties, die afhankelijk zijn van de doses en de concentratie.  <i>B Ballantyne 2005, Mercadante 1999, Yaksh 2003</i>

#### 3.10.2 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 pijnen (Eisenach 1995).



## Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de toevoeging van bupivacaïne aan intrathecale en epidurale opioïden effectief en veilig is bij de pijnbehandeling van patiënten met kanker.  <i>A2 Deer 2002</i> <i>B Mironer 2002, Van Dongen 1999</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat de toevoeging van clonidine aan intrathecale en epidurale opioïden effectief en veilig is, vooral bij patiënten met neuropathische pijn.  <i>A2 Eisenach 1995</i>

## Overige overwegingen

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.

## Aanbeveling

De intrathecale en epidurale toediening van opioïden, zo nodig in combinatie met een lokaal anestheticum 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

- Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2215-22.
- Ballantyne JC, Carwood CM. Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD005178.
- Deer TR, Caraway DL, Kim CK, et al. Clinical experience with intrathecal bupivacaine in combination with opioid for the treatment of chronic pain related to failed back surgery syndrome and metastatic cancer pain of the spine. *Spine J* 2002;2:274-8.

- Dongen RTM van, Crul BJP, Egmond J von. Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during longterm intrathecal infusion in cancer patients. *Clin J Pain* 1999;15:166-72.
- Eisenach JC, Pen S du, Dubois M, et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain* 1995;61:391-9.
- Hassenbusch SJ, Gunes S, Wachsmann S, et al. Intrathecal clonidine in the treatment of intractable pain: A phase I/II study. *Pain Med* 2002;3:85-91.
- Mercadante S. Problems of long-term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. *Pain* 1999;79:1-13.
- Mironer YE, Haasis JC, Chapple I, et al. Efficacy and safety of intrathecal opioid/bupivacaine mixture in chronic nonmalignant pain: A double blind, randomized, crossover, multicenter study by the National Forum of Independent Pain Clinicians (NFIPC). *Neuromodulation* 2002;5:208-13.
- Smith TJ, Peter SS, Deer T, et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol* 2002;20:4040-9.
- Uhle EI, Becker R, Gatscher S, et al. Continuous intrathecal clonidine administration for the treatment of neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000;75:167-75.
- Yaksh TL, Horais KA, Tozier NA, et al. Chronically infused intrathecal morphine in dogs. *Anesthesiology* 2003;99:174-87.

## 3.11 Invasieve behandelingen van pijn bij kanker

Bewijstabellen, zie *bijlagen 22 tot en met 24*.

### 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 neuropathische 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 (ESSES) 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.

### 3.11.1 Plexus-coeliacusblokkade

#### Wetenschappelijke onderbouwing

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 bovenbuikspijn na buikchirurgie. Thans wordt deze vooral toegepast bij patiënten met kanker, meestal een pancreastumor.

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 RCT's, 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 RCT's binnen deze analyse waren hiermee in overeenstemming.

Sindsdien verschenen nog enkele onderzoeken, waaronder drie dubbelblinde RCT's (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 – 0,34), -0,50 (-0,85 – -0,15) en -0,60 (-0,82 – -0,37) na respectievelijk twee, vier en acht weken. De reductie in opioïdconsumptie was respectievelijk -40 (-60 – -19), -54 (-80 – -28) en -80 (-135 – -26) milligram per dag. Men concludeerde dat een plexus-coeliacusblokkade niet in staat was de plaats van medicamenteuze behandeling in te nemen.

#### Conclusie

	Het is aangetoond dat een plexus-coeliacusblokkade bij patiënten met kanker en bovenbuikspijn 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

#### Overige overwegingen

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, paresthesieën (1%), hematurie, pneumothorax en schouderpijn (1%) op (Eisenberg 1995). Er zijn casusrapporten over een dwarslaesie ten gevolge van een plexus-coeliacusblokkade (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.

#### Aanbeveling

Het is aan te bevelen om bij patiënten met bovenbuikspijn 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.

### 3.11.2 Plexus-hypogastricusblokkade

#### Wetenschappelijke onderbouwing

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.

Er werden slechts observationele onderzoeken gevonden in de vorm van casusseries 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 casusseries gevonden waarin in totaal 341 patiënten werden behandeld (Cariati 2002, De Leon Casasola 1993, Erdine 2003, Mercadante 2002, 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 casusseries vermeldde complicaties. Gezien de beperkte patiëntenaantallen van de onderzoeken kunnen hieraan geen conclusies worden verbonden.

### Conclusie

Niveau 3	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.  <i>C Cariati 2002, De Leon Cassasola 1993, Erdine 2003, Mercadante 2002, Plancarte 1990, Plancarte 1997</i>
----------	---

### Aanbeveling

Bij patiënten met viscerale pijn, veroorzaakt door tumoren in het bekken, kan uitvoering van een plexus-hypogastricusblokkade worden overwogen.
---

### 3.11.3 Chordotomie

#### Wetenschappelijke onderbouwing

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).

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.

In een onderzoek waarin chordotomie werd vergeleken met subarachnoïdale fenolisatie, vertoonden beide technieken een vergelijkbare pijnreductie met een afname van opioïd-dosering. Bij zeven van de tien chordotomiepatiënten ontstond pijn aan de contralaterale lichaamzijde. Bij vier van de tien patiënten gaven de complicaties aanleiding tot functionele verslechtering (Nagaro 1994).

Sinds 1990 verschenen zes casusseries 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 82-95% 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 (31-88%) 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 neuropathische pijn ten gevolge van de procedure. Het aantal is echter te klein om hieraan conclusies te verbinden ten aanzien van de langetermijnveiligheid 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).

### Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat chordotomie resulteert in pijnvermindering bij een groot deel van de patiënten met kanker met unilateraal gelokaliseerde pijn.  <i>C Amano 1991, Crul 2005, Jackson 1999, Nagaro 1994, Sanders 1995, Slavik 2005, Stuart 1993</i>
	Er kan geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit van een bilaterale chordotomie ten opzichte van een unilaterale chordotomie.  <i>C Amano 2002, Sanders 1995</i>

### Overige overwegingen

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 dyesthesieën. 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 neuropathische 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.

### 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.

#### 3.11.4 ‘Lower end block’

### Wetenschappelijke onderbouwing

Intrathecale injectie van fenol, met als doel het onderbreken van zenuwbanen om pijn te behandelen, wordt sinds de eerste helft van de 20<sup>e</sup> 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.

Hoewel in diverse leerboeken beschreven (Cousins 1998, De Leon Casasola 2006), zijn hierover in de laatste 20 jaar geen onderzoeken van goede kwaliteit verschenen. 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).

### Conclusie

Niveau 4	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.
	<i>D Candido 2003, Rodriguez-Bigas 1991, Slatkin 2003</i>

### Overige overwegingen

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.

### 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.

#### 3.11.5 Perifere zenuwblokkaden

### Wetenschappelijke onderbouwing

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.

Er zijn slechts vijf casusseries 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 lokale anesthetica via katheters (Cooper 1994, Vranken 2002).

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 7 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 lokale anesthetica 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).

## Conclusie

Er zijn onvoldoende gegevens om uitspraken te doen over de effecten van selectieve blokkaden van zenuwwortels, plexus of zenuwen.

## Overige overwegingen

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 lokale anesthetica 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 tachyphylaxie voor lokale anesthetica 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.

## 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

- Abdalla EK, Schell SR. Paraplegia following intraoperative celiac plexus injection. *J Gastrointest Surg* 1999;3:668-71.
- Amano K, Kawamura H, Tanikawa T, et al. Bilateral versus unilateral percutaneous high cervical cordotomy as a surgical method of pain relief. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1991;52:143-5.
- Antila H, Kirvela O. Neurolytic thoracic paravertebral block in cancer pain. A clinical report. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:581-5.
- Arbit E, Galicich JH, Burt M, et al. Modified open thoracic rhizotomy for treatment of intractable chest wall pain of malignant etiology. *Ann Thorac Surg* 1989;48:820-3.
- Boersma FP, Kleef M van, Rohof OJJM, et al. Richtlijnen Anesthesiologische Pijnbestrijding: Sectie Pijnbestrijding N.V.A., 1996.
- Candido K, Stevens RA. Intrathecal neurolytic blocks for the relief of cancer pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17:407-28.
- Cariati M, Martini G de, Pretolesi F, et al. CT-guided superior hypogastric plexus block. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:428-31.
- Cooper MG, Keneally JP, Kinchington D. Continuous brachial plexus neural blockade in a child with intractable cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:277-81.
- Cousins MJ, Bridenbaugh PO. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998.
- Crul BJP, Blok LM, Egmond J van, et al. The present role of percutaneous cervical cordotomy for the treatment of cancer pain. *J Headache Pain* 2005;6:24-9.
- Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1995;80:290-5.
- Erdine S, Yucel A, Celik M, et al. Transdiscal approach for hypogastric plexus block. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:304-8.
- Ischia S, Ischia A, Polati E, et al. Three posterior percutaneous celiac plexus block techniques. A prospective, randomized study in 61 patients with pancreatic cancer pain. *Anesthesiology* 1992;76:534-40.
- Jackson MB, Pounder D, Price C, et al. Percutaneous cervical cordotomy for the control of pain in patients with pleural mesothelioma. *Thorax* 1999;54:238-41.
- Jones B, Finlay I, Ray A, et al. Is there still a role for open cordotomy in cancer pain management? *J Pain Symptom Manage* 2003;25:179-84.
- Kawamata M, Ishitani K, Ishikawa K, et al. Comparison between celiac plexus block and morphine treatment on quality of life in patients with pancreatic cancer pain. *Pain* 1996;64:597-602.
- Kottenberg-Assenmacher E, Peters J. [Mechanisms of tachyphylaxis in regional anesthesia of long duration]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999;34:733-42.
- Kumar A, Tripathi SS, Dhar D, et al. A case of reversible paraparesis following celiac plexus block. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:75-8.
- Leon Casasola OA de, Kent E, Lema MJ. Neurolytic superior hypogastric plexus block for chronic pelvic pain associated with cancer. *Pain* 1993;54:145-51.
- Leon Casasola OA de. *Cancer pain. Pharmacologic, interventional, and palliative approaches*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006.
- Lillemoie KD, Cameron JL, Kaufman HS, et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1993;217:447-55.

- Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. Pain mechanisms involved and outcome in advanced cancer patients with possible indications for celiac plexus block and superior hypogastric plexus block. *Tumori* 2002;88:243-5.
- Nagaro T, Amakawa K, Yamauchi Y, et al. Percutaneous cervical cordotomy and subarachnoid phenol block using fluoroscopy in pain control of costopleural syndrome. *Pain* 1994;58:325-30.
- Niv D, Chayen MS. Reduction of localized cancer pain by percutaneous dorsal root ganglia lesions. *Pain Clinic* 1992;5:229-34.
- Okuyama M, Shibata T, Morita T, et al. A comparison of intraoperative celiac plexus block with pharmacological therapy as a treatment for pain of unresectable pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:372-5.
- Oliveira R de, Dos Reis MP, Prado WA. The effects of early or late neurolytic sympathetic plexus block on the management of abdominal or pelvic cancer pain. *Pain* 2004;110:400-8.
- Plancarte R, Amescua C, Patt RB, et al. Superior hypogastric plexus block for pelvic cancer pain. *Anesthesiology* 1990;73:236-9.
- Plancarte R, Leon Casasola OA de, El Helaly M, et al. Neurolytic superior hypogastric plexus block for chronic pelvic pain associated with cancer. *Reg Anesth* 1997;22:562-8.
- Polati E, Finco G, Gottin L, et al. Prospective randomized double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer. *Br J Surg* 1998;85:199-201.
- Rodriguez-Bigas M, Petrelli NJ, Herrera L, et al. Intrathecal phenol rhizotomy for management of pain in recurrent unresectable carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173:41-4.
- Sanders M, Zuurmond W. Safety of unilateral and bilateral percutaneous cervical cordotomy in 80 terminally ill cancer patients. *J Clin Oncol* 1995;13:1509-12.
- Schrottner O. Results of percutaneous cordotomy in lung and breast cancer. A comparative study with strong support for a multidimensional nature of pain. *Pain Clinic* 1991;4:217-22.
- Shulman M, Harris JE, Lubenow TR, et al. Comparison of epidural butamben to celiac plexus neurolytic block for the treatment of the pain of pancreatic cancer. *Clin J Pain* 2000;16:304-9.
- Slatkin NE, Rhiner M. Phenol saddle blocks for intractable pain at end of life: report of four cases and literature review. *Am J Hosp Palliat Care* 2003;20:62-6.
- Slavik E, Ivanovic S, Grujicic D, et al. Microsurgical spinothalamic chordotomy in the treatment of cancer pain. *J B U On* 2005;10:223-6.
- Stefaniak T, Basinski A, Vingerhoets A, et al. A comparison of two invasive techniques in the management of intractable pain due to inoperable pancreatic cancer: neurolytic celiac plexus block and videothoroscopic splanchnicectomy. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:768-73.
- Stuart G, Cramond T. Role of percutaneous cervical cordotomy for pain of malignant origin. *Med J Aust* 1993;158:667-70.
- Suleyman Ozyalcin N, Talu GK, Camlica H, et al. Efficacy of coeliac plexus and splanchnic nerve blockades in body and tail located pancreatic cancer pain. *Eur J Pain* 2004;8:539-45.
- Vranken JH, Vegt MH van der, Ubags LH, et al. Continuous sacral nerve root block in the management of neuropathic cancer pain. *Anesth Analg* 2002;95:1724-5.
- Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1092-9.
- Yan BM, Myers RP. Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007;102:430-8.

## Hoofdstuk 4

# Speciale patiëntengroepen

Bewijstabellen, zie *bijlagen 26 tot en met 29*.

### Inleiding

Bij het opstellen van deze uitgangsvraag door de werkgroep is aangenomen dat bepaalde patiëntengroepen – patiënten met kanker met nierfunctiestoornissen, oudere patiënten met kanker en patiënten met kanker in de terminale fase – speciale aandacht zouden behoeven met betrekking tot de behandeling van pijn. Aanvullend literatuuronderzoek leverde geen andere patiëntengroepen dan de bovengenoemde op. Theoretisch hebben leverfunctiestoornissen net als nierfunctiestoornissen zeker invloed op de klaring van pijnstillende medicatie, maar patiënten met leverfunctiestoornissen worden in deze richtlijn niet apart benoemd. De werkgroep heeft hiertoe besloten omdat leverfunctiestoornissen in de praktijk moeilijk te kwantificeren zijn. Daarnaast beschikt de lever over een grote functionele reservecapaciteit, waardoor pas in geval van zeer ernstige leverfunctiestoornissen gevaar voor overdosering van door de lever gemetaboliseerde pijnstillende medicatie kan worden verwacht. In de verschillende artikelen kwam wel zijdelings aan de orde dat depressie een belangrijke, ondergediagnosticeerde aandoening is bij patiënten met kanker en pijn (Rao 2004, Balducci 2003) en ook onafhankelijk van pijn aanwezig is (Bernabei 1998). De aanwezigheid van een depressie kan de pijnbeleving nadelig beïnvloeden. In *paragraaf 3.8.2.1* komt depressie bij patiënten met pijn bij kanker aan de orde. Kinderen met pijn bij kanker, ook een patiëntengroep die zeker speciale aandacht behoeft, worden in deze richtlijn buiten beschouwing gelaten (zie *Algemene inleiding*).

Er is onderzocht op welk gebied en op welke manier de door de werkgroep benoemde patiëntengroepen speciale aandacht behoeven ten aanzien van het optreden van pijn en de behandeling ervan.

### 4.1 Patiënten met kanker met nierfunctiestoornissen

Nierfunctiestoornissen komen frequent voor, ook bij patiënten met kanker. De prevalentie van nierfunctiestoornissen stijgt met het toenemen van de leeftijd en ook de ernst ervan neemt toe met de leeftijd. Patiënten die chronisch gedialyseerd worden, hebben een verhoogde kans op kanker (Vamvakas 1998). Nierfunctiestoornissen bij patiënten met kanker treden vaak op als gevolg van een afvloedbelemmering of hangen samen met (meestal pre-existente) comorbiditeit. Verder kunnen bij behandeling van kanker (tijdelijk) nierfunctiestoornissen of verergering van bestaande nierfunctiestoornissen ontstaan, indirect door tumorlyse of direct door nefrotoxiciteit van chemotherapie of

andere medicatie zoals NSAID's. Ook kunnen in de terminale fase (laatste dagen tot weken van het leven) nierfunctiestoornissen ontstaan door dehydratie.

Bij longkanker is onderzocht wat het beloop van de ziekte was bij patiënten met en zonder nierfunctiestoornissen (Patel 2004). Dit bleek voor beide groepen vergelijkbaar te zijn. De levensverwachting van patiënten met (long)kanker is dus niet extra verkort als er tevens sprake is van een nierfunctiestoornis en er zou geen reden moeten zijn de kanker niet te behandelen.

Een nierfunctiestoornis kan consequenties hebben voor de medicamenteuze behandeling van pijn. Het gaat bij patiënten met nierfunctiestoornissen voornamelijk om het zoeken naar geschikte pijnmedicatie en de dosering daarvan, rekening houdend met de vraag of het middel renaal wordt geklaard, nefrotoxisch is en/of bij dialyse wordt verwijderd (Dean 2004, Launay-Vacher 2003).

De ernst van de nierfunctiestoornissen is van belang. In de literatuur worden echter verschillende maten voor nierfunctiestoornissen gehanteerd: vooral de glomerulaire filtratiesnelheid (meestal op basis van de creatinineklaring), soms wordt alleen serum-ureum of -creatinine vermeld en soms wordt alleen globaal de aanwezigheid van nierfunctiestoornissen aangegeven. Waar relevant, bijvoorbeeld in geval van dosisaanpassing, zal in deze paragraaf gebruik worden gemaakt van de creatinineklaring. Deze kan worden berekend aan de hand van de Cockcroft-Gaultformule:

$$\text{voor vrouwen: } Cl_{\text{creat}} \text{ (ml/min)} = \frac{1,045 \times (140 - \text{leeftijd [jaren]}) \times \text{lichaamsgewicht [kg]}}{\text{serum-creatinine } [\mu\text{mol/l}]}$$

$$\text{voor mannen: } Cl_{\text{creat}} \text{ (ml/min)} = \frac{1,23 \times (140 - \text{leeftijd [jaren]}) \times \text{lichaamsgewicht [kg]}}{\text{serum-creatinine } [\mu\text{mol/l}]}$$

Bij een creatinineklaring van 50-80 ml/min wordt gesproken van lichte nierfunctiestoornissen, bij een creatinineklaring van 20-50 ml/min van matige nierfunctiestoornissen en bij een klaring < 20 ml/min van ernstige nierfunctiestoornissen. Bij een creatinineklaring < 10 ml/min is sprake van dialysebehoefte.

### Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn twee reviews die de relatie tussen nierfunctiestoornissen en (de dosering van) pijnstillers behandelen (Dean 2004, Launay-Vacher 2005). Daarnaast moet rekening worden gehouden met de in Nederland geldende zogenoemde IB-teksten, ontwikkeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), waarin adviezen worden gegeven over doseringen van medicatie, onder andere bij nierfunctiestoornissen.

Alle gangbare medicamenten uit de drie stappen van de WHO-pijnladder zijn in een 'critical review' beoordeeld met betrekking tot farmacokinetiek, gegevens over veranderingen bij nierfunctiestoornissen en potentiële nefrotoxiciteit (Launay-Vacher 2005). De aanbevelingen in dit onderzoek zijn gebaseerd op pijnintensiteit en de stap op de

WHO-ladder, de mogelijkheid om de dosis niet aan te hoeven passen op geleide van de nierfunctie en de potentiële nefrotoxiciteit. Tevens werd gekeken naar dialyseerbaarheid. Het feit dat een medicament wordt verwijderd bij dialyse, wordt als nadelig beschouwd, omdat daarbij een toename van pijn optreedt aan het eind van de dialyse.

In geval van milde pijn, stap 1 op de WHO-pijnladder, is paracetamol het middel van eerste keus, ook bij nierfunctiestoornissen. De in bovengenoemde review aanbevolen dosis bij een creatinineklaring van 50-80 ml/min is 4 dd 500 mg en bij een creatinineklaring van 10-50 ml/min 3 dd 500 mg. Paracetamol wordt gedialyseerd. Acetylsalicylzuur wordt niet aanbevolen vanwege de kans op achteruitgang van de nierfunctie. Als acetylsalicylzuur wel wordt gebruikt, moet de nierfunctie worden gevolgd. NSAID's moeten worden vermeden vanwege de grote kans op toename van nierfunctiestoornissen. Bij dialysepatiënten vervalt dit bezwaar.

Indien wordt gekozen voor behandeling volgens de WHO ladder (zie paragraaf 3.7) wordt bij stap 2 in aanwezigheid van nierfunctiestoornissen tramadol aanbevolen in een dosering van 2 dd 50-100 mg. Over het gebruik van codeïne worden in de twee reviews tegenstrijdige adviezen gegeven. Dean raadt het gebruik ervan af omdat actieve metabolieten stapelen en ernstige bijwerkingen zijn gerapporteerd bij gebruik van codeïne bij nierfunctiestoornissen.

De meeste patiënten met pijn bij kanker hebben matige tot ernstige pijn en worden behandeld met sterk werkende opioïden volgens stap 3 van de WHO-pijnladder. Morfine wordt vooral door de lever gemetaboliseerd tot de metabolieten morfine-3-glucuronide (M3G, 55%) en morfine-6-glucuronide (M6G, 10%), die renaal worden geklaard. Bij nierfunctiestoornissen accumuleren M6G en M3G. De metabolieten passeren de bloedhersenbarrière en kunnen neurologische bijwerkingen veroorzaken. De auteurs concluderen dat in geval van matige tot ernstige nierfunctiestoornissen morfine niet het middel van eerste keus is. Bij een creatinineklaring > 50 ml/min kan morfine in de normale dosering worden gegeven (De Graeff 2006).

Fentanyl is een goed alternatief voor morfine. Het wordt gemetaboliseerd door de lever en het is niet nefrotoxisch. Dosisaanpassing is niet nodig. Fentanyl wordt nauwelijks gedialyseerd. Over oxycodon zijn geen data en adviezen beschikbaar over het gebruik bij nierfunctiestoornissen.

Hydromorfon zou een alternatief kunnen zijn voor morfine bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Over de dialyseerbaarheid zijn geen gegevens bekend, maar op grond van de farmacokinetische eigenschappen zou hydromorfon theoretisch worden verwijderd bij dialyse.

Methadon is eveneens geschikt als alternatief voor morfine bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Theoretisch (op grond van farmacokinetiek) zou geen dosisaanpassing nodig zijn. Methadon wordt niet verwijderd bij dialyse.

In een andere review (Dean 2004) werden alleen opioïden (stap 3 van de WHO-pijnladder) beoordeeld, waarbij werd gekeken naar metabolisme van opioïden, de activiteit van metabolieten en het effect van een ernstig gestoorde nierfunctie op de klaring van medicamenten en metabolieten. Ook het effect van dialyse is beoordeeld. De auteurs concluderen dat morfine en codeïne moeten worden vermeden bij ernstige nierfunctie-

stoornissen en bij dialysepatiënten. Oxycodon moet voorzichtig worden gebruikt omdat daarover te weinig gegevens bekend zijn. Methadon en fentanyl zijn veilige pijnstillers, ook bij dialysepatiënten. Bij methadon moeten de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen bij het voorschrijven worden genomen. De door Dean aanbevolen medicijnen zijn tevens het minst dialyseerbaar.

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) adviseert voor paracetamol, tramadol, oxycodon en hydromorfon anders dan de genoemde reviewartikelen in geval van nierfunctiestoornissen. Voor paracetamol wordt voorzichtigheid geadviseerd in geval van nierfunctiestoornissen. Waaruit deze voorzichtigheid dient te bestaan, wordt niet geëxpliciteerd. Voor tramadol wordt geadviseerd bij een creatinineklaring < 30 ml/min het doseringsinterval te verlengen tot 12 uur. De dosering wordt dan 2 dd 50-100 mg. Voor oxycodon wordt geadviseerd bij het instellen 'behoudend te werk te gaan'. In geval van 'milde tot matig verminderde nierfunctie' kan worden gestart met 2 dd 5 mg, bij ineffectiviteit te verhogen tot 2 dd 10 mg. De dosis hydromorfon hoeft bij lichte tot matige nierfunctiestoornissen niet te worden aangepast, maar voor ernstige nierfunctiestoornissen ontbreekt een doseringsadvies voor hydromorfon.

### Conclusies

Niveau 4	Deskundigen zijn van mening dat paracetamol in een aangepaste dosering (afhankelijk van de nierfunctie) veilig kan worden toegediend bij pijn bij patiënten met kanker en nierfunctiestoornissen. <i>D College ter Beoordeling van Geneesmiddelen 2006, Launay-Vacher 2005</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat NSAID's bij patiënten met nierfunctiestoornissen aanleiding kunnen geven tot verslechtering van de nierfunctie. <i>C Launay-Vacher 2005</i>
Niveau 4	Deskundigen zijn van mening dat tramadol in een aangepaste dosering (afhankelijk van de nierfunctie) veilig kan worden toegediend bij patiënten met pijn bij kanker en nierfunctiestoornissen. <i>D College ter Beoordeling van Geneesmiddelen 2006, Launay-Vacher 2005</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat er bij gebruik van morfine bij patiënten met kanker en nierfunctiestoornissen risico bestaat op accumulatie van metabolieten bij een creatinineklaring < 50 ml/min. <i>C Dean 2004, Launay-Vacher 2005</i>

### Niveau 4

Deskundigen zijn van mening dat bij pijn bij patiënten met kanker en nierfunctiestoornissen fentanyl en methadon zonder dosisaanpassing kunnen worden toegediend. Dit geldt eveneens voor hydromorfon, behalve bij ernstige nierfunctiestoornissen. Over oxycodon zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.

*D College ter Beoordeling van Geneesmiddelen 2006, Dean 2004, Launay-Vacher 2005*

### Aanbevelingen

- Bij milde pijn (stap 1 van de WHO-ladder) bij patiënten met kanker en nierfunctiestoornissen is paracetamol het middel van keus in een dosering van 3 dd 500 mg bij een creatinineklaring < 50 ml/min.
- NSAID's moeten niet worden gebruikt bij patiënten met kanker en nierfunctiestoornissen, tenzij er sprake is van dialyse.
- Indien bij patiënten met een nierfunctiestoornis wordt gekozen voor stap 2 van de WHO-ladder, is tramadol het middel van keuze in een dosering van 2 dd 50-100 mg.
- Bij pijn bij patiënten met kanker en een creatinineklaring < 50 ml/min kan morfine beter niet worden voorgeschreven. Bij een klaring > 50 ml/min kan de gebruikelijke dosering morfine worden gegeven.
- Bij patiënten met pijn bij kanker en een creatinineklaring < 50 ml/min die in aanmerking komen voor stap 3 van de WHO-pijnladder, is er voorkeur voor fentanyl (waarbij de dosering niet hoeft te worden aangepast) of voor hydromorfon (waarbij de dosering niet hoeft te worden aangepast bij een creatinineklaring > 30 ml/min). Er kan ook worden gekozen voor methadon (waarbij de dosering niet hoeft te worden aangepast), maar alleen door of in overleg met artsen die ervaring hebben met dit middel.
- Bij pijn bij patiënten met kanker die dialyse ondergaan, moet bij gebruik van pijnstillende medicatie die dialyseerbaar is, zoals paracetamol en hydromorfon, rekening worden gehouden met toename van pijn aan het eind van de dialyse. Een extra toediening na dialyse dient te worden overwogen.



## 4.2 Ouderen met kanker

### Inleiding

Kanker komt vooral bij ouderen voor. Meer dan de helft van de patiënten met kanker in westerse landen is ouder dan 60 jaar (Rao 2004). De prevalentie van kanker neemt toe met de leeftijd. In Nederland is de prevalentie van kanker het grootst in de leeftijdsgroep van 60-84 jaar, zowel bij mannen als bij vrouwen (bron: VIKC 1998-2003). De prevalentie van kanker bij patiënten > 75 jaar bedraagt 18% bij mannen en 13% bij vrouwen. Boven de 85 jaar treedt weer een daling op, waarschijnlijk door toegenomen sterfte vanaf 85 jaar en mogelijk door minder registratie van tumoren bij patiënten op hoge leeftijd (Hillen 2004).

Met de toename van het aantal ouderen in Nederland, de te verwachten lichte stijging van de (voor leeftijd gecorrigeerde) incidentie van kanker en de toenemende levensverwachting van patiënten met kanker zal het aantal ouderen met kanker in Nederland de komende decennia aanzienlijk stijgen.

In de beschikbare literatuur is gekeken waarin ouderen met pijn bij kanker zich onderscheiden van jongeren. Aan de hand van de literatuur wordt geformuleerd op welke manier deze groep speciale aandacht behoeft.

### Wetenschappelijke onderbouwing

In de verschillende onderzoeken werden verschillende afkappunten voor 'ouderen' gehanteerd. Een aantal onderzoeken benoemde alleen 'ouderen' als groep en vermeldde geen leeftijdsgrens. Als een leeftijdsgrens werd gehanteerd, lag de grens voor 'ouderen' in de meeste gevallen bij 65 jaar. In één onderzoek werd bovendien nog een onderverdeling gemaakt in de leeftijdsgroepen 65-74 en > 75 jaar (Ingram 2002). Er was één onderzoek dat alleen hoogbejaarden (80+) includeerde (Wasil 2000).

De literatuur werd beoordeeld op de volgende onderwerpen: de gewaarwording van pijn door ouderen (paragraaf 4.2.1), het vóórkomen van pijn bij ouderen met kanker (paragraaf 4.2.2), het meten van pijn bij ouderen, in het bijzonder in geval van cognitieve stoornissen (paragraaf 4.2.3), en de behandeling van pijn bij oudere patiënten met kanker (paragraaf 4.2.4).

#### 4.2.1 Gewaarwording van pijn door ouderen

Over de gewaarwording van pijn door ouderen zijn de meningen verdeeld. Volgens Gibson is de perceptie van pijn mogelijk veranderd bij ouderen (Gibson 2001). Dit heeft wellicht te maken met de veranderde intensiteit van de pijnprikkel, maar waarschijnlijk ook met een verminderde waarneming door ouderen. Voorts is de rapportage van pijn door ouderen anders dan door jongeren. Het is onduidelijk of het daarbij om veroudering op zich gaat of om leeftijdgerelateerde effecten zoals comorbiditeit, culturele en psychosociale invloeden en wellicht cognitieve beperkingen.

Volgens Winell is de perceptie van pijn echter niet verminderd bij ouderen, maar mogelijk de pijntolerantie wel, waardoor ouderen meer pijn ervaren (Winell 2005).

Bij veroudering verandert bij de nociceptie de prikkeloverdracht op receptor- of ruggenmergniveau niet. De perceptie van pijn op cerebraal niveau is mogelijk wel veranderd (Gloth 2000).

Volgens Scherder ligt de pijndrempel bij ouderen waarschijnlijk hoger (Scherder 2005). Pijn als waarschuwing voor weefselschade, de pijnprikkel, blijkt echter normaal te functioneren. De pijntolerantie, de mate waarin pijn kan worden verdragen, lijkt af te nemen bij het verouderen. Waarschijnlijk wordt pijn bij dementie en andere neurodegeneratieve aandoeningen zoals de ziekte van Parkinson anders ervaren. Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer zou minder pijn worden waargenomen dan bij patiënten met vasculaire dementie of zonder dementie. Er zijn geen onderzoeken naar veranderde pijnbeleving bij ouderen die dit kunnen bevestigen.

Op basis van de literatuur kan geen eenduidige uitspraak worden gedaan over de gewaarwording van pijn door ouderen.

#### 4.2.2 Vóórkomen van pijn bij ouderen met kanker

In een groot multicentrumonderzoek bij 13.625 patiënten met kanker ouder dan 65 jaar die werden ontslagen vanuit het ziekenhuis naar een verpleeghuis, ondervond 34% van de patiënten dagelijks pijn. Leeftijd was onafhankelijk van andere factoren geassocieerd met de aanwezigheid van pijn (Bernabei 1998). Het percentage dat pijn aangaf bedroeg 24% bij de 85-plussers, 29% in de groep van 75-84 jaar en 37% bij de 65-74-jarigen.

In een ander onderzoek bij patiënten met kanker ouder dan 65 jaar was geen relatie tussen de leeftijd en de prevalentie van pijn. Er bleek wel een significant verband te bestaan tussen de aanwezigheid van meer dan drie bijkomende ziekten (comorbiditeit) en het vóórkomen van pijn (Given 2001).

In een cohortonderzoek bij 114 patiënten met kanker waren geen verschillen in prevalentie van pijn tussen personen jonger en ouder dan 60 jaar, maar de ernst van pijn was significant hoger bij ouderen. Ouderen waren meer bereid om pijn te verdragen (Yates 2002).

In een systematische review, uitgevoerd om de prevalentie van pijn bij patiënten met kanker te inventariseren (zie hoofdstuk 1), bleek leeftijd niet significant geassocieerd met de prevalentie van pijn.

Verschuiven onderzoeken benoemen het feit dat pijn bij ouderen wordt ondergerapporteerd (Balducci 2003, Rao 2004). Als mogelijke verklaringen wordt door de auteurs genoemd dat pijn zich bij ouderen abnormaal kan presenteren of dat onderrapportage optreedt als gevolg van communicatieproblemen, omdat ouderen pijn niet willen melden vanwege bijvoorbeeld een aversie tegen pijnstillers of uit angst voor morfine (Balducci 2003).

#### 4.2.3 Meten van pijn bij ouderen met kanker (zie *hoofdstuk 2*)

Er is overeenstemming in de literatuur over het feit dat de beste beoordeling van pijn van de patiënt zelf komt, met gebruikmaking van gestandaardiseerde vragenlijsten of meetmethoden. Ook bij ouderen is dit het geval, mits ze een goede cognitie hebben (Ingram 2002, Pautex 2003, Rao 2004).

Pijn en de ernst van pijn zijn bij ouderen met cognitieve stoornissen minder goed vast te stellen. Ook depressie, visus en gehoorstoornissen bemoeilijken het inschatten van de intensiteit van pijn (Balducci 2003, Winell 2005).

In twee reviewartikelen zijn de beschikbare pijnschalen op bruikbaarheid bij ouderen beoordeeld (Balducci 2003, Sutton 2003). De visueel analoge schaal (VAS) die abstract denken vereist, is bij ouderen minder bruikbaar, vooral bij ouderen met cognitieve stoornissen. De Verbal Rating Scale en de Numerical Rating Scale zijn wel goed bruikbaar bij de meeste ouderen, ook bij ouderen met cognitieve stoornissen (Balducci 2003). Deze schalen zijn in de Nederlandse setting goed te gebruiken.

In de review van Sutton worden verschillende multidimensionale pijnmeetinstrumenten bij ouderen vergeleken (Sutton 2003). De Six Item Pain Intensity Scale en de McGill Pain Questionnaire (MPQ), die gebruikmaken van verbale interactie, zijn waardevol bij ouderen, maar niet bij ernstig dementen. Deze vragenlijsten zijn echter niet officieel in het Nederlands vertaald en gevalideerd. In geval van dementie of fatische stoornissen kan de Facial Action Coding System (FACS) worden gebruikt (Sutton 2003, Yennurajalingam 2003).

Momenteel worden in Nederland multidimensionale pijnmeetinstrumenten ontwikkeld voor ouderen met cognitieve en/of communicatieve beperkingen, die waarschijnlijk vanaf 2007 in Nederland kunnen worden geïmplementeerd (Zwakhalen 2006).

Alle pijnmeetinstrumenten hebben voor- en nadelen en zijn in verschillende settings geschikt. Een gedifferentieerde aanpak wordt geadviseerd, aangepast aan de situatie en de beschikbare tijd (Sutton 2003).

Diverse auteurs pleiten voor 'dual assessment', beoordeling van cognitie (en delier) en pijn, niet alleen omdat pijnscorelijsten minder valide zijn bij cognitieve stoornissen (Mc Donald 1999, Yennurajalingam 2005), maar ook omdat er meer oorzaken kunnen bestaan voor pijn en verwardheid bij ouderen (McDonald 1999). Als screeningsinstrument voor cognitieve stoornissen wordt de Mini Mental Status Examination (MMSE) van Folstein aanbevolen (Balducci 2000).

#### 4.2.4 Behandeling van pijn bij ouderen met kanker

Naast onderrapportage en beperkte signalering van pijn is er ook sprake van onderbehandeling van pijn bij kanker bij ouderen (Bernabei 1998, Cleeland 1994). Cleeland rapporteerde dat bij 70-plussers significant vaker pijnstilling tekortschoot. Van de 65-plussers met pijn bij kanker uit het onderzoek van Bernabei kreeg 26% geen pijnstilling. Het percentage dat pijn had maar geen pijnstilling kreeg, was het hoogst bij de oudste ouderen. In het onderzoek kregen 85-plussers minder vaak morfine/morfino-mimetica (13%) dan 65-74-jarigen (38%) (Bernabei 1998).

In een onderzoek naar pijn bij zelfstandig wonende ouderen boven 65 jaar kreeg slechts een kwart van de ouderen die dagelijks pijn ervoer pijnstilling. Dit was ook het geval bij de subgroep met kanker. Meestal kregen de patiënten medicatie uit stap 1 van de WHO-pijnladder. 85-plussers kregen de minste pijnstilling. Als er tevens sprake was van cognitieve stoornissen, was de kans dat er voldoende pijnstilling werd gegeven nog 20% lager (Landi 2001).

Het feit dat ouderen minder vaak opioïden gebruiken hangt (naast verminderde 'case-finding') ook samen met kennis van ouderen over opioïden (Yates 2002) en de eigen houding ten opzichte van opioïden en angst voor afhankelijkheid (Cleary 1997).

Naast medicatie kan radiotherapie bij ouderen met pijn bij kanker een goede aanvulling of alternatief zijn. Radiotherapie wordt door ouderen over het algemeen goed verdragen (Olm 1997). In een cohortonderzoek bij 183 80-plussers kon de behandeling met radiotherapie bij 80% worden voltooid (Wasil 2000).

#### Conclusies

	Er kan geen uitspraak worden gedaan over de relatie tussen leeftijd en prevalentie van pijn bij patiënten met kanker.  <i>Bernabei 1998, Given 2001, Yates 2002</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de ernst van de pijn bij ouderen met kanker groter is dan bij jongeren.  <i>B Yates 2002</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat comorbiditeit leidt tot een hogere prevalentie van pijn bij ouderen met kanker.  <i>A2 Given 2001</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat pijn bij kanker bij ouderen wordt ondergerapporteerd.  <i>C Balducci 2003, Rao 2004</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat ook bij ouderen met kanker pijn goed kan worden gemeten met behulp van gestandaardiseerde pijnmeetinstrumenten, mits er geen sprake is van (ernstige) cognitieve functiestoornissen.  <i>C Ingram 2002, McDonald 1999, Pautex 2003, Rao 2004, Yennurajalingam 2003, Zwakhalen 2006</i>

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de Numerical Rating Scale (NRS) en de Verbal Rating Scale (VRS) bij ouderen geschikte unidimensionale pijnschalen zijn en beter bruikbaar dan de Visual Analogue Scale (VAS).  <i>C Balducci 2003, Sutton 2003</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat pijn bij kanker bij ouderen onvoldoende wordt behandeld.  <i>C Bernabei 1998, Cleary 1997, Cleeland 1994, Landi 2001</i>

### Overige overwegingen

De kans dat een oudere met kanker tevens aan een andere (chronische) aandoening lijdt, is groot. De aanwezigheid van bijkomende somatische ziekte of cognitieve stoornissen is echter niet altijd direct duidelijk. In geval van behandeling van pijn bij kanker is het van belang oudere patiënten te detecteren die kwetsbaar zijn (Engels: 'frail'). Als er sprake is van 'frailty', zijn de reserves verminderd. Bij deze ouderen is de kans groot dat bij de behandeling van pijn complicaties optreden, bijvoorbeeld een delier. De mate van 'frailty' of kwetsbaarheid kan worden ingeschat door gebruik te maken van Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) (Balducci 2003, Gosney 2005, Wedding 2003). Er wordt daarbij op een gestandaardiseerde manier gekeken naar de domeinen: gezondheid, functionele status, cognitie, emotie/stemming, sociale situatie, voeding en medicatie. Bij de behandeling van pijn bij kanker bij ouderen en het voorschrijven van medicatie moet speciaal aandacht worden besteed aan polyfarmacie, waarvan bij ouderen met comorbiditeit meestal sprake is. Het risico op bijwerkingen neemt toe met het aantal medicamenten. Bij veroudering neemt ook de kans op nierfunctiestoornissen toe. Ook daar moet rekening mee worden gehouden met het voorschrijven van pijnstillende medicatie (zie *Speciale patiëntengroepen*). Waarschijnlijk geldt voor de oudste ouderen als aparte groep dat nog meer dan bij 65-plussers aandacht moet worden besteed aan rapportage en beoordeling van pijn.

Behandeling van pijn moet bij voorkeur geschieden op geleide van bestaande richtlijnen. De American Geriatric Society heeft voor de behandeling van pijn bij ouderen de WHO-pijnladder als basis genomen en waar nodig aangepast (AGS Panel on Persistent Pain in Older Patients 2002).

Het basisprincipe is om te beginnen met een *lage* dosering van analgetica en te titreren op geleide van effect en bijwerkingen.

Voor stap 1 van de WHO-pijnladder is paracetamol veilig bij ouderen. NSAID's kunnen beter worden vermeden vanwege de kans op tractus-digestivusbloedingen en nierfunctiestoornissen.

Stap 2 (tramadol en codeïne) kan ook bij ouderen beter worden overgeslagen, omdat de zwak werkende opioïden dezelfde bijwerkingen hebben als de sterk werkende en meestal vaker per dag moeten worden toegediend (zie ook *paragraaf 3.7*).

Bij stap 3 kan methadon beter niet worden gebruikt, tenzij de behandelaar ervaring heeft met het voorschrijven van methadon.

Bij de behandeling van ouderen met pijn bij kanker moet rekening worden gehouden met de op hogere leeftijd tevens bestaande nierfunctiestoornissen (zie *paragraaf 4.1*).

Vaak moet de therapie bij kwetsbare ouderen individueel worden aangepast.

### Aanbevelingen

- Bij ouderen met kanker moet actief worden gevraagd naar de aanwezigheid van pijn. Het gebruik van een pijnmeetinstrument verdient de voorkeur.
- Bij ouderen met kanker moet, naast de beoordeling van pijn, een oordeel worden verkregen over de cognitie met behulp van de Mini Mental Status Examination (MMSE).  
Bij ouderen met lichte tot matige cognitieve beperkingen zijn de Verbal Rating Scale (VRS) en Numerical Rating Scale (NRS) goed bruikbare schalen om pijn te meten.  
Bij ernstige dementie en ernstige communicatiestoornissen kan non-verbaal pijngedrag worden geobserveerd met de Facial Action Coding System (FACS).
- Behandeling van pijn bij kanker bij ouderen dient in principe op dezelfde manier plaats te vinden als bij jongere patiënten, waarbij rekening moet worden gehouden met comorbiditeit, mogelijke bijwerkingen van (andere) medicatie en kwetsbaarheid.  
De kwetsbaarheid kan worden ingeschat met behulp van Comprehensive Geriatric Assessment (CGA).
- De medicamenteuze behandeling van ouderen met pijn bij kanker kan verlopen volgens de WHO-pijnladder (zie ook *paragraaf 3.6 en 3.7*) met de volgende kanttekeningen:  
Stap 1: Paracetamol is eerste keus. Gebruik van NSAID's wordt niet aanbevolen.  
Stap 2: Advies is om deze stap over te slaan.  
Stap 3: Bij ouderen bestaat er op grond van farmacokinetische eigenschappen een voorkeur voor morfine, fentanyl en oxycodon. Bij gebruik van morfine moet de startdosis worden gehalveerd.

### 4.3 Patiënten met kanker in de terminale fase

#### Inleiding

De begrippen palliatieve fase en terminale fase worden soms door elkaar gebruikt. De palliatieve fase loopt vanaf het moment dat duidelijk wordt dat genezing niet (meer) mogelijk is (Zylicz 2006). De terminale fase is de fase kort voor het overlijden en dus onderdeel van de palliatieve fase. De lengte hiervan wordt wisselend gedefinieerd (Georges 2005, Grond 1991, Higginson 2002, Ingham 1998, Mercadante 1999, Oi-Ling 2005), maar varieert meestal van dagen tot enkele weken voorafgaande aan het overlijden.

#### Wetenschappelijke onderbouwing

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 2002, Ingham 1998, Lichter 1990, Mercadante 1999, 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 (*paragraaf 4.3.1*);
- opioïdbehoefte in de terminale fase (*paragraaf 4.3.2*);
- communicatie en ondersteuning van de mantelzorg in de terminale fase (*paragraaf 4.3.3*).

#### 4.3.1 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 32-59%) 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).

#### 4.3.2 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 84-91% gerapporteerd (Grond 1991, Lichter 1990, Mercadante 1999).

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 2000).

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 metaboliëten bij achteruitgang van de nierfunctie (Mercadante 2000, Lichter 1990).

#### 4.3.3 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 2002). 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.

#### Conclusies

Niveau 3	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. <i>B Teunissen 2007</i>
Niveau 3	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. <i>B Keefe 2005</i>
	Over de opioïdbehoefte bij patiënten met kanker in de laatste twee levensweken zijn onderzoeken niet conclusief. <i>Lichter 1990, Mercadante 2000</i>

#### Overige overwegingen

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', verward-

heid, 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.

### 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

- AGS Panel on Persistent Pain in Older Patients. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:5205-24.
- Balducci L, Berghe C. The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;35:147-54.
- Balducci L. Management of cancer pain in geriatric patients. *J Supp Oncology* 2003;1:175-91.
- Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, et al. Management of pain in elderly patients with cancer. *JAMA* 1998;279:1877-82.
- CBO richtlijn Delirium 2005. [http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/delirium\\_rl\\_2005.pdf/view](http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/delirium_rl_2005.pdf/view)
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen CBG, 1-B teksten 2006. <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index/htm>
- Cleary JF, Carbone PP. Palliative medicine in the elderly. *Cancer* 1997;80:1335-47.
- Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *New Engl J Med* 1994;330:592-6.
- Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:497-504.
- Georges JJ, Onwuteaka-Philipsen BD, Heide A van der, et al. Symptoms, treatment and 'dying peacefully' in terminal ill cancer patients: a prospective study. *Support Care Cancer* 2005;13:160-8.
- Gibson SJ, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain* 2004;20:227-39.
- Given CW, Given B, Azzouz F, et al. Predictors of pain and fatigue in the year following diagnosis among elderly cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:456-66.
- Gloth FM, 3<sup>rd</sup>. Geriatric pain. Factors that limit pain relief and increase complications. *Geriatrics* 2000;55:46-8,51-4.
- Gosney MA. Clinical assessment of elderly people with cancer. *Lancet Oncol* 2005;6:790-7.
- Graeff A de, Verhagen EH, Besse TC, et al. Richtlijn pijn. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). *Palliatieve zorg: richtlijnen voor de praktijk*. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2006:565-621.
- Grond S, Zech D, Schug SA, et al. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Symptom Manage* 1991;6:411-22.
- Higginson I, Wade A, McCarthy M. Palliative care: views of patients and their families. *BMJ* 1990;301:277-81.
- Hillen HFP, Schouten HC. *Kanker bij ouderen*. Breda: Amgen BV, 2004.
- Ingham JM, Foley KM. Pain and the barriers to its relief at the end of life: a lesson for improving end of life health care. *Hosp J* 1998;13:89-100.
- Ingram SS, Seo PH, Martell RE, et al. Comprehensive assessment of the elderly cancer patient: the feasibility of self-report methodology. *J Clin Oncol* 2002;20:770-5.
- Keefe FJ, Ahles TA, Sutton L, et al. Partner-guided cancer pain management at the end of life: a preliminary study. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:263-72.
- Landi F, Onder G, Cesari M, et al. Pain management in frail, community-living elderly patients. *Arch Intern Med* 2001;161:2721-4.
- Launay-Vacher V, Karie S, Fau JB, et al. Treatment of pain in patients with renal insufficiency: the World Health Organization three-step ladder adapted. *J Pain* 2005;6:137-48.
- Lichter I, Hunt E. The last 48 hours of life. *J Palliat Care* 1990;6:7-15.
- McDonald M. Assessment and management of cancer pain in the cognitively impaired elderly. *Geriatr Nurs* 1999;20:249-54.
- Mercadante S, Casuccio A, Pumo S, et al. Factors influencing the opioid response in advanced cancer patients with pain followed at home: the effects of age and gender. *Support Care Cancer* 2000;8(2):123-30.
- Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer* 1999;85:1849-58.
- Oi-Ling K, Man-Wah DTSE, Kam-hung DNG. Symptom distress as rated by advanced cancer patients, caregivers and physicians in the last week of life. *Palliat Med* 2005;19:228-33.
- Olmi P, Ausili Cefaro G, et al. Radiotherapy in the aged. *Clin Geriatr Med* 1997;13:143-68.
- Patel P, Henry LL, Ganti AK, et al. Clinical course of lung cancer in patients with chronic kidney disease. *Lung Cancer* 2004;43:297-300.
- Pautex S, Berger A, Chatelain C, et al. Symptom assessment in elderly cancer patients receiving palliative care. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47:281-6.
- Rao AV, Cohen HJ. Symptom management in the elderly cancer patient: fatigue, pain and depression. *J Nat Cancer Institute Monogr* 2004;32:150-7.
- Scherder EJA, Oosterman JM, Ooms ME, et al. Chronische pijn bij dementie en bij aandoeningen met een verhoogd risico op cognitieve achteruitgang *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2005;36:116-21.
- Spreeuwenberg C, Bakker DJ, Dillmann RJM. *Handboek palliatieve zorg*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2002.
- Sutton LM, Denmark-Wahnefried W, Clipp EC. Management of terminal cancer in elderly patients. *Lancet Oncol* 2003;4:149-57.
- Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, et al. Symptom prevalence in patients with incurable cancer. *J Pain Symptom Manage* 2007 (in press).
- Vamvakas S, Bahner U, Heidland A. Cancer in end-stage renal disease: potential factors involved. *Am J Nephrol* 1998;18:89-95.

- Wasil T, Lichtman SM, Gupta V, et al. Radiation therapy in cancer patients 80 years of age and older. *Am J Clin Oncol* 2000;23:526-30.
- Wedding U, Höffken K. Care of breast cancer in the elderly woman-what does comprehensive geriatric assessment (CGA) help? *Support Care Cancer* 2003;11:769-74.
- Winell J, Roth AJ. Psychiatric assessment and symptom management in elderly cancer patients. *Oncology* 2005;19:1479-90.
- Yates PM, Edwards HE, Nash RE, et al. Barriers to effective cancer pain management: a survey of hospitalized cancer patients in Australia. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:393-405.
- Yennurajalingam S, Braiteh F, Bruera E. Pain and terminal delirium research in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2005;21:93-119.
- Zwakhalen SM, Hamers JP, Berger MP. The psychometric quality and clinical usefulness of three pain assessment tools for elderly patients with dementia. *Pain* 2006;126:210-20.
- Zylicz Z, Teunissen SCCM, Graeff A de. Inleiding. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). *Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk*. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2006:13-32.

## Hoofdstuk 5

# Voorlichting en educatie

### Inleiding

Pijn bij patiënten met kanker is meer dan een lichamelijke stoornis. Het beïnvloedt ook het psychisch en sociaal functioneren. Omgekeerd hebben psychisch en sociaal functioneren invloed op pijn. Bij de multidimensionale behandeling van pijn is er daarom ook een plaats voor de psycho-educatie. Dit kan dienen om de attitudes van de patiënt en zijn omgeving te veranderen, om stress te verminderen of het gevoel van controle van de patiënt over zijn ziekte te vergroten. Onder psycho-educatie worden interventies verstaan die gericht zijn op het geven van informatie en voorlichting aan hulpverleners of aan patiënten en naasten en het aanleren van attitudes en verwerkingsstrategieën ten aanzien van pijn.

Psycho-educatie bestaat uit vier onderdelen: informatie (gericht op de overdracht van feitelijke kennis), instructie (het geven van concrete richtlijnen of voorschriften), educatie (het leerproces dat gericht is op inzicht en streeft naar attitudeveranderingen, er wordt een activiteit van de patiënt verwacht) en begeleiding (het emotioneel ondersteunen)(CBO 2004). Zelfmanagement wordt gedefinieerd als de mate waarin de patiënt verantwoordelijkheid neemt voor zijn behandeling. Bij zelfmanagement gaat het om het geven van inzicht en het aanleren van nieuw gedrag en het bestendigen hiervan: bijvoorbeeld medicatie innemen op een bepaalde manier, op bepaalde tijdstippen en onder bepaalde omstandigheden. Een interventie die tot doel heeft de patiënt zelfmanagement aan te leren, dient technieken te bevatten die gedragsveranderingen veroorzaken (dat men het gaat doen) en bestendigen (dat men het blijft doen). Het gaat dus niet alleen om het aanleren van een techniek, maar ook om motivatiebevordering (waarom zou ik het doen en blijven doen?). In dit kader wordt onderstreept dat het kernaspect van zelfmanagement is dat de patiënt zelf de verantwoordelijkheid voor zijn behandeling neemt (CBO 2004).

Over de inhoud van patiëntenvoorlichting bestaat zowel in de Nederlandse als in de internationale literatuur een grote mate van overeenstemming (Ferrell 1993, De Wit 1997, Lai 2004, Miaskowski 2004). In *tabel 6* staan de onderwerpen samengevat waarover voorlichting en educatie aan patiënten met pijn zouden kunnen gaan. Voorlichting en educatie aan individuele patiënten en hun naasten dient telkens op maat te worden gegeven. Ter aanvulling op wat is besproken, is het van belang ook schriftelijke informatie te verstrekken. Richtinggevend voor de keuze van de individuele onderwerpen zijn de vragen van de patiënt, de kennis en attitude van de patiënt en zijn naasten over pijn, omgaan met pijn en pijnmedicatie, en eventuele specifieke problemen.

**Tabel 6 Onderwerpen van voorlichting bij pijn****A. Pijn algemeen**

- Definities van pijn
- Oorzaken van pijn
- Soorten pijn
- Invloed van pijn op het dagelijks functioneren en hoe hiermee om te gaan
- Hoe pijnmetingschalen te gebruiken ter bevordering van communicatie met hulpverleners
- Hoe de pijnintensiteit zelf bij te houden in een pijndagboek
- Afspraken maken over wie de pijn evalueert

**B. Farmacologische pijnbehandeling**

- Doel van voorgeschreven (co-)analgetica
- Werking en werkingsduur van voorgeschreven (co-)analgetica
- Doel, procedure en werkingsduur van andere gebruikte pijnbestrijdingstechnieken
- Bijwerkingen als gevolg van pijnbehandeling en hoe hiermee om te gaan
- Misverstanden en vooroordelen met betrekking tot pijn en pijnbehandeling
- Belang van goed gebruik van medicatie
- Uitleg over de bijsluiters van de medicatie

**C. Niet-farmacologische pijnbehandeling**

- Bevorderen van gebruik van niet-farmacologische technieken om de pijn te verlichten

**D. Bevorderen van zelfmanagement indien pijn niet meer adequaat wordt behandeld, door het stimuleren van hulpzoekgedrag van de patiënt**

- Informatie over welke acties een patiënt kan nemen als de pijn toeneemt of niet meer draaglijk is
- Aanleren hoe met hulpverleners te communiceren over pijn

**Wetenschappelijke onderbouwing**

Er is een groeiende belangstelling zowel bij hulpverleners als bij patiënten voor voorlichting en educatie en daarmee ook een toenemende hoeveelheid kennis over de effecten van voorlichting en educatie. Vooral in de laatste jaren zijn er 11 gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd waarin de hoofdinterventie bestond uit educatie gericht op het omgaan met pijn en pijnmedicatie bij patiënten met kanker (Ferrell 1993, Clotfelter 1999, Ward 2000, De Wit 1997, Oliver 2001, Chang 2002, Kim 2004, Lai 2004, Miaskowski 2004, Rimer 1987, Yates 2004, Lin 2006). Twee van deze artikelen gaan over hetzelfde onderzoek (Kim 2004, Miaskowski 2004). De onderzoeksduur waarover men de uitkomsten heeft gerapporteerd, wisselt van vijf dagen tot acht weken.

De effectiviteit van alle educatieprogramma's voor pijn bij patiënten met kanker is afgemeten aan uitkomstmaten vanuit het perspectief van de patiënt. Alle onderzoeken hebben als uitkomstmaat de pijnintensiteit van de patiënt. De pijnintensiteit is in alle onderzoeken gemeten op een schaal van 0 tot 10, behalve in het onderzoek van Clotfelter (Clotfelter 1999), waarin een schaal van 0 tot 100 is gebruikt, en in het onderzoek van Rimer (Rimer 1987), waarin een beschrijvende zespuntsschaal is gebruikt. Echter, de uitkomsten met betrekking tot pijn zijn zeer divers weergegeven: in twee onderzoeken wordt niet gedefinieerd van welke pijn ze de intensiteit vragen, in twee onderzoeken wordt alleen naar de ergste pijn gevraagd, in twee onderzoeken wordt naar de gemiddelde pijn gevraagd en in twee andere onderzoeken naar de huidige pijn. Drie onderzoeken vermelden alle vormen van pijnintensiteit (De Wit 1997, Lai 2004, Miaskowski 2004). Zeven van de elf onderzoeken geven ook de daadwerkelijke pijncijfers, zodat de lezer zelf

de klinische relevantie van de resultaten kan beoordelen (Clotfelter 1999, Ward 2000, De Wit 1997, Chang 2002, Lai 2004, Yates 2004, Lin 2006). In zes onderzoeken wordt een significante afname van de pijn in de interventiegroep gezien (Ferrell 1993, De Wit 1997, Oliver 2001, Lai 2004, Lin 2006, Miaskowski 2004). Het effect is het grootst op de korte termijn (tot zes weken).

Tien van de elf onderzoeken evalueren naast de pijnintensiteit ook de kennis en attitude van de patiënten met betrekking tot pijn en pijnbestrijding (Ferrell 1993, Lai 2004, Ward 2000, De Wit 1997, Oliver 2001, Chang 2002, Kim 2004, Yates 2004, Lin 2006, Rimer 1987). Hiervoor worden uiteenlopende meetinstrumenten gebruikt en worden ook verschillende termen gebruikt ('barriers', kennis en vooroordelen). Het effect van de programma's is met name op korte termijn geëvalueerd. Acht van de tien onderzoeken laten een statistisch significante verbetering zien in de kennis of een significante afname van de vooroordelen (Rimer 1987, Ferrell 1993, De Wit 1997, Chang 2002, Kim 2004, Lai 2004, Yates 2004, Lin 2006).

De meta-analyse van Devine (Devine 2003) bevatte zes vergelijkende onderzoeken waarin psycho-educatie van patiënten het belangrijkste element was. In de meta-analyse van deze zes onderzoeken werd een gering tot matig effect (gemiddelde 'effect size' 0,36 SD) van de interventies op de pijnklachten gevonden na de interventie, een effect dat sterker ('effect size' 0,4 SD) was in de onderzoeken van betere kwaliteit.

**Conclusies**

Niveau 1	Het is aangetoond dat voorlichting en educatie van patiënten met pijn bij kanker leiden tot een reductie van de pijn op korte termijn.  <i>A2 Lin 2006, Miaskowski 2004, Oliver 2001, De Wit 1997 B Clotfelter 1999, Ferrell 1993, Lai 2004</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat voorlichting en educatie van patiënten met pijn bij kanker leiden tot een verbetering van de kennis en attitude van patiënten ten opzichte van pijn en pijnbestrijding op korte termijn.  <i>A2 Kim 2004, Lin 2006, Rimer 1987, De Wit 1997, Yates 2004 B Chang 2002, Ferrell 1993</i>

**Overige overwegingen**

Er is een aantal factoren die de interpretatie van de resultaten van deze onderzoeken bemoeilijken. Allereerst is er een grote heterogeniteit in de gevonden interventies. Belangrijke verschillen zijn de omvang van de interventies qua inhoud, intensiteit en duur. De interventie in enkele onderzoeken bevat alleen mondelinge informatieoverdracht, terwijl andere onderzoeken gebruikmaken van samengestelde programma's waarbij combinaties worden gebruikt van mondelinge, schriftelijke en audiovisuele

informatiematerialen. Daarnaast hebben de meeste onderzoeken standaardzorg als controle-interventie, terwijl drie onderzoeken of extra aandacht of een andere voorlichtingsinterventie, bijvoorbeeld informatie over kanker in het algemeen, aan de controlegroep geven (Lai 2004, Miaskowski 2004, Yates 2004).

Bij de onderzoeken is er sprake van heterogeniteit ten aanzien van de 'sample size', de uitkomstmaten en de follow-upduur. In negen van de elf onderzoeken wordt geen informatie gegeven over de berekening van de sample size of wordt niet gemeld van welke uitkomstmaten men van tevoren is uitgegaan.

Voor de pijneducatieprogramma's geldt dat korte programma's net zo effectief lijken als zeer uitgebreide programma's. Belangrijk bij de interpretatie van de diverse onderzoeken is dat de inhoud van de programma's onderling zeer kan verschillen.

Het effect van de educatieprogramma's is vooral op korte termijn merkbaar (tot zes weken). Bij langdurige programma's is te zien dat het effect na zes weken afneemt. Bij het geven van voorlichting moet men zich realiseren dat de kracht van de informatie in de loop der tijd afneemt en dat herhaling noodzakelijk is.

Indien verpleegkundigen mede betrokken zijn bij de begeleiding van patiënten met kanker en pijn, kunnen zij een belangrijke rol spelen bij de voorlichting en educatie aan patiënten met pijn bij kanker en hun familie omdat zij vaak goed aan kunnen sluiten op de belevingswereld van de patiënt.

## Aanbevelingen

- Patiënten met pijn bij kanker en hun naasten moeten adequaat worden voorgelicht en geïnstrueerd over pijn en de behandeling ervan. Afhankelijk van de situatie kunnen verpleegkundigen hierbij een belangrijke rol spelen.
- De gegeven informatie dient te worden aangepast aan het niveau van de patiënt, diens kennisniveau, de pijnbehandeling en de conditie van de patiënt. Wanneer mogelijk, en na akkoord van de patiënt zelf, dienen de naaste familieleden en/of vrienden bij de voorlichting te worden betrokken.

## Literatuur

- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Ketenzorg COPD, 2004.
- Chang MC, Chang YC, et al. Overcoming patient-related barriers to cancer pain management for home care patients. A pilot study. *Cancer Nurs* 2002;25:470-6.
- Clotfelter CE. The effect of an educational intervention on decreasing pain intensity in elderly people with cancer. *Oncol Nurs Forum* 1999;26:27-33.
- Devine EC. Meta-analysis of the effect of psychoeducational interventions on pain in adults with cancer. *Oncol Nurs Forum* 2003;30:75-89.
- Ferrell BR, Rhiner M, et al. Development and implementation of a pain education program. *Cancer* 1993;72(11 Suppl):3426-32.

- Kim JE, Dodd M, et al. The PRO-SELF pain control program improves patients' knowledge of cancer pain management. *Oncol Nurs Forum* 2004;31:1137-43.
- Lai YH, Guo SL, et al. Effects of brief pain education on hospitalized cancer patients with moderate to severe pain. *Support Care Cancer* 2004;12:645-52.
- Lin CC, Chou PL, et al. Long-term effectiveness of a patient and family pain education program on overcoming barriers to management of cancer pain. *Pain* 2006;122:271-81.
- Miaskowski C, Dodd M, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of a self-care intervention to improve cancer pain management. *J Clin Oncol* 2004;22:1713-20.
- Oliver JW, Kravitz RL, et al. Individualized patient education and coaching to improve pain control among cancer outpatients. *J Clin Oncol* 2001;19:2206-12.
- Rimer B, Levy MH, Keintz MK, et al. Enhancing cancer pain control regimens through patient education. *Patient Educ Couns* 1987;10:267-77.
- Ward S, Donovan HS, et al. An individualized intervention to overcome patient-related barriers to pain management in women with gynecologic cancers. *Res Nurs Health* 2000;23:393-405.
- Wit R de, Dam F van, Zandbelt L, et al. A pain education program for chronic cancer pain patients: follow-up results from a randomized controlled trial. *Pain* 1997;73:55-69.
- Yates P, Edwards H, et al. A randomized controlled trial of a nurse-administered educational intervention for improving cancer pain management in ambulatory settings. *Patient Educ Couns* 2004;53:227-37.



## Hoofdstuk 6

# Organisatie van zorg

### **Inleiding**

De behandeling van kanker kent diverse fasen waarin wisselende hulpverleners verantwoordelijk zijn. Bij de ziektegerichte behandeling zal het primaat, het hoofdbehandelaarschap, meestal bij de tweede lijn liggen, met name bij de medisch specialist. Bij de symptoomgerichte behandeling zal dit primaat meer liggen in de eerste lijn, met name bij de (verpleeg)huisarts. In beide fasen, die overigens vaak geleidelijk in elkaar overgaan, zullen soms diverse andere hulpverleners vanwege hun specifieke deskundigheid op een bepaald terrein worden ingeschakeld bij de behandeling.

De richtlijn wil duidelijkheid bieden over een optimale taakverdeling tussen de hulpverleners uit eerste en tweede lijn én de patiënt met zijn eventuele mantelzorger(s) bij de behandeling van de patiënt met pijn bij kanker. Hierbij wordt rekening gehouden met de psychosociale en existentiële factoren die, naast de direct lichamelijke oorzaken van pijn, ook de pijnbeleving beïnvloeden. In de communicatie met de patiënt en zijn naasten zal dit steeds een rol spelen.

Bij het literatuuronderzoek werd slechts een gering aantal publicaties gevonden die relevant waren voor de specifiek Nederlandse situatie.

### **6.1 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).

Dit dossier heeft acht hoofdstukken:

1. personalia van de patiënt, bereikbaarheid van betrokken hulpverleners;
2. medische aspecten, zoals diagnose, voorgeschiedenis en behandelplan;
3. medicatie, allergieën en dieet;
4. communicatie tussen verschillende disciplines;
5. rapportage van de huisarts;
6. rapportage van de thuiszorg;
7. rapportage van de overige betrokkenen;
8. opbergmap voor brieven en dergelijke.

Er is geen systematisch onderzoek gedaan naar het effect van het gebruik van dit dossier op de kwaliteit van de zorg. 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.

### Conclusie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat het gebruik van een bij de patiënt aanwezig schriftelijk zorgdossier, dat door de hulpverleners adequaat wordt bijgehouden, de coördinatie en daardoor de kwaliteit van de zorg voor de patiënt met pijn bij kanker verbetert.
	<i>D Werkgroep</i>

## 6.2 Communicatie met de patiënt

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, parafrasen. 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 hoofdstuk 5). 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 2004).

### Conclusie

Niveau 4	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.
	<i>D Werkgroep</i>

## 6.3 Taakverdeling

De regierol van de patiënt

De patiënt met kanker heeft een centrale rol bij de behandeling van pijn. De patiënt kan echter de regie kwijt zijn door wat hem of haar is overkomen. Emoties en zelfvertrouwen spelen een belangrijke rol, maar de mate van inzicht in of overzicht over de situatie is ook van invloed. Gevoelens van verlies van controle spelen vaak een belangrijke rol. Gelijkwaardige communicatie, het gevoel dat de professional de patiënt ziet als een individu dat eigen keuzen kan en mag maken, is zeer belangrijk voor de tevredenheid van de patiënt en de mogelijkheid tot samenwerken. Indien de patiënt desondanks niet meer in staat is een centrale regulerende rol te spelen, kan in overleg met de patiënt deze rol worden overgenomen door de naasten of van de professionele hulpverleners.

**Conclusie**

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat bevordering van (gevoelens van) autonomie en controle van patiënten met pijn bij kanker en hun naasten bijdraagt aan het welslagen van de behandeling van pijn.
	<i>D Werkgroep</i>

**6.4 Het hoofdbehandelaarschap**

In de ziekenhuissituatie kan de specialist die de diagnostiek en primaire behandeling heeft ingesteld, hoofdbehandelaar en dus coördinator van de zorg blijven of hij kan het hoofdbehandelaarschap overdragen aan degene die later de behandeling overneemt, bijvoorbeeld de medisch oncoloog. De incidentele behandelaren, bijvoorbeeld de radiotherapeut vanwege de bestraling, de anesthesioloog vanwege een zenuwblokkade, maar ook de bij de behandeling betrokken verpleegkundigen, zullen steeds terugrapporteren aan de hoofdbehandelaar. Het is wettelijk verplicht binnen een ziekenhuis het hoofdbehandelaarschap en de rol van andere medisch specialisten vast te leggen (Joeloemsingh 2007). De hoofdbehandelaar dient globaal op de hoogte te zijn van de mogelijkheden tot pijnbehandeling dan wel te kunnen overleggen met een team waarin voldoende expertise wat betreft de pijnbehandeling aanwezig is (American Pain Society Quality of Care Committee 1995).

Gedurende een specifieke pijnbehandeling (radiotherapie, perispinale medicatietoediening) vindt direct contact plaats tussen de patiënt en de uitvoerende specialist over het effect en de eventuele neveneffecten.

Het moet duidelijk zijn voor de patiënt en de hulpverleners wie op een bepaald moment hoofdbehandelaar is en bij problemen het eerste aanspreekpunt is. Dit wordt vastgelegd in het zorgdossier. De huisarts moet, wanneer het hoofdbehandelaarschap bij de tweede lijn ligt, op de hoogte worden gehouden van de voortgang van de behandeling.

Het moet ook duidelijk zijn wie bij problemen buiten kantooruren kan worden benaderd. Een goede overdracht is zowel in de eerste als tweede lijn essentieel voor een adequate zorgverlening.

In de eerste lijn is uiteraard de huisarts hoofdbehandelaar en dus eerste aanspreekpunt voor de patiënt.

Natuurlijk zal de huisarts ook in een eerdere fase van de behandeling daarbij betrokken zijn; ook in een eerdere fase kan de (verpleeg)huisarts hoofdbehandelaar en eerste aanspreekpunt zijn, dit in afstemming met de behandelend medisch specialist. Sommige patiënten voelen zich 'in de steek gelaten' wanneer na vaak een lange behandelrelatie het hoofdbehandelaarschap van medisch specialist overgaat naar (verpleeg)huisarts. Het is de taak van de medisch specialist duidelijk te maken dat zijn behandeling op een gegeven moment geen meerwaarde heeft en dat de behandeling beter aan de (verpleeg)huisarts met diens specifieke deskundigheid kan worden overgedragen. De mogelijkheid tot wederzijds overleg tussen de verschillende hulpverleners blijft natuurlijk bestaan (Barclay 2002).

De LESA Palliatieve zorg (Elzinga 2006) geeft aanbevelingen over samenwerken en taakverdeling tussen huisarts en verpleegkundige, over gedeelde zorg voor patiënten in de palliatieve fase. De patiënt en zijn mantelzorger(s) spelen hierin een prominente rol. Opmerkelijk in deze LESA is de aanbeveling van één zorgcoördinator: één persoon is verantwoordelijk voor de communicatie tussen enerzijds de zorgverleners en anderzijds de zorgverleners en de patiënt.

**Conclusie**

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat duidelijkheid over het hoofdbehandelaarschap ofwel de zorgcoördinator bijdraagt aan het welslagen van de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.
	<i>D Werkgroep</i>

**6.5 Teambehandeling van pijn bij patiënten met kanker**

Er zijn, zoals uit de richtlijn blijkt, vele mogelijkheden, maar ook beperkingen voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Het is daarom voor de hoofdbehandelaar soms moeilijk te overzien welke behandeling op welk moment de meest adequate is. Een multidisciplinair overleg kan in deze situatie uitkomst bieden.

Jack (2003) onderzocht in een niet-gerandomiseerd onderzoek de meerwaarde van een palliatief team in het ziekenhuis bij de symptoombehandeling van kanker. Twee groepen van 50 patiënten met kanker werden met behulp van de Palliative Care Assessment-meting vergeleken wat betreft de symptomen pijn, anorexie, misselijkheid, obstipatie en slapeloosheid. De ene groep werd behandeld door een palliatief team bestaande uit gespecialiseerde verpleegkundigen en medisch specialisten, de andere groep kreeg de op de afdelingen gebruikelijke behandeling. Meting vond plaats bij opname en na respectievelijk vier en zeven dagen. Bij de door het palliatief team behandelde groep was er een significante vermindering van pijn (twee punten op de Numerical Rating Scale; NRS) ten opzichte van de uitgangssituatie en de controlegroep. Een significante verbetering trad ook op bij anorexie, maar niet bij de overige symptomen.

Peng beschrijft in een retrospectief onderzoek de behandeling van pijn door een multidisciplinair team van 772 patiënten met kanker in het laatste halfjaar van hun leven (Peng 2006). De meetpunten zijn zes maanden, drie maanden, één maand, één week en één dag voor het overlijden. Gemeten op de NRS is het percentage met pijn > 5 op deze schaal respectievelijk één, drie, acht, elf en zes. Dit is aanzienlijk lager dan de in het hoofdstuk over prevalentie beschreven percentages over de ernst van pijn bij patiënten met kanker. Bij het overleg binnen een multidisciplinair team kan elke hulpverlener met zijn specifieke deskundigheid zijn inbreng hebben bij het opstellen van een behandelplan, waarbij ook direct kan worden afgesproken wie welke behandeling op zich zal nemen (Chapman 2005). De hoofdbehandelaar bespreekt dit plan met de patiënt en zijn mantelzorger(s), waarna de patiënt al of niet kan instemmen met dit plan.

Gezien de bestaande mogelijkheden kunnen van een dergelijk behandelteam in de tweede lijn deel uitmaken een anesthesioloog, maatschappelijk werker, medisch oncoloog, neuroloog, gespecialiseerd verpleegkundige, psychiater en/of psycholoog, radiotherapeut en ziekenhuisapotheker. Het is zeer gewenst de huisarts bij het overleg te betrekken. Uiteraard zullen ad hoc vertegenwoordigers van andere disciplines bij het overleg aanwezig zijn. Het soms grillige beloop van pijn bij patiënten met kanker kan overleg op korte termijn tussen leden van een dergelijk team noodzakelijk maken buiten de reguliere vergaderingen.

In de eerste lijn zal interdisciplinair overleg op verschillende manieren kunnen plaatsvinden:

- de normale overlegstructuur tussen huisarts, apotheker en verpleegkundige;
- consultatie vragen bij het regionale palliatieteam;
- de huisarts neemt deel aan het structurele overleg in het ziekenhuis waar de patiënt werd behandeld.

In de eerste lijn kan een gespecialiseerd verpleegkundige een voorname rol spelen bij de behandeling en begeleiding van de patiënt met pijn bij kanker en eventueel de mantelzorger(s).

Binnen de verpleeghuiszorg wordt pijn standaard behandeld vanuit een multidisciplinaire samenwerking tussen artsen, verpleegkundigen, maatschappelijk werker, geestelijke verzorging, psycholoog en paramedici. Voor complexe pijnproblemen kan een beroep worden gedaan op meer gespecialiseerde hulpverleners (bijvoorbeeld medisch specialisten, vooral een anesthesioloog of een radiotherapeut of een consultatieteam palliatieve zorg).

### Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een multidisciplinaire benadering van patiënten met pijn bij kanker leidt tot betere behandeling. <i>B Jack 2003</i> <i>C Chapman 2005, Peng 2006</i>
----------	--

### Aanbevelingen

- Bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker wordt het gebruik (zowel in eerste als tweede lijn) van een door de patiënt zelf beheerd zorgdossier aanbevolen. Hierbij zou gebruik kunnen worden gemaakt van een aangepaste versie van het zorgdossier Intensieve Thuiszorg van de NHG.
- De bij de patiënt betrokken hulpverleners dienen het zorgdossier zorgvuldig bij te houden.

- Goede communicatie tussen hulpverleners en patiënten met pijn bij kanker en diens naasten is essentieel voor het effect van behandeling op pijnklachten.
- Bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker moet er op ieder moment bij de patiënt en diens naasten duidelijkheid bestaan over wie de hoofdbehandelaar of de zorgcoördinator is.
- Zowel in de eerste als in de tweede lijn moet worden gestreefd naar multidisciplinair overleg bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

### Literatuur

- American Pain Society Quality of Care Committee. Quality improvement guidelines for the treatment of acute pain and cancer pain. 1995.
- Barclay S, Todd C, Grande G, et al. Controlling cancer pain in primary care: the prescribing habits and knowledge base of general practitioners. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:383-92.
- Brink-Muinen A den. Oog voor communicatie huisarts-patiënt: communicatie in Nederland. Utrecht: Nivel, 2004.
- Chapman E, Hughes D, Landy A, et al. Challenging the representations of cancer pain: experiences of a multidisciplinary pain management group in a palliative care unit. *Palliat Supp Care* 2005;3:43-9.
- Elzinga WH, Bont M de, Vriezen JA, et al. Landelijke eerstelijns samenwerkingsafspraken palliatieve zorg. *Huisarts Wet* 2006;49:308-12.
- Jack B, Hillier V, Williams A, et al. Hospital based palliative care teams improve the symptoms of cancer patients. *Palliat Med* 2003;17:498-502.
- Joeloem Singh S. Heldere afspraken. *Med Contact* 2007;62:204-6.
- Keefe FJ, Ahles TA, et al. The self-efficacy of family caregivers for helping cancer patients manage pain at end-of-life. *Pain* 2003;103:157-62.
- Miaskowki C, Zimmer EF, Barrett KM, et al. Differences in patient' and family caregivers' perceptions of the pain experience influence patient and caregiver outcomes. *Pain* 1997;72:217-26.
- Peng WL, et al. Multidisciplinary management of cancer pain: a longitudinal retrospective study on a cohort of end-stage cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:444-52.
- Schumacher KL, Koresawa S. The usefulness of a daily pain management diary for outpatients with cancer-related pain. *Oncol Nurs Forum* 2002;29:1304-13.
- Stam J, Veld K in 't. Het einde is in zicht. Over begeleiding naar het levenseinde. Cahiers over communicatie en attitude. Utrecht, NHG, 2001.
- Teunissen S, Witteveen E. Organisatie van palliatieve zorg. In: Spreeuwenberg C, (red) et al. Handboek palliatieve zorg. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2002.
- Yates P, Aranda S, Edwards H, et al. Family caregivers' experiences and involvement with cancer pain management. *J Palliat Care* 2004;20:287-96.

## Hoofdstuk 7

# Aanpak en behandelplan

### **Inleiding**

In dit hoofdstuk wordt in grote lijnen aangegeven hoe het plan voor de diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker eruit dient te zien. Omdat dit hoofdstuk deels op te vatten is als een samenvatting en integratie van een aantal voorgaande uitgewerkte hoofdstukken en deels een weergave is van de mening van de werkgroep, is voor dit hoofdstuk geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Zoals in *hoofdstuk 2* is aangegeven, wordt in deze richtlijn uitgegaan van een multidimensionaal concept van pijn waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen een pathofysiologische (nociceptieve of neuropathische) dimensie, pijngewaarwording, pijnbeleving en pijngedrag. Dit impliceert dat er een multidimensionale pijnanalyse plaatsvindt, dat er bij het behandelplan aandacht wordt besteed aan alle genoemde dimensies van pijn en dat er meer disciplines betrokken (kunnen) zijn bij diagnostiek en behandeling.

De werkgroep acht een systematische benadering bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met pijn bij kanker van groot belang. De werkgroep is hierbij uitgegaan van de systematiek zoals die is beschreven in de introductie van het richtlijnenboek van de Vereniging van Integrale Kankercentra (Zylicz 2006). Het is beschreven voor symptomen in het algemeen (en niet specifiek voor pijn) en alleen voor de palliatieve fase van ziekte (en niet specifiek voor kanker). De werkgroep is echter van mening dat een enigszins aangepaste versie van deze benadering ook goed bruikbaar is voor patiënten met kanker en pijn, zowel in de curatieve als in de palliatieve fase.

### **Fasen in analyse en behandeling van pijn**

De volgende fasen in de analyse en behandeling van pijn worden onderscheiden.

Fase 1: het in kaart brengen van de actuele problematiek

Hierbij komen de volgende zaken aan bod:

- Medische gegevens:
  - soort kanker;
  - aan- of afwezigheid van metastasen;
  - vroegere en/of huidige behandeling;
  - comorbiditeit;

- doelstelling van het medisch beleid (curatief of palliatief; indien palliatief: ziektegerichte palliatie en/of symptoomgerichte palliatie);
- oorzaak van de pijn.
- Indien palliatief beleid: levensverwachting.
- Functionele capaciteit (performancesstatus).
- Mentale status (aanwezigheid van angst en/of depressie; begrip en kennis van de situatie; geheugen en bewustzijn).
- Inventarisatie van:
  - pijn (zie *hoofdstuk 2*) en eventuele andere symptomen;
  - symptoombeleving en symptoomlijden;
  - gebruikte medicatie en eventueel bijwerkingen;
  - hulpvraag en wensen van patiënt en naasten;
  - verwerkingsstrategieën;
  - sociale steun;
  - multidisciplinaire communicatie en coördinatie.

Bij het in kaart brengen van de actuele problematiek kan, afhankelijk van de aard van de symptomen, de werkplek en de ervaring van de betrokken hulpverleners, gebruik worden gemaakt van (gestandaardiseerde) meetinstrumenten van pijn (zie *hoofdstuk 2*) en eventueel aanwezige andere symptomen.

#### Fase 2: het formuleren van uitgangspunten en uitvoering van het beleid

- Opstellen van een werkhypothese, waarin een korte analyse van de pijn wordt aangegeven inclusief oorzakelijke en beïnvloedende factoren.
- Het formuleren van het beleid met aandacht voor wenselijkheid, haalbaarheid en toetsbaarheid.
- Informatie en rapportage over het voorgestelde beleid voor de patiënt, de naasten en alle betrokken hulpverleners.

#### Fase 3: afspraken met betrekking tot evaluatie van het beleid

- Termijn.
- Door wie (benoemen: meestal arts of verpleegkundige).
- Wijze.

Consequenties voor aanpassing van het beleid.

Aan de hand van de evaluatie van het beleid vindt een voortdurende aanpassing plaats, waarbij de bovengenoemde stappen steeds opnieuw worden doorlopen.

### Interventies

Bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker spelen naast begeleiding en psycho-educatie (in alle situaties en voor alle patiënten) in wisselende mate causale (ziektegerichte) behandelingen en symptomatische (medicamenteuze, niet-medicamenteuze en invasieve) behandelingen een rol, al dan niet in combinatie met elkaar.

Ziektegerichte en symptomatische behandelingen richten zich met name op de pathofysiologische dimensie van pijn en op de pijngewaarwording. Begeleiding, psycho-educatie en adjuvante medicamenteuze behandeling richten zich vooral op de pijnbeleving en het pijngedrag.

Met betrekking tot de behandeling van pijn moet in het behandelplan specifiek aandacht worden besteed aan begeleiding en psycho-educatie, causale behandeling en symptomatische behandeling. Er is hierbij geen hiërarchie aan te geven. De keuze uit de volgende interventies en de mogelijke combinatie en volgorde ervan afhankelijk is van de aard van de pijn, de voorkeur van de patiënt en de haalbaarheid en wenselijkheid van de desbetreffende interventie.

#### Voorlichting en educatie

Zie *hoofdstuk 5*.

#### Causale behandeling

Zie *hoofdstuk 3*.

Causale behandeling kan bestaan uit:

- *chemotherapie* of *hormonale therapie* bij daarvoor potentieel gevoelige tumoren (*paragraaf 3.1*);
- *radiotherapie* bij gelokaliseerde pijnklachten ten gevolge van de primaire tumor (of een recidief daarvan) of metastasen (*paragraaf 3.2*);
- *behandeling met radionucliden* bij multifocale pijnklachten door osteoblastische botmetastasen ten gevolge van diverse primaire tumoren (*paragraaf 3.3*);
- *operatieve ingrepen* bij pijn ten gevolge van de primaire tumor (of een recidief daarvan) of pijnlijke metastasen in wervels (bij inzakking en/of neurologische uitval), lange pijpbeenderen (bij pathologische fractuur of ‘impending lesion’) of huid of subcutis (*paragraaf 3.4*);
- *bisfosfonaten* bij patiënten met de ziekte van Kahler, bij osteolytische botmetastasen van een mammacarcinoom en eventueel bij botmetastasen van een prostaatacarcinoom (*paragraaf 3.5*). Behandeling met bisfosfonaten is met name op te vatten als preventieve therapie met als doel skeletgerelateerde morbiditeit (waaronder pijn) bij deze patiënten zo veel mogelijk te voorkomen.

## Symptomatische behandeling

Symptomatische behandeling wordt toegepast in afwachting van het effect van causale behandeling of wanneer causale behandeling niet mogelijk of niet effectief is. Er is hierbij geen hiërarchie aan te geven. De keuze uit de volgende interventies en de mogelijke combinatie en volgorde ervan is afhankelijk van de aard van de pijn, de voorkeur van de patiënt en de haalbaarheid en wenselijkheid van de desbetreffende interventie.

- Medicamenteuze behandeling van nociceptieve pijn:
  1. *Niet-opioïden (paragraaf 3.6):*
    - paracetamol (als eerste stap bij de behandeling van matig ernstige pijn of in combinatie met sterk werkende opioïden);
    - NSAID's in combinatie met paracetamol en/of sterk werkende opioïden (na afweging van risico's (met name maagschade) tegen de mogelijke baten).
  2. *Zwak werkende opioïden. Zie hiervoor paragraaf 3.7 en hoofdstuk 4. Het toepassen van zwak werkende opioïden voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker wordt niet aanbevolen. Eventueel zijn deze alleen geïndiceerd bij bijzondere patiëntengroepen (zie hoofdstuk 4).*
  3. *Sterk werkende opioïden (paragraaf 3.7) bij matige tot ernstige pijn en onvoldoende reactie op paracetamol en/of een NSAID:*
    - orale toediening van morfine, oxycodon of hydromorfon (preparaten met vertraagde afgifte) of transdermale toediening van fentanyl. Het effect hiervan kan na 24 uur (morfine, oxycodon, hydromorfon) of na 48 uur (fentanyl) worden beoordeeld. Bij onvoldoende effect wordt de dosis met 25-50% (matig ernstige pijn) of met 50-100% (ernstige pijn) opgehoogd;
    - alle bovengenoemde middelen worden in combinatie gegeven met een kortwerkend middel voor doorbraakpijn (oromucosaal fentanyl of het kortwerkende preparaat van het opioïd dat als onderhoudsbehandeling wordt gebruikt);
    - indien een snel effect wordt gewenst: subcutane of intraveneuze toediening van morfine;
    - bij onvoldoende effect en/of bijwerkingen: opioïdrotatie. Indien opioïdrotatie wordt toegepast vanwege bijwerkingen, wordt geadviseerd 75% van de equi-analgetische dosering van het nieuw te gebruiken opioïd te geven; indien wordt geroteerd vanwege onvoldoende effect, kan de equi-analgetische dosis worden gegeven.
- Medicamenteuze behandeling van neuropathische pijn (paragraaf 3.7.3 en 3.8.1):
  1. *gabapentine, pregabaline of tricyclische antidepressiva, eventueel in combinatie met opioïden (bij gemengd nociceptieve/neuropathische pijn of bij onvoldoende reactie op gabapentine c.q. pregabaline of tricyclische antidepressiva);*
  2. *bij onvoldoende reactie op bovengenoemde middelen: overleg met artsen die ervaring hebben met de behandeling van neuropathische pijn.*
- Adjuvante medicamenteuze behandeling (zowel bij nociceptieve als neuropathische pijn) (paragraaf 3.8):
  - *antidepressiva* bij depressie;
  - *anxiolytica* en *antipsychotica* bij angst en spanning;

- *slaapmiddelen* bij slaapstoornissen.
- *Corticosteroiden* (dexamethason of prednison) bij botpijn, neuropathische pijn door infiltratie of compressie van zenuwbanen, hoofdpijn door een verhoogde intracraniale druk, artralgie, pijn door obstructie van holle organen (darmen, urethra) of door uitzetting van organen (lever), en pijn door compressie van het ruggenmerg door metastasen (paragraaf 3.8.1.6). Vaak worden corticosteroiden hierbij mede gegeven ter verlichting van andere symptomen die naast de pijn aanwezig zijn, zoals anorexie, misselijkheid, vermoeidheid, neurologische uitval of algemene malaise.
- Niet-medicamenteuze behandeling (als enige behandeling of in combinatie met medicamenteuze behandeling) (paragraaf 3.9):
  - *multimodulair/multidisciplinair revalidatieprogramma*, met name wanneer er tevens andere kankergerelateerde problematiek op fysiek/mentaal gebied aanwezig is (paragraaf 3.9.1);
  - *fysiotherapeutische behandeling* (klassieke massage, lymfedrainage, oefentherapie of acupunctuur) (paragraaf 3.9.2);
  - *psychologische behandeling* (gespecialiseerde psychosociale ondersteuning door maatschappelijk werkende, psycholoog of geestelijk verzorger; ontspanningsoefeningen, geleide verbeelding) (paragraaf 3.9.3).
- Invasieve pijnbehandeling (uit te voeren door anesthesioloog/pijnbestrijder):
  - *intrathecale en epidurale toediening van opioïden (paragraaf 3.10), zo nodig in combinatie met een lokaal anestheticum en/of clonidine*, bij patiënten die bij optimaal gebruik van orale en transdermale opioïden een onvoldoende pijnstillend effect of te veel bijwerkingen hebben;
  - *neuroablatieve en neurodestructieve behandeling (paragraaf 3.11):*
    - *plexus-coelicacusblokkade* (of eventueel *n. splanchnicusblokkade*) bij bovenbuikspijn (paragraaf 3.11.1);
    - *plexus-hypogastricusblokkade* bij viscerale pijn (paragraaf 3.11.2);
    - *unilaterale chordotomie* bij unilateraal gelokaliseerde pijn (paragraaf 3.11.3);
    - *'lower end block'* bij perineale pijn, indien andere behandelingen falen (paragraaf 3.11.4).

De werkgroep acht het essentieel dat er zorg wordt gedragen voor een goede documentatie en rapportage van de analyse en het behandelplan. Voorts moet er worden gezorgd voor een goede overdracht en onderlinge afstemming en coördinatie van het beleid (hoofdstuk 6).

## Aanbevelingen

- Bij de analyse en behandeling van pijn bij patiënten met kanker is een multi-dimensionale benadering essentieel.

- Bij de analyse en behandeling van pijn bij patiënten met kanker moet systematisch aandacht worden besteed aan achtereenvolgens:
  1. het in kaart brengen van de actuele problematiek (medische gegevens, levensverwachting, inventarisatie van pijn en andere symptomen, functionele capaciteit, mentale status, verwerkingsstrategieën, sociale steun);
  2. het formuleren van uitgangspunten en uitvoering van het beleid;
  3. evaluatie van het beleid.
- In het behandelplan moet aandacht worden besteed aan begeleiding en psycho-educatie, behandeling van de oorzaak van de pijn en symptomatische medicamenteuze, niet-medicamenteuze en/of invasieve behandeling.
- Er moet zorg worden gedragen voor goede documentatie, rapportage, overdracht en coördinatie van het beleid.

### Literatuur

- Zyllicz Z, Teunissen SCCM, Graeff A de. Inleiding. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2006:13-32.

## Hoofdstuk 8

# Implementatie van de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker'

Uit onderzoek blijkt dat richtlijnen die worden gemaakt en verspreid door erkende specialisten in het onderwerp van de richtlijn, die recht doen aan de gangbare praktijk en die 'interactief' worden verspreid, relatief succesvol zijn. Uiteraard hebben ook vorm en inhoud van een richtlijn belangrijke invloed op de acceptatie en implementatie van de richtlijn. Ten behoeve van de implementatie van de richtlijn is het van belang een combinatie van strategieën en maatregelen vorm te geven en uit te voeren. Implementatie is niet pas aan de orde als de (concept)tekst gereed is, maar al in een veel eerder stadium dient er aandacht te zijn voor onder andere terugkoppeling naar de beroepsgroepen in de praktijk. De implementatieactiviteiten zijn in verschillende fasen op te delen.

### Fasen van implementatieactiviteiten

#### Gedurende de looptijd van het ontwikkelen van de richtlijn

- Individuele werkgroepleden hebben aan hun achterban teruggekoppeld wat de stand van zaken was betreffende de ontwikkeling van de richtlijn en opmerkingen vanuit hun achterban meegenomen naar werkgroepvergaderingen.

#### Tussen het gereedkomen van de conceptrichtlijn en de definitieve versie

- Voorafgaand aan de richtlijnbijeenkomst is op bijeenkomsten georganiseerd door verschillende IKC's en fora op diverse websites van (wetenschappelijke) verenigingen reactie gevraagd op de conceptteksten.
- 22 mei 2007 heeft er een richtlijnbijeenkomst plaatsgevonden waar ruim 100 betrokkenen bij pijn bij patiënten met kanker de richtlijn hebben bediscussieerd samen met de werkgroepleden.
- De opmerkingen uit de IKC-bijeenkomsten en diverse fora zijn, samen met de discussiepunten voortgekomen uit de richtlijnbijeenkomst van 22 mei 2007, in de stuurgroep en werkgroep besproken en gewogen. Verscheidene tekstonderdelen zijn op basis hiervan aangepast. Het resultaat hiervan is de definitieve, maar nog niet formeel geautoriseerde, richtlijn.



### Definitieve richtlijn

- De definitieve richtlijn werd ter autorisatie aangeboden aan de verschillende wetenschappelijke verenigingen die een lid hebben afgevaardigd in de werkgroep. Dit proces werd afgerond op 7 januari 2008, waarbij alle wetenschappelijke verenigingen de richtlijn hebben geautoriseerd.

### Definitieve en geautoriseerde richtlijn

- Er is sprake van digitale beschikbaarheid van de richtlijn via:
  - plaatsing op VIKC-website (www.oncoline.nl). Zorgverleners kunnen de richtlijnen printen en downloaden naar zakcomputers. De literatuur is altijd te raadplegen. De website wordt permanent geëvalueerd en de gebruiksvriendelijkheid wordt op advies van de gebruikers permanent verbeterd;
  - plaatsing op de CBO-website;
  - plaatsing op de NVA-website;
  - plaatsing (via Van Zuiden Communications B.V./VZC) op www.richtlijnonline.nl.
- Naar aanleiding van de plaatsing van een nieuwe (of herziene) richtlijn op OncoLine wordt op een door elk IKC zelf te bepalen wijze de richtlijn onder de aandacht gebracht van relevante personen en verenigingen binnen het eigen netwerk. Dit kan bijvoorbeeld op de volgende manieren:
  - verspreiding van de richtlijn onder de oncologiecommissies en de staven van de ziekenhuizen;
  - het bespreken van richtlijnen in IKC-tumorwerkgroepen. Het gebruik van richtlijnen wordt bevorderd door het bespreken ervan. Ervaringen worden gedeeld en evaluaties vinden plaats;
  - de IKC-consulenten adviseren over toepassing van de richtlijnen;
  - bij- en nascholing; training en coaching. De integrale kankercentra ontwikkelen en organiseren na- en bijscholing op basis van richtlijnen in de vorm van symposia, themabijeenkomsten en cursussen voor zorgverleners in de oncologie;
  - het omzetten van delen van de richtlijn in protocollen of werkafspraken.
- De richtlijn zal via de wetenschappelijke verenigingen worden verspreid onder hun leden en andere geïnteresseerden. De wetenschappelijke verenigingen zijn leidend hierin.
- Naast deze algemene implementatieactiviteiten raadt de werkgroep de individuele IKC's aan om de hen omringende organisaties een gestructureerd aanbod voor ondersteuning bij verdere implementatie te doen. Hiervoor kan gebruik worden gemaakt van een stappenplan:
  - doelgroep en setting analyse: knelpunten in de feitelijke zorg en welke belemmerende en bevorderende factoren spelen een rol in de verandering (vragenlijst, interview);
  - ontwikkeling en selectie van strategieën, zowel gericht op verspreiding als op behoud;
  - implementatieplan uitvoeren;
  - evaluatie.

- Willen organisaties of groepen geen ondersteuning, dan een hernieuwde versie van het reeds bestaande 'draaiboek invoeren van richtlijnen' (IKO 2001) aanbieden en het houden bij de meer grootschalige strategieën, zoals:
  - regionale conferentie over de richtlijn;
  - artikel IKC-nieuwsbrief, vaktijdschriften (onder meer NTvG);
  - presentatie TWG-en.
  - internationale publicaties;
  - bekendmaking bij internationale wetenschappelijke verenigingen.
- Zoals gebruikelijk, zal het KWF het voortouw nemen in de ontwikkeling van een patiëntenversie van de richtlijn.
- Ook het ontwikkelen en gebruikmaken van indicatoren kan een belangrijke rol spelen bij de implementatie van de richtlijn. Indicatoren zijn meetbare elementen van de zorgverlening die een aanwijzing geven over de mate van de kwaliteit van de geleverde zorg. Een indicator heeft een signaalfunctie: het is geen directe maat voor kwaliteit, maar wijst op een bepaald aspect van het functioneren en kan aanleiding zijn tot nader onderzoek. Het betreft hier de kern van de kwaliteitszorg: het daadwerkelijk meten van een aspect van de kwaliteit van zorg en op grond van die meting het eventueel invoeren van verbeteringen met als doel de kwaliteit van zorg gericht te verbeteren. Voor de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker' werden indicatoren op twee niveaus ontwikkeld:
  - interne indicatoren: deze hebben als doel het inzichtelijk maken van het zorgproces. De indicatoren kunnen worden gebruikt voor bijsturing en ondersteuning van de dagelijkse praktijk. Op grond van meting van de indicatoren kunnen gerichte verbeteracties in gang worden gezet. Een subgroep van de voormalige richtlijnwerkgroep, onder leiding van de voorzitter van de richtlijn, ontwikkelde deze indicatoren die specifiek zijn bestemd voor het toepassen in ziekenhuizen. Deze indicatoren werden eveneens voorgelegd aan de wetenschappelijke verenigingen en geautoriseerd in juli 2008. Deze zullen in de komende maanden worden verspreid en geïmplementeerd.
  - externe indicatoren: dit zijn indicatoren die worden gebruikt voor het afleggen van verantwoording over het al dan niet gebruiken van de richtlijn.

### Literatuur

- Grol RTPM, Wensing MJP (red). Implementatie: effectieve verbetering van de patiëntenzorg. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2006.

# Bijlagen

## Bijlage 1    Uitgangsvragen

- Epidemiologie/etiologie
  - Wat is de incidentie en prevalentie van pijn bij patiënten met kanker?
  - Wat is de verwachting voor de komende vijf tot tien jaar?
- Signalering en diagnostiek
  - Wanneer en door wie moet pijn bij patiënten met kanker worden geëvalueerd?
  - Hoe wordt pijn bij patiënten met kanker gemeten?
- Behandeling van pijn bij patiënten met kanker
  - Wat is de rol van chemotherapie en hormonale therapie?
  - Wat is de rol van radiotherapie?
  - Wat is de rol van radionucliden?
  - Wat is de rol van chirurgie?
  - Wat is de rol van bisfosfonaten?
  - Wat is de rol van niet-opioïden?
  - Wat is de rol van opioïden?
  - Wat is de rol van adjuvante analgetica?
- Waaraan dient het behandelingsplan minimaal te voldoen?
- Niet-farmacologische behandeling van pijn bij patiënten met kanker
  - Wat is de rol van revalidatie, inclusief fysiotherapie en relaxatietherapie?
  - Wat is de rol van psychologische begeleiding?
- Invasieve behandeling van pijn bij patiënten met kanker
  - Wat is de rol van neuroablatieve en neurodestructieve behandelingen?
  - Wat is de rol van intrathecale en epidurale technieken?
- Welke patiëntengroepen (ouderen, patiënten met nierinsufficiëntie, patiënten in de terminale fase) met pijn bij kanker vereisen speciale aandacht?
- Organisatie van zorg
  - Welke hulpverleners binnen de eerste en tweede lijn zijn betrokken bij de behandeling van de patiënt met pijn bij kanker?
  - Wat is de taakverdeling tussen deze hulpverleners onderling en tussen de hulpverleners en de patiënt?
  - Wat is de gewenste samenstelling van en minimale expertise voor een multidisciplinair team voor patiënten met pijn bij kanker?
  - Hoe kan een optimale communicatie tot stand komen tussen alle bij de patiënt betrokken zorgverleners en tussen zorgverleners en patiënt en/of zijn omgeving?
- Wat is de rol van de patiënt en zijn omgeving in het zorgproces?
- Hoe stellen hulpverleners de patiënt in staat de pijn zo zelfstandig mogelijk te managen?
- Hoe is de voorlichting en educatie (pijninstructie, omgaan met pijn) van de patiënt georganiseerd?

## Bijlage 2. Bewijsklassetabel chemotherapie

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Osoba 1999 Stockler 1998	A2	Gerandomiseerd	161 pat.	Gemetastaseerd prostaatcarcinoom	Mitoxantron + hormonale therapie (prednison)	Hormonale therapie (prednison)	Significante verbetering van pijnscore bij chemotherapie, niet bij prednison	'Quality of life' (QoL) primair eindpunt
Anderson 2000	A2	Gerandomiseerd	300 pat.	Niet-kleincellig broncuscarcinoom	Gemcitabine + 'best supportive care' (BSC)	BSC	Significant vaker verbetering van pijnscore bij chemotherapie	QoL primair eindpunt
Dancey 2004	A2	Gerandomiseerd	204 pat.	Niet-kleincellig bronchuscarcinoom	Tweedijs chemotherapie (docetaxel) + BSC	BSC	Significante daling van pijnscore bij chemotherapie; verslechtering van pijnscore bij BSC	QoL secundair eindpunt
Climeilus 1996	A2	Gerandomiseerd	90 pat.	Inoperabel pancreas- of galwegcarcinoom	Chemotherapie (5-FU, leucovorine, etoposide) + BSC	BSC	Significant lagere pijnscores na 2 en 4 mnd in chemo-therapiegroep	Overleving en QoL primaire eindpunten
Abbratt 2004	B	Gerandomiseerd	414 pat.	Gemetastaseerd prostaatcarcinoom	Vinorelbine + hormonale therapie	Hormonale therapie (hydrocortison)	Significant meer 'clinical benefit response' bij chemotherapie	QoL secundair eindpunt Onduidelijke formulering t.a.v. verschillen in pijnscores
Glimelius 1997	B	Gerandomiseerd	61 pat.	Inoperabel maagcarcinoom	Chemotherapie + BSC	BSC	Significante afname van pijnscore bij chemotherapie, niet bij BSC	Overleving en QoL primaire eindpunten Verschil in uitgangsscore voor pijn tussen beide groepen
Burris 1997	C	Gerandomiseerd	126 pat.	Inoperabel of gemetastaseerd pancreascarcinoom	Gemcitabine	5-FU	Meer afname van pijnscore en analgetica-gebruik in gemcitabinegroep	Clinical Benefit Ratio primair eindpunt

### Bewijsklassetabel chemotherapie (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Reni 2005/2006	C	Gerandomiseerd	99 pat.	Inoperabel of gemetastaseerd pancreascarcinoom	Cisplatine, 5-FU, epirubicine, gemcitabine	Gemcitabine	Verbetering van pijnklachten bij 64 resp. 41%	QoL secundair eindpunt
Coates 1987	C	Gerandomiseerd	305 pat.	Gemetastaseerd mamma-carcinoom	Intermitterende chemotherapie	Continue chemotherapie	Significante afname van pijnscores na 3 kuren in totale groep	QoL primair eindpunt
Fraser 1993	C	Gerandomiseerd	40 pat.	Gemetastaseerd mamma-carcinoom	Wekelijks epirubicine	Cyclofosfamide, methotrexaat, 5-FU (CMF)	Lagere pijnscore na 2 mnd bij CMF	QoL secundair eindpunt
Geels 2000	C	Gerandomiseerd	300 pat.	Gemetastaseerd mamma-carcinoom	Doxorubicine + vinorelbine	Doxorubicine	Verbetering van pijnscores bij 63%	Analyse relatie tumorrespons en afname symptomen
Vansteenkiste 2003	C	Gerandomiseerd	169 pat.	Stadium III of IV niet-kleincellig bronchuscarcinoom	Gemcitabine	Cisplatine + vindesine	Verbetering van pijnscores bij 44% en 37% van pat.	QoL secundair eindpunt
MRC Lung Cancer Working Party 1993	C	Gerandomiseerd	458 pat.	Niet-kleincellig bronchuscarcinoom	3 kuren etoposide, cyclofosfamide, methotrexaat, vincristine 6 kuren etoposide en ifosfamide	6 kuren etoposide, cyclofosfamide, methotrexaat, vincristine	Verbetering van thoracale pijn bij 86%, 87% en 82% van pat.	QoL secundair eindpunt Gradering van thoracale pijn door arts
Assersohn 2004	C	Fase-II-onderzoek	40 pat.	Inoperabel adeno- of plaveiselcarcinoom van oesofagus of maag	Irinotecan, 5-FU en leucovorine	Irinotecan, 5-FU en leucovorine	Afname van pijnklachten bij 55%	QoL secundair eindpunt
Tannock 2004	C	Gerandomiseerd	1.006 pat	Gemetastaseerd prostaatcarcinoom	Docetaxel + prednison	Mitoxantron + prednison	Reductie in pijnscore bij 35% en 22%	QoL secundair eindpunt

Bewijsklassetabel chemotherapie (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Berry 2006	C	Gerandomiseerd	674 pat.	Gemetastaseerd prostaatcarcinoom	Docetaxel + estramustine	Mitoxantron + prednison	Pijnrespons bij 21% resp. 24%	QoL secundair eindpunt
Breul 1997	C	Gerandomiseerd	49 pat.	Gemetastaseerd prostaatcarcinoom	5-FU + leucovorine	5-FU	70% pijnrespons in beide groepen	QoL secundair eindpunt
Nilsson 2005	C	Gerandomiseerd	35 pat.	Gemetastaseerd prostaatcarcinoom	Strontium-89	5-FU, epirubicine, mitomycine	Significante verbetering van pijnscores na 3, 6, en 9 weken na chemotherapie	QoL primair eindpunt

Bijlage 3. Bewijsklassetabel hormonale therapie

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Boccardo 1990	C	Gerandomiseerd	373 pat.	Gemetastaseerd prostaatcarcinoom	Zoladex + flutamide	Zoladex	Snellere verbetering van pijn bij combinatie	
Da Silva 1996	C	Gerandomiseerd	49 pat.	Gemetastaseerd prostaatcarcinoom	Zoladex + flutamide	Zoladex	Significante verbetering van pijnscores in beide groepen	
Rizzo 1990	C	Fase-II-onderzoek	47 pat.	Gemetastaseerd prostaatcarcinoom		Leuproreline	Verbetering van botpijn bij 63%	

## Bijlage 4. Bewijsklassetabel radiotherapie: botmetastasen

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Wai Cochrane 2003	A1	Syst. review	11 RT N = 3.435	SF vs MF voor pijn	RT verschillende doses SF vs MF	SF vs MF	Overall respons 60% vs 59%, CR 34% vs 32%	Retreatment 21,5% vs 7,4%, na SF meer pathologische fracturen, SCC =
McQuay Cochrane 1999	A1	Syst. review RCT's	12 RT 8 nucliden N = 1.580	Pijn	1. RT verschil- lende doses 25% 2. Nucliden (bij gegeneraliseerde pijn) 41% SF of MF = 2. respons = aan RT	1. CR 1 mnd in 50% 2. Nucliden (bij gegeneraliseerde pijn) 41% SF of MF = 2. respons = aan RT	1. NNT 4,2	
Falkner Acta Oncol 2003	A1	Syst. review	N = 8.051 16 RCT, 20 pros. 5 retro, 22 anders	Pijn	RT verschillende doses	RT verschillende doses	Respons > 80%, bij 50% van de patiënten > 6 mnd	
Sze Clin.Oncol 2003	A1	Syst. review	N = 3.621	Pijn	RT verschillende doses SF vs MF	SF vs MF	ITT -> Overall respons 60% SF, 50% MF (p = 0,04) CR 34% SF, 32% MF	Alleen evalueer- bare pat. -> geen verschil!
Wu IJROBP 2003	A1	Syst. review 'Pooled analysis'	N = 3.260	Pijn	RT verschillende doses SF vs SF, MF	SF vs SF, MF	Overall respons 62% vs. 59%, CR	
Ratanathara- thorn IJROBP 1999	A1	Review Syst. analyse	12 RCT's N = 2.641	Pijn	RT verschillende doses	RT verschillende doses	NPR beter na hogere doses	Onvolledige follow-up, responsdefinities niet gelijk
Ben-Jozef IJROBP 1999	A1	Gepoolde data, responsanalyse	N = 1.007	Pijn	BED < 14,4 Gy	BED 19,5-51,4 Gy	Late CR OR 2,29-3,32	Duidelijke dosis- respon

### Bewijsklassetabel radiotherapie: botmetastasen (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Hartsell 2005 JNCI	A2	RCT	N = 898	Pijn	8 Gy SF	30 Gy / 10 fr.	Overall respons 66% CR 15% vs 16%, 18% vs 9% (p < 0,001)	Geen verschil Retreatment
Porter IJROBP 1993	A2	RCT	N =	Pijn	RT	RT + 89 Sr	Sign. afname in pijnmedicatie 3 mnd. Echter = pijnreductie	
Smeland	A2	RCT	N =	Pijn	RT	RT + 89 Sr	=	
Oosterhof	A2	RCT	N =	Pijn	RT	89 Sr	=	
Quilty	A2	RCT	N =	Pijn	RT	89 Sr	=	

=: een gelijk effect van de behandeling

Bijlage 5. Bewijsklassetabel radiotherapie: levermetastasen

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Bydder Australas Radiol 2003	C	Prospectief	N = 28	'Symptomatic mets'	'Partial' of 'whole liver' 2 dg	RT 10 Gy/	PR of CR in 54% overall, 53-66% na 2 weken	Pre-RT, 2, 6, 10 weken
Mohiuddin M JCO 1996	B	Retrospectief	N = 54	Symptomatic mets	C-RT 1. N = 31 whole liver 2. N = 12 whole liver totaal 33-60 Gy	8-31 Gy 20-30 + boost	1. Pijnrespons 71% 2. Pijnrespons 100%	OS 4 vs 14 maanden (p = 0,01)

Bijlage 6. Bewijsklassetabel radiotherapie: oesofagus

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Wong Curr Probl Cancer 2000	A1	43 onderzoeken	Inoperabel	1. +/- EBRT 2. +/- brachy 3. RT 4. RT	1. Stent 2. Laser 3. +/- C	RT verbetering symptomen en PFD Combi lijkt iets beter Toxisch, uitkomsten niet eenduidig Verbetering dysfagiescore	Vooraf dysfagie, pijn niet apart benoemd	
Homs Eur J Cancer 2004	A2	RCT	N = 209	Inoperabel oesofaguscarcinoom	Stent	Brachytherapie	=	'Chest/abdominal pain' Dysfagie sneller na stent, effect langer na brachy

=: een gelijk effect van de behandeling

## Bijlage 7. Bewijsklassetabel radiotherapie: rectum

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Wong Can J Oncol 1996	C	Syst. review C, alleen retrospectief	?	Irresectabel recidief	RT, lage versus hoge dosis (cesuur 45-50 Gy)		70-90%, = 94% CR 'pelvic symptoms'	Pijn, bloeding, 'mucous discharge'
Crane IJROBP 2001	C	Retrospectief	N = 80	Synchrone meta's	C-RT +/- S		94% CR 'pelvic symptoms'	Pijn, bloe- ding, 'mucous discharge'
Kolotas RadOnc 2003	C	Prospectief	N = 38	Recidief van car- cinoom	Brachy HDR 'interstitial'		89,5% pijnver- lichting	
Lingareddy IJROBP 1997	C	Retrospectief	N = 52	Recidief van car- cinoom	Re-irradiatie: initieel 50,4 Gy, hierna 30, Gy 90% i.c.m. 5-FU		Pijnverlichting bij 65%	Merendeel respons tot aan overlijden
Mannaerts NTVG 2001	C	Retrospectief	N = 96	Recidief van car- cinoom 'Locally advan- ced' carcinoom	Pre-op RT, S + IORT		Lokale controle 64-74 %	Pijn niet apart genoemd

=: een geïjk effect van de behandeling

## Bijlage 8. Bewijsklassetabel radiotherapie: hoofd-hals

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Hodson Can J Oncol 1996	C	Syst. review N =		Rt verschillende schema's			Geen uitspraak over beste schema	
Allal Head and Neck 2003	C	Retrospectief N = 60	Orofaryngeale kanker		RT 70 Gy of S		In T3-4 RT trend voordeel QOL, sign. pijnsymp- tomen	
Corry J Radiother Oncol 2005	C	Prospectief N = 30	St-IV inoperabel palliatie		RT 'shortcourse' 14 Gy 4 fr.		Verlichting pijn- symptomen 56% Verbetering QoL 67%	
Mohanti Radiother Oncol 2004	C	Retrospectief N = 595	St-IV inoperabel palliatie		RT shortcourse 20 Gy / 5 fr.		Verlichting > 50% pijnsymptomen bij 57%	
Erkal Rad Onc 2001	C	Retrospectief N = 40	Palliatief		30 Gy / 10 fr. o Gy/2 fr.		77% verminder- ing klachten	

Corry J, Peters LJ, Costa ID, et al. The QUAD SHOT – a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2005;77:337-42.  
Mohanti BK, Umapiathy H, Bahadur S, et al. Short course palliative radiotherapy of 20 Gy in 5 fractions for advanced and incurable head and neck cancer: AIIMS study. *Radiother Oncol* 2004;71:275-80.



## Bijlage 9. Bewijsklassetabel radiotherapie: long NSCLC

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Macbeth Cochrane 2001	A1	Syst. review	N = 10 RCT's	Palliatief stadium, geen genezing mogelijk	Geen pooling mogelijk		Geen grote verschillen in RT-schema's	Voorkeur 1-2 fr. Alleen bij goede performance ev. > bijv. 10 fr.
Toy Am J Clin Oncol 2003	A1	Syst. review	N = 12 RCT's	Palliatief stadium, geen genezing mogelijk	Narratieve synthese		Geen grote verschillen in RT-schema's	Voorkeur 1-2 fr. Alleen bij goede performance ev. > bijv. 10 fr.
Frodin Acta Oncol 1996	A1	Syst. review	N = 28.172	NSCLC, SCLC Alle stadia	Korte schema's	Langere schema's	'Few fractions' genoeg	Pijn + ander symptomen
Bezjak 2002	A2	RCT	N = 230	Inoperabel / curatieve RT onmogelijk	10 Gy / 1 fr.	20 Gy / 5 fr.	Sign. voordeel voor 20 Gy (p = 0.0008)	Pijn Lung Cancer Symptom Scale
Erridge 2005	A2	RCT	N = 149	Inoperabel / curatieve RT onmogelijk WHO 0-3	10 Gy / 1 fr.	30 Gy / 10 fr.	Sign. voordeel 30 Gy	Pijn TSS
Falk 2002	A2	RCT	N = 230	'Locally advanced'	10 Gy / 1 fr.	17 Gy / 2 fr.	=	'Chest pain' + andere symptomen
Kramer 2005	A2	RCT	N = 297	'Locally advanced'	16 Gy / 2 fr.	30 Gy / 10 fr.	Palliatie 30 Gy 'more prolonged'	Chest pain + andere symptomen
MRC Working Party 1992	A2	RCT	N = 235	Inoperabel / curatieve RT onmogelijk Slechte performance	10 Gy / 1 fr.	17 Gy / 2 fr.	=	Chest pain + andere symptomen

### Bewijsklassetabel radiotherapie: long NSCLC (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
MRC Working Party 1991	A2	RCT	N = 369	Inoperabel / curatieve RT onmogelijk Slechte performance	18,5 Gy / 2 fr.	30 Gy / 10 fr. 27 Gy / 6 fr.	=	Chest pain + andere symptomen
Macbeth 1996	A2	RCT	N = 509	'Locally advanced'	17 Gy / 2 fr.	39 Gy / 13 fr.	Voordeel 17 Gy -> snellere palliatie	RSCCL Chest pain + andere symptomen
Rees 1997	A2	RCT	N = 216	'Locally advanced'	17 Gy / 2 fr.	22,5 Gy / 5 fr.	Trend 17 Gy betere palliatie	Chest pain + andere symptomen

=: een gelijk effect van de behandeling

## Bijlage 10. Bewijsklassetabel radiotherapie versus nucliden

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Porter IJROBP 1993	A2	Dubbelblind gerandomiseerd	Prostaatcarcinoom horm. uitbehandeld N = 120		RT + Strontium 89	Alleen RT	OS = , pijn 'index site' = Sign. voordeel analgetica na 3 mnd. + nieuwe actieve sites	
Smeland IJROBP 2003	A2	Dubbelblind gerandomiseerd	N = 95		RT + Strontium 89	Alleen RT	= , verlichting bij 50%, 32% verbetering globale 'quality of life', zonder impact van (89) Sr.	
Oosterhof EORTC Eur Urol 2003	A2	Gerandomiseerd	N = 203		Str 89	RT	Respons bij 34,7% S, 33,3% RT, biochemische respons 10% R, 13% S	Betere OS na RT
Quilty Rad Onc 1994		Gerandomiseerd	N = 284		Str 89	RT	Verbetering 3 mnd bij 63,6% na 'hemibody'-radiotherapie vergeleken met 66,1% na strontium-89, en bij 61% na lokale radiotherapie vergeleken met 65,9% in de vergelijkbare strontium-89-groep	Minder nieuwe sites na sr 89 (p < 0,05) Gemiddeld 30-40% minder bloedplaatjes en leukocyten

=: een gelijk effect van de behandeling

## Bijlage 11. Bewijsklassetabel radiotherapie: pancreas

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Li IJROBP 2003	A2	RCT	N = 34	'Locally advanced'	Gemcitabine + RT 50-60 Gy 6 wk, daarna Gem	Bolus 5-FU + RT 50-60 Gy 6 wk, daarna Gem	39% Gem vs 6% 5-FU (p = 0,04)	Pijncontrole
Fietkau Eur J Surg Oncol 1991	C	Review			C-RT verbetert lokale controle			Geen opmerkingen over pijn
Nguyen Rad Oncol 1997	C	Fase 1-2	N = 23	Niet-resectabel	60 Gy + cisplatine in oplopende doses		Gematigd effect op pijn	
Ashamalla IJROBP 2003	C	Fase 1-2	N = 20	'Locally advanced', niet-resectabel	Hyperfractionated RT 63,8 Gy + paclitaxel dg 1, 8, 15, 22, 29, 36		TD 70 mg/m <sup>2</sup> /wk CR pijn in 10/14	Epigastrische pijn
Fisher IJROBP 1999	C	Retrospect.	N = 25	Niet-resectabel, 'localized'	5-FU + RT		24% atname gebruik van analgetica	
Morganti J PalliatCare 2003	C	Prospect.	N = 12	Niet-resectabel	30 Gy / 10 fr.		63% reductie pijn, analgetica-gebruik	

Bijlage 12. Bewijsklassetabel radionucliden i.c.m. chemotherapie

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Scutio J Nucl Med 2002	A2	RCT	N = 70	Prostaat	89SR + Cispl 50 mg/m <sup>2</sup>	89Sr	Overall verlichting 91% vs 63% (p < 0,01), 120 dg vs 60 dg	Tox. viel mee
Scutio Nucl Med Commun 1996	B	Prospect.	N = 30	?	89SR+ Carbo 100 mg/m <sup>2</sup> , dg 7 en 21	89Sr	74% respons, combi beter	
Tu Lancet 2001	A2	Fase-II, gerandomiseerd	N = 103, n = 72 stabiel	Prostaat	Inductiechemo + 6 weken Sr-89 + doxo	Inductiechemo + 6 weken doxo		Verbeterde OS
Nilsson J Pain Symptom Manage 2005	A2	Fase-II, gerandomiseerd	N = 35	Prostaat	Sr-89-chloride	FEM (5-FU, epi- rubicine, MitoC	Na 3 weken beide pijn omlaag	Meer ernstige bijwerkingen REM

Bijlage 13. Bewijsklassetabel radionucliden versus placebo, of 'dosefinding'

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Roque Cochrane 2003	A1	Syst. review						
Baumann Rad Onc 2005	A1	Syst. review	6 RCT's 2 fase-II gerandomiseerd 1 cross-over gerandom.	Metastatische botpijn, geen resp. analge- sita	1. str89 + Cispl RT + Strontium 89	1. Str98 + placebo	1. Combi beter	
Finlay Lancet Oncol 2005	A1	Syst. review	Sr89, Sm 153 Re-186, Re-188					
Robinson JAMA 1995	A1	Syst. review	Prostaat, borst Sr89				80% enige pijn- verlichting, duur 3-6-mnd	Milde tox.
Han J Nucl Med 2002	A2	Placebogecont. RCT	N = 79 evalueer- baar	Hormoonresist. prostaat	186-Re-etidro- nate	Placebo	Gemiddeld 27% respons vs 13% Meer 'pall' RT na placebo	
Lewington Eur J Cancer 1991	A2	Dubbelblind, cross-over RCT	N = 32	Prostaat	Str-89	Placebo	Respons > (p < 0,01)	
Maxon J Nucl Med 1991	A2	Dubbelblind, cross-over RCT	N = ?	Voortgeschre- den kanker	Rh-186-HEDP	Placebo	Respons > (p < 0,05)	
Sartor Urology 2004	A2	Placebogecont. RCT	N = 152	Hormoonresist. prostaat	Sm-153-EDTMP	Placebo	Sm > placebo	Geen getallen
Scutio Breast Cancer Res Treat 2001	A2	RCT	N = 50	Borstkanker	89 Sr	186Re-HEDP	Overall respons 84% vs 92%, duur = , vroeger begin na Re	
Pifanelli J Nucl Med 2001	B	Observationeel	N = 510	Prostaat	1. 89Sr 2. 186 Rh			

Bewijsklassetabel radionucliden versus placebo, of 'dosefinding' (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Serafini JCO 1998	A2	Dubbelblind RCT	N = 118	Gevarieerd	Sm-153-EDTMP	Placebo	62-72% respons eerste 4 weken, tot 16 weken 43% respons persistent	Milde tox.
Ahonen J Nucl Biol Med 1994	C	Prospectief	N = 35		153-Sm-EDTMP	Geen	Pijnverlichting na 1 week Duur 2-17 wkn 80% verlichting, 54% substantieel of CR	
Palmedo JCO 2003	C	Fase-II	N = 64	Hormoonresist. prostaat	Rh-188-HEDP: 1x	Rh-188-HEDP: 2x	2x beter:	
Tian Eur J Nucl Med 1999	C	Fase-II	N = 105	Gevarieerde 'primaries'	153Sm-EDTMP 37 MBq	153Sm-EDTMP 18 MBq	Overall respons 84% =	1/3 myelotox.
Resche Eur J Cancer 1997	C	Fase-II	N = 114	Botmetastasen -> onder meer borst	153-Sm-EDTMP; 0,5 mCi/kg	153-Sm-EDTMP 1,0 mCi/kg	55% vs 70% respons na 4 weken	
Piffanelli J Nucl Med 2001	C	Retrospectief	N = 510	Prostaat	89SR	186Re-HEDP	Respons 26% uitstekend, 33% goed, 21% mild	Milde tot matige tox, merendeels hematologisch

=: een gelijk effect van de behandeling

Bijlage 14. Bewijsklassetabel chirurgie: extremiteiten

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Algan Clin Orthop Res 1996	C	Retrospectief	N = 29, heuplaesies	Actuele of 'impending' laesies	Interne fixatie		100% pijnverlichting	
Ampil South Med J 2001	C	Retrospectief	N = 12, lange botten				Sign. pijnverlichting	
Assal J Orthop Trauma 2000	C	Retrospectief	N = 10, 12 laesies prox. femur				Postop. pijnverlichting	
Ahtwal JBJS Br 2005	C	Retrospectief	N = 20, humerus, elleboog				Goede pijnverlichting	
Bickels Clin Orthop Rel Res 2005	C	Retrospectief	N = 59, humerus				Pijnverlichting en functioneel resultaat	
Dijkstra Eur J Surg 1994	C	Retrospectief	N = 229, extr.	Actueel, impending			Pijnverlichting 90%, 76% in staat te lopen	
Ward Clin Orthop Relat Res 2003	C	Retrospectief	N = 97 'impending' femoraal N = 85 'com-plete'				Voldoende pijnverlichting	
Talbot Clin Orthop Rel Res 2005	C	Prospectief	N = 67, 50% pathologische fractuur				Verbetering	MSTS TESS SF36

## Bijlage 15. Bewijsklassetabel chirurgie: wervels

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Patchell Lancet 2005	A2	RCT Prospectief gerandomiseerd	N = 151, klinisch/radiologisch SCC	S+ RT 30 Gy	RT 30 Gy	Mediaan orale morfine 0.4 mg (0-60) tov 4,8 (0-200) p = 0.002	Sec. eindpunten gebruik analgetica
Barr Spine 2000	C	Retrospectief	N = 47	Vertebroplastiek		63% 'marked-to' volledige pijnverlichting, 32% gematigd	
Atanasiu Spine 1993	C	Retrospectief	N = 20, 'cervical spine'	Posterior benadering C1-2, C3 > anterior		19/20 pijnverlichting	
Bilsky Spine 2000	C	Retrospectief	N = 25	Posterolaterale transpediculaire benadering		Alle onmiddellijk stabiliteit, 23/25 pijnverlichting	
Colak Neurosurg Rev 2004	C	Retrospectief	n = 8, C2	2-fasenoperatie anterior & posterior stabilisatie		Alle nekpijn verdwenen	
Fourney J Neurosurg 2003	C	Retrospectief	N = 19, C1-2			Pijnrespons na 1 en 3 mnd met VAS	
Fourney J Neurosurg 2001	C	Retrospectief	N = 95, spine			1 mnd postop -> 87%	
Gerszten J Neurosurg Spine 2005	C	Prospectief	N = 26, spine	Kyfoplastiek + radiochirurgie		92% pijn verminderd	
Gokasian J Neurosurg 1998	C	Retrospectief	N = 72, spine	Transthoracale vertebrectomie		60/65 pijn verminderd	
Holman J Neurosurg Spine 2005	C	Retrospectief	N = 139, lumbaal	Combinaties		1 mnd 94% volledig/gedeeltelijk	

### Bewijsklassetabel chirurgie: wervels (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Jackson J Neurosurg Spine 2001	C	Retrospectief	N = 79, RCC -> 107 operaties	Diverse combi's		VAS 89% pijn verminderd	
Schoegg Spinal Cord 2002	C	Retrospectief	N = 84	Decompressieve laminectomie		Sign. vermindering van gebruik analgetica	
Wang J Neurosurg Spine 2004	C	Retrospectief	N = 140	Posterolaterale transpediculaire benadering		96% pijn verminderd	

## Bijlage 16. Bewijsklassetabel NSAID versus placebo bij pijn bij patiënten met kanker

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Carlson 1990	B	Gerandomiseerd Dubbelblind Parallel	50 pat.	Matige tot ernstige pijn bij kanker	Ketorolac 10 mg p.o. Paracetamol + codeïne p.o.	Placebo	Ketorolac beter dan placebo	Enkele dosis Cochrane +
Martino 1976	B	Gerandomiseerd	24 pat.	(Zeer) ernstige pijn bij kanker	Indoprofen 100-200 mg Aspirine 600-1000 mg	Placebo	Indoprofen beter dan placebo	Enkele dosis
Moertel 1971	B	Gerandomiseerd Dubbelblind Crossover	34 pat. met colon- (n = 21) en pancreascarcinoom (n = 13)	Pijn bij kanker	Aspirine 650 mg p.o. Codeïne 60 mg	Placebo	Aspirine beter dan placebo	Duur onderzoek onduidelijk Cochrane +
Moertel 1974	B	Dubbelblind 'Latin-square'-methode	100 pat.	Milde tot matige pijn bij kanker	Aspirine 650 mg p.o. Diverse combinaties	Placebo	Aspirine beter dan placebo	Enkele dosis Cochrane +
Stambaugh 1988	B	Gerandomiseerd Dubbelblind Parallel	160 pat. met prim. of metastatische kanker; opgenomen in ziekenhuis	Opgenomen patiënten met pijn bij kanker	Ketoprofen 100 en 300 mg p.o. Aspirine 650 mg + codeïne 60 mg	Placebo	Ketoprofen (beide doseringen) beter dan placebo Geen verschil in bijwerking	Enkele dosis Cochrane +
Staquet 1989	B	Gerandomiseerd Dubbelblind Parallel	126 pat.	Matige tot ernstige pijn bij kanker	Ketorolac 10, 30 of 90 mg i.m.	Placebo	Ketorolac (alle doseringen) beter	Enkele dosis Cochrane +
Ventafriidda 1975	B	Gerandomiseerd Dubbelblind Parallel	24 pat.	Pijn bij kanker	Indoprofen 100 of 200 mg p.o. Aspirine 600 of 1.000 mg p.o.	Placebo	Significante afname van pijn door indoprofen en aspirine	Enkele dosis Cochrane +

### Bewijsklassetabel NSAID versus placebo bij pijn bij patiënten met kanker (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Puglisi 1989	B	Gerandomiseerd Dubbelblind	45 pat.	Pijn bij kanker	Pirprofen 600 mg supp. Pentazocine 66 mg supp.	Placebo	Pirprofen beter dan placebo	Enkele dosis Cochrane – (non-marketed)
Stambaugh 1981	B	Dubbelblind Crossover	40 pat.	Chronische pijn door voortgeschreden kanker	Zomepirac 100 mg Oxycodon + APC	Placebo		Enkele dosis Cochrane – (‘non-marketed’)
Fuccella 1975	B	Dubbelblind	36 pat.	Prim. en metast. kanker en neuropathische pijn	Indoprofen 100 en 200 mg	Placebo	Indoprofen beter	Enkele dosis Cochrane – (‘non-marketed’)
Pellegrini 1983	B	'Latin square'-design (?)	12 vrouwen met kanker	Matige tot ernstige tumorpijn, vooral vanwege betrokkenheid bot	Indoprofen 400 mg i.v. Morfine 10 mg i.m.	Placebo	Indoprofen beter	Enkele dosis Cochrane – (non-marketed)
Bergmann 1994	?	Dubbelblind Crossover	49 pat.	Bij pijn kanker	Naproxen	Placebo	Naproxen beter	Enkele dosis Primaire vraag: invloed infoormed consent?
Bosek 1996		Gerandomiseerd Dubbelblind	40 pat.	Pijn na mastectomie	Ketorolac 30 mg i.v.	Placebo	Ketorolac beter	Enkele dosis
Jones 2000		Gerandomiseerd Dubbelblind	30 pat.	Pijn na 'major gynecologic surgery'	Tenoxicam 20 mg i.v.	Placebo	Tenoxicam beter	Enkele dosis

### Bijlage 17. Bewijsklassetabel NSAID versus NSAID

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Zie McNio], tabel I. Onderzoek Rodriguez 2003		Gerandomiseerd Dubbelblind	115 pat.	Botpijn bij kanker	Dextetoprofen 4x 25 mg p.o.	Ketorolac 4 x 10 mg p.o.	Geen (duidelijk) verschil in (bij)werking	
Toscani 1994			68 pat.	Pijn bij voorige- schreden kanker	Nimesulide 2x 200 mg p.o.	Naproxen 2 x 500 mg p.o.	Geen verschil in (bij)werking	
Martino 1978		Dubbelblind Crossover	18 pat.	Pijn bij kanker	Indoprofen 200 mg p.o.	Naproxen 250 mg p.o.	Geen verschil	Enkele dosis

### Bijlage 18. Bewijsklassetabel paracetamol

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Stambaugh 1982	B	Dubbelblind Crossover	20 pat. met gemetastaseerd carcinoom	Matige tot ern- stige pijn	Butorfanol Paracetamol Combinatie	Placebo	Paracetamol en butorfanol niet significant beter dan placebo Combinatie significant beter dan placebo	Enkele dosis
Ventafriidda 1990	(C)	Dubbelblind Crossover	15 pat.	Niet genoemd	Paracetamol	Diverse andere NSAID's	27% afname pijnscore na paracetamol 4/15 pat. vinden paracetamol beter	1 week behande- ling Resultaten moei- lijk te interpre- teren
Stoelker 2004	A2	Dubbelblind Crossover 'Random'- volgorde	30 evalueerbare ambulante pat.	Aanhoudende (niet-neuropa- thische) pijn ondanks stabiele dosis opioïden Geen paraceta- mol in afgelopen 24 uur	Paracetamol + opioïd (mor- fine, hydromor- fon) ± NSAID ± Steroid	Placebo + opioïd (mor- fine, hydromor- fon) ± NSAID ± Steroid	Betere nume- rieke pijnscores na 48 uur bij combinatie met paracetamol Geen verschillen in doorbraakme- dicatie Meer voorkeur voor paraceta- mol (n = 14) dan voor placebo (n = 8)	48 uur behan- deling, daarna crossover Hogere medi- ane dosering morfine (200 mg/dag) dan in onderzoek van Axelsson (70 mg/dag)
Axelsson 2003	A2	Dubbelblind Crossover Random-volg- orde	30 evalueerbare pat. met voort- geschreden kanker	Pijn goed onder controle, stabiele opioïddoses, kregen al parace- tarnol	Paracetamol + opioïd	Placebo + opioïd	Geen verschillen in pijn of QoL 9 pat. ervoeren minder pijn met paracetamol, 8 met placebo, 13 geen verschil	7 dagen behan- deling

## Bijlage 19. Bewijsklassetabel cannabis

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Noyes 1975a		Dubbelblind Crossover 'Random sequence'	10 pat. met voortgeschreden kanker	Matig ernstige pijn Geen hoge dose-ringen opioïden	THC 5, 10, 15 en 20 mg p.o. 6 uur observatie	Placebo	THC beter dan placebo 15/20 mg beter dan 5/10 mg Toenemende sufheid met hogere doses	Enkele dosis Dubbelblinde opzet onwaarschijnlijk gezien bijwerkingen Mogelijke relatie tussen sufheid en pijnreductie
Noyes 1975b		Dubbelblind Crossover Random sequence	36 pat. met voortgeschreden kanker	Matig ernstige pijn Geen hoge dose-ringen opioïden	THC 10 en 20 mg p.o. Codeïne 60 en 120 mg 7 uur observatie	Placebo	20 mg THC beter dan placebo Sufheid, duizeligheid, deper-sonalisatie bij THC, m.n. bij 20 mg 120 mg codeïne beter dan placebo 10 mg THC vergelijkbaar met 60 mg codeïne, 20 mg THC met 120 mg codeïne	Enkele dosis Dubbelblinde opzet onwaarschijnlijk gezien bijwerkingen
Jochimsen 1978		Dubbelblind Crossover Random sequence	35 pat.	Pijn in relatie tot maligniteit Geen hoge dose-ringen opioïden	BPP 2 en 4 mg p.o. Codeïne 60 en 120 mg p.o. 6 uur observatie	Placebo	BPP niet beter dan placebo 120 mg codeïne beter dan placebo Geen verschillen in sedatie tussen BPP en codeïne	Enkele dosis

### Bewijsklassetabel cannabis (vervolg.)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Staquet 1977 (2 onderzoeken, 1 publicatie)		Dubbelblind Crossover Random sequence	30 pat. met voortgeschreden kanker	Continu matige tot ernstige pijn, minstens 3 dgn Geen hoge dose-ringen opioïden	NIB 4 mg Codeïne 50 mg 6 uur observatie	Placebo	NIB en codeïne beter dan placebo Geen verschil tussen NIB en codeïne	Enkele dosis Sufheid: NIB: 40% van de patiënten. Codeïne 44% Secobarbital 33% Placebo 21% NIB niet geschikt voor toepassing gezien (andere) bijwerkingen
Staquet 1977 (2 onderzoeken, 1 publicatie)		Dubbelblind Crossover Random sequence	15 pat. met voortgeschreden kanker	Continu matige tot ernstige pijn, minstens 3 dgn Geen hoge dose-ringen opioïden	NIB 4 mg Secobarbital 50 mg 6 uur observatie	Placebo	NIB beter dan placebo Secobarbital niet beter dan placebo Geen verschil tussen NIB en secobarbital	



## Bijlage 20. Bewijsklassetabel NSAID versus opioïd bij pijn bij patiënten met kanker

Zie McNio1, tabel 2.

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Jameel 1995		Gerandomiseerd Dubbelblind Crossover	51 pat.	Matige tot ernstige pijn bij kanker	Ketorolac 4 x 10 mg im	Morfine 6 dd 10 mg i.m.	Geen verschil	Ketorolac vaker gestaakt vanwege pijn Morfine vaker gestaakt vanwege bijwerking
Luo 2003		Gerandomiseerd Dubbelblind Crossover	32 pat.	Matige tot ernstige pijn bij kanker	Lornoxicam	Tramadol	Niet-significante trend in voordeel van tramadol	
Wallenstein 1980		Crossover	159 pat.	Postoperatieve pijn	Zomepirac p.o.	Morfine i.m.		

## Bijlage 21. Bewijsklassetabel NSAID + opioïd versus opioïd

Zie McNio1, tabel 4.

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Legby 2005		Gerandomiseerd Dubbelblind Placebogetroleerd	50 vrouwen met borstkanker	Postoperatieve pijn na mastectomie en reconstructie	Diclofenac 50 mg 3 x rectaal + opioïden iv + paracetamol p.o.	Placebo + opioïden i.v. + paracetamol p.o.	Minder pijn en minder opioïden ged. 1 <sup>e</sup> 24 uur bij diclofenac	
Mercadante 2002		Gerandomiseerd	47 pat.	Pijn bij kanker	Ketorolac 3 x 20 mg p.o. + morfine	Morfine p.o.	Minder noodzaak tot dosisverhoging morfine bij combinatie bij ketorolac	Meer 'gastric discomfort', minder obstipatie bij ketorolac
Tuncer 2003		Gerandomiseerd Dubbelblind	50 pat.	Na 'major gynecological surgery'	Ketoprofen 100 mg i.v. + tramadol i.v.	Placebo + tramadol	Lagere dosis tramadol bij ketoprofen	
Stambaugh 1988		Gerandomiseerd Dubbelblind	30 pat.	Chronische pijn bij kanker	Ibuprofen + oxycodon + paracetamol	Placebo + oxycodon + paracetamol	Betere pijnbestrijding en lagere doses opioïden bij ibuprofen	Duur: 7 dagen

## Bijlage 22. Bewijsklassetabel coeliacusblokkade

Onderzoek	Type onderzoek	Mate van bewijs	Populatie	N	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
De Oliveira 2004	Prospectief gerandomiseerd	B	Diverse tumoren	69	8 weken	CPB vroeg (20) CPB laat (20)	Medicamentus (20)	NRS Oplaatgebruik	Na 8 weken: 0 vs 1 vs 9 Na 8 weken: 40% vs 40% vs 170%	Bepaald uit figuren
Eisenberg 1995	Meta-analyse	A1	Diverse tumoren	1.145 (71 in RCT)	1 dag -> 3 mnd	CPB	Nvt	Volledige/ gedeeltelijke/ geen pijnreductie	Na 2 weken: Volledig 58% Ten minste gedeeltelijk 89% Na 2-12 weken: Volledig 51% Ten minste gedeeltelijk 89% > 12 weken: Volledig 56% Ten minste gedeeltelijk 90%	
Kawamata 1996	Gerandomiseerd	B	Pancreascarcinoom	21	Tot dood	CPB + morfine	Morfine	VAS Morfineconsumptie	VAS ged. 4 weken significant lager in CPB, daarna gelijk	Oorsprong van patiënten onduidelijk
Lillemoe 1993	RCT Dubbelblind	A2	Pancreascarcinoom	137	Tot dood	CPB (65)	Sham (72)	NRS	Overall: Na 2 mnd: 2,2 vs 3,4 Na 4 mnd: 2,2 vs 3,8 Na 6 mnd: 2,3 vs 3,5 Bij pijn: Na 2 mnd: 3,6 vs 5,7 Na 4 mnd: 3,1 vs 7,3	Resultaten uit figuren, niet numeriek Plexusblokkade tijdens operatie

### Bewijsklassetabel coeliacusblokkade (vervolg)

Onderzoek	Type onderzoek	Mate van bewijs	Populatie	N	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
Okuyama 2002	Niet gerandomiseerd, niet geblindeerd	B	Pancreascarcinoom	21	Tot dood	CPB + analgetica	Analgetica	Medicatiegebruik	Gemiddeld opioïd-gebruik 29,8 vs 73,7 mg/dag van behandeling t/m dood Toename 28,1 vs 179 mg/dag	
Polati 1998	RCT Dubbelblind	A2	Pancreascarcinoom	24	Tot dood	Neurolytisch CPB	CPB met lok. anesth.	Mate van pijnvermindering	Na 24 uur: Compleet 9 vs 2 Gedeeltelijk 3 vs 10 Follow-up: Interventiegroep 1 pijnvrij, 9 pijnvrij met med., 2 gedeeltelijk pijnvrij Controle: 7 pijnvrij met med.; 5 deels pijnvrij Opioïden ¼ overleving 14 vs 36 mg/dg ½ overleving 30 vs 58 mg/dg ¾ overleving 47 vs 76 mg/dag dag voor dood 59 vs 92 mg/dag	

Bewijsklassetabel coeliacusblokkade (vervolg)

Onderzoek	Type onderzoek	Mate van bewijs	Populatie	N	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
Shulman 2000	Patiëntvoorkeur	B	Pancreascarcinoom met onvoldoende reactie op p.o. of parent. opioïden	24	Tot dood	CPB	Epiduraal butamben (lokaal anestheticum)	> 75% pijnvermindering	6/11 pat. in CPB-groep succesvol 11/13 pat in epidurale groep succesvol	
Stefaniak 2005	Patiëntvoorkeur	C	Pancreascarcinoom	59	2 en 8 wk	2 CPB-technieken	39 pat. met conservatieve behandeling als controle	VAS	'Effect size' 11 resp 7 voor 2 CPB technieken vs controle Na 8 wk: 45/41/128 mg/24 uur voor 2 CPB-groepen en controles	Effect size-metingen Onvolledige verslaglegging, 'downgrading' naar C
Wong 2004	RCT Dubbelblind	A2	Pancreascarcinoom	100	24 weken	CPB (50)	Medicameteus, sham-procedure (50)	NRS	Na 24 weken: 1,5 vs 2,5 Na 24 weken: 204 vs 181 mg	In medicamenteuze groep 40% 'rescue'-CPB Data o.b.v. LOCF

Bijlage 23. Bewijsklassetabel plexus-hypogastricusblokkade

Onderzoek	Type onderzoek	Mate van bewijs	Populatie	N	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
Cariati 2003	Casusseries	C	Bekkentumoren	10	8-160 dg	Hypogastricusblokkade alcohol	n.v.t.	vierpunts effectyschaal	Pijnvermindering: 4 compleet 3 mild 2 matig 1 geen	Hervatten opioïden bij 3 pat. na resp. 8, 17 en 25 dg
De Leon sasola 1993	Casusseries	C	Bekkenpijn met onvoldoende respons op opioïden	26	Max. 6 mnd	Hypogastricusblokkade fenol Tweede blok bij < 70% pijnreductie	n.v.t.	VAS	69% > 70% pijnreductie (18 pat.; 3 na 2 x blok) 31% 30-70% pijnreductie	'Failure' is < 70% pijnreductie
Erdine 2003	Casusseries	C	Bekkentumoren	20	n.s.	Hypogastricusblokkade fenol	n.v.t.	VAS	VAS voor 7,1 VAS na 4,7 (24 u); 2,8 (1 mnd)	15 pat. tevreden over resultaat
Mercadante 2002	Casusseries	C	Bekkentumoren	22	n.s.	?		Pijnmedicatie	Codeïne voor 180 mg/24 u; na 68 mg/24 u	Alleen abstract Hypogastricus-blok is geen panacee
Plancarte 1990	Casusseries	C	Bekkentumoren, onderbuikspijn	28	n.s.	Hypogastricusblokkade fenol	n.v.t.	n.s.	Pijnreductie gemiddeld 70%	

Bewijsklassetabel plexus-hypogastricusblokkade (vervolg)

Onderzoek	Type onderzoek	Mate van bewijs	Populatie	N	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
Plancarte 1997	Casusseries	C	Bekentumoren, onderbuikspijn	159	3 weken	Hypogastricusblokkade fenol			115 pat. > 70% pijnreductie (16 na 2x blok; dit is 72% van 159, maar 51% van 227)	227 pat. geëvalueerd; 159 pos. blokkade
									44 pat. 30-70% pijnreductie (28 resp. 20%)	

Bijlage 24. Bewijsklassetabel chordotomie

Onderzoek	Type onderzoek	Mate van bewijs	Populatie	N	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomst maat	Resultaten	Opm.
Amano 1991	Retrospectief?	C	?	60 (bilateraal) + 161 (unilat.)	?	Unilaterale vs bilaterale chordotomie	n.v.t.	4 maten van pijnverlichting (gr 1: compleet t/m gr 4: persisterende ondraaglijke pijn)	Unilateraal: gr 1 64%, gr 2 18%, gr 3 14%, gr 4 4% Bilateraal: gr 1 76%, gr 2 19%, gr 3 3%, gr 4 2%	Alleen abstract Behandelingen voor bilaterale pijn
Crul 2005	Retrospectief	C	Diverse tumoren	43	3-1,381 dagen	Chordotomie	n.v.t.	NRS	Voor: 7,2 Na 1,1 Laatste 2,9 Voor 252 mg Na 125,1 mg	
Jackson 1999	Retrospectief	C	Mesotheliom	53	Niet bekend	Chordotomie	n.v.t.	Opiaatgebruik	38% stop 37% > 50% reductie 8% 50% reductie	
Nagaro 1994	Vergelijkend	C	Costopleuraal syndroom	23	95 ± 71 dagen	Chordotomie	Subarachnoïdale fenol	NRS na 1 week	Chordotomie: 8,5 > 3,0 Fenol: 7,5 > 2,7	
Sanders 1995	Retrospectief?	C	Div. tumoren	80	n.s.	Unilat. 62 Bilat. 18	n.v.t.	Pijnverlichting	Unilateraal: voldoende 87%, partieel 10%, niet 3% Bilateraal voldoende 50%, partieel 33%, niet 17%	

Bewijsklassetabel chordotomie (vervolg)

Onderzoek	Type onderzoek	Mate van bewijs	Populatie	N	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomst maat	Resultaten	Opm.
Slavik 2005	Retrospectief?	C	Compressie lumbosacrale plexus	86	6 maanden	Chirurgische chordotomie	n.v.t.	Pijnverlichting	Volledige pijnverlichting 79%, significant 10%, geen effect 10%	Resultaten beter bij unilaterale pijn
Na 6 maanden: totaal 72%, significant 17%										

Bijlage 25. Bewijsklassetabel psycho-educatie

Onderzoek	Mate van bewijs	Steekproefgrootte	Interventie/controlle	Setting	Duur	Resultaten: Pijnintensiteit	Resultaten: Kennis/misverstandens
Lin CC 2006	A2	61	I: Educatieprogramma (30-40 min) C: Standaardzorg	Polikliniek	4 weken	Ergste pijn: I: 6,0-3,2; C: 6,2-4,7; p < 0,05	Barriers in interventiegroep namen significant af (p < 0,0001)
Miaskowski 2004	A2	174	I: getrainde verpleegkundigen scholen en instructeren patiënten m.b.t. pijn, 2 follow-upbezoeken en 3 telefoongesprekken, begeleid hoe te communiceren met hulpverleners C: Standaardzorg and 3 bezoeken en 3 telefoongesprekken door verpleegkundigen	Polikliniek	6 weken	Gemiddelde pijn: p < 0,0001 Ergste pijn: p < 0,0001 Minste pijn: p < 0,0001	Kennis verbeterd significant I: 61-74 (21% verbetering) C: 62-62,3 p = 0,0001
Yates 2004	A2	189	I: Educatieprogramma (30 min) en telefoongesprek na 1 week C: Educatie over kanker in het algemeen	Polikliniek	T1: 1 week T2: 2 mnd	Gemiddelde pijn: I: 4,1-3,9-3,5; C: 4,1-4,5-3,6; p = n.s. T1: p = 0,01; T2: p = n.s.	Kennis: I: 9,8-13,1-13,4; C: 11-12,1-14,1; T1: p = 0,01; T2: p = n.s. Misverstanden: T1 & T2: p = 0,05
Lai 2004	B	30	I: Educatie over pijn, 10-15 min per dag gedurende 5 dagen C: Standaardzorg en bezoek van 10-15 min per dag	Kliniek	5 dagen	Gemiddelde pijn: I: 5,0-2,8; C: 4,3-3,7; p < 0,05 Huidige pijn: I: 3,8-1,7; C: 3,3-3,5; p < 0,05 Ergste pijn: I: 6,7-5,3; C: 6,8-5,5; n.s. Minste pijn: I: 2,2-0,9; C: 2,9-2,5; n.s.	Beliefs: I: 2,9-1,7 C: 2,9-2,8 p < 0,005

Bewijsklassetabel psycho-educatie (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Steekproefgrootte	Interventie/con-trole	Setting	Duur	Resultaten: Pijnintensiteit	Resultaten: Kennis/misver-standen
Chang 2002	B	37	I: Pijneducatie (30-40 min); bezoek polikliniek na 2 weken C: Standaardzorg	Kliniek	2 weken	Pijnintensiteit: I: 3,7-2,8; C: 3,8-3,2; p < 0,57 (binnen groep: < 0,05)	Misverstanden m.b.t. medicatie verminderen (p = 0,000)
Oliver 2001	A2	67	I: Pijneducatie door Health Educator (20 min) C: Standaardzorg	Polikliniek	2 weken	Gemiddelde pijn: I vs C: p = 0,014	Kennis: geen ver-schillen
De Wit 1997	A2	313	I: Pijneducatie inclusief bevoe-dering van help-zoekgedrag van de patiënt C: Standaardzorg	Polikliniek	T1: 2 weken T2: 4 weken T3: 8 weken	Huidige pijn: I: 3,3-2,2-2,1-2,3; C: 3,3-3,0-2,9-2,8; p < 0,01 Gemiddelde pijn: I: 4,8-3,2-2,5-2,8; C: 5,0-3,7-3,7-3,4; p < 0,01 Ergste pijn: I: 7,8-5,5-4-5,4; C: 7,7-6,2-5,8-5,3; n.s.	Kennis: I: 5,4-8-6,2,5; C: 5,4-8-5,5,6; p < 0,01
Ward 2000	B	43	I: Op de patiënt afgestemde informatie over misverstanden en bijwerkingen; telefoongesprek na 1 week C: Standaardzorg	Polikliniek	T2:1 mnd T3:2 mnd	Ergste pijn: I: 3,3-2,9-4,4; C: 4,6-3,4-4,2; p = n.s.	Misverstanden: geen verschillen
Clofelter 1999	B	36	I: Video en schriftelijke informatie (14 min) C: Standaardzorg	Ouderen	2 weken	Huidige pijn: I: 14,2-16,3; C: 17,5-29,4; p = 0,021	

Bewijsklassetabel psycho-educatie (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Steekproefgrootte	Interventie/con-trole	Setting	Duur	Resultaten: Pijnintensiteit	Resultaten: Kennis/misver-standen
Ferrell 1993	B	40	I: 3 visites bij patiënten thuis voor instructie over pijn, schriftelijke informatie, gespreksopnames, dagboek C: Schriftelijke informatie en dagboek	Ouderen	1 week 4 weken	Pijnintensiteit: PEP is effectief in het verminderen van de pijnintensiteit (p = 0,05)	Kennis: significante verbetering in de interventiegroep
Rimer 1987	A2	230	I: Pijneducatie (15 min) door verpleegkundige, inclusief schriftelijke informatie C: Standaardzorg	Polikliniek	4 weken	Pijnintensiteit: geen significante verschillen	Barriers: minder zorgen m.b.t. ver-slaving en toleran-tie p < 0,02

Bijlage 26. Bewijsklassetabel welke patiëntengroepen vereisen speciale aandacht? (algemeen)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Given 2001	B	Prospectief, longitudinaal cohort	N = 841	Pas gediagnoseerde kanker van borst, long, prostaat, colon			Predictors van pijn (en moeheid) Stadium, comorbiditeit > 3 longkanker en elke behandeling < 40 dagen: meer pijn gerapporteerd Er was geen relatie tussen stijgen van de leeftijd en pijn	
Mystakidou 2005			N = 120	Terminaal bij kanker			Depressie en angst en de interactie tussen H-ADS en opioïden hadden een significante invloed op DHD ('desire for hastened death'), terwijl pijn dat niet had	
Yates 2002		Cohort	N = 114	Kanker			Een trend bij ouderen om meer pijn te ervaren Ouderen waren meer bereid pijn te verdragen en hadden minder controle over de pijn	

Bijlage 27. Bewijsklassetabel nierinsufficiëntie

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Launay-Vacher J Pain 2005	B	Review, maar te weinig informatie over bronnen	onderzoeken, aantal en kwaliteit per onderzoek werp onbekend	Patiënten met kanker en nierinsufficiëntie			Adaptatie van de WHO-3-stapsladder 1. – Paracetamol doseringsinterval 6-8 uur Paracetamol is dialyseerbaar Paracetamol is het non-opioïd van eerste keus bij patiënten met nierfunctiestoornis - Acetylsalicylzuur vermijden bij nierinsufficiëntie, of nierfunctie volgen - NSAID's niet gebruiken tenzij dialyse 2. – Codeïne niet gebruiken, tramadol goed alternatief 3. – Geen morfine Fentanyl en methadon goede alternatieven, hydromorfon eventueel	Geen vergelijkend onderzoek Lit. onderzoek naar farmakokinetiek en farmacodynamiek en nefrotoxiciteit van medicatie uit de WHO-3-stapsladder voor behandeling van pijn bij kanker Nierinsuff. en nierfalen, dialyse
Dean J Pain Symptom Manage 2004	B	Review, maar weinig informatie over bronnen	onderzoeken N en kwaliteit per onderzoek onbekend	Patiënten met nierinsufficiëntie met of zonder dialyse	Opioiden		Morfine en codeïne niet geven bij nierfunctiestoornis (?) nierfalen of dialyse Hydromorfon en oxycodon 'close monitoring' Methadon en fentanyl/sufentanyl lijken veilig (en minst dialyseerbaar)	Verskil nierinsufficiëntie en nierfalen, dialyse
Patel Lung Cancer 2003	B	Retrospectief vergelijkend onderzoek	N = 107				Klinisch beloop (overleving in mind) verschilt niet tussen pat. met longkanker (kleincellig en niet-kleincellig) met of zonder nierfunctiestoornis	Patiënten met nierinsufficiëntie en (long)kanker geen behandeling onthouden

## Bijlage 28. Bewijsklassetabel ouderen

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie-criteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Landi 2001	C	Multicentrum, observationale	N = 3.046 (totaal) N = 1.341 (pijn)	65 jr en ouder en thuiszorg			40% van de ouderen ervoer dagelijks pijn. ¼ hiervan krijgt pijnstilling. Meestal stap 1 WHO-pijnladder 85+ minder vaak pijnstilling Ook bij cogn. stoornissen en pijn minder vaak pijnstilling (20%)	Pijn algemeen Niet speciaal kanker
Bernabei 1998	C	Multi-centrum, retrospectief, cross-sectioneel	N = 13.635 (*Frail elderly living in the community)	65 jaar en ouder en kanker verpleeghuizen			25-40% van ouderen met kanker ervaart dagelijks pijn  Leeftijd, geslacht, ADL, depressie, cognitief functioneren: alle onafhankelijk geassocieerd met aanwezigheid van pijn  26% kreeg geen pijnstilling 85+ minder vaak morfine	Andere predictor voor geen medicatie was slecht cognitief functioneren  Er zijn geen fysiologische veranderingen aangevoeld bij ouderen die een andere pijnperceptie zouden kunnen onderbouwen  Bij ouderen met pijn bij kanker ook comorbiditeit: artrose, osteoporose, recente fractuur
Mercandate 2000	B (?)C	Prospectief epidemiologisch	N = 181	Voortschreden kanker waarbij opioïden nodig zijn > 4 wkn > 18 jr			Volw < 65 Ouderen 65-74 Zeer ouden > 74 Ouderen hebben minder opioïden nodig in de laatste levensweken*	Leeftijd zou meegenomen moeten worden in onderzoeken naar pijn bij kanker *Door verminderde nierfunctie/klaring? (of toch door onderrapportage van pijn?)
Given 2001	A2	Prospectief, longitudinaal cohort	N = 841	Pas gediagnosticeerde borst-, long-, prostaat- of colonkanker > 65 jr			Voorspellers van pijn (en moeheid) Leeftijd was geen voorspeller van meer of minder pijn (en/of vermoeidheid) Stadium, comorbiditeit > 3, longkanker en elke behandeling < 40 dagen: meer pijn gerapporteerd	Andere tabel: Pat. algemeen

## Bewijsklassetabel ouderen (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie-criteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Ingram 2002	C		N = 266	Mannelijke veteranen met kanker, poliklinisch < 65 jr 65-74 jr > 74 jr			CGA kan met 'self-report' worden gebruikt bij ambulante/poliklinische patiënten met kanker	Over pat. met cogn. stoornissen wordt niet gesproken. Bias? Geen verschillen diverse leeftijdsgroepen (IADL, QoL enz.) kan haast niet Alleen fitte ouderen behandeld of vragenlijst geretourneerd?
Rao 2004	C	Review					Beste assessment komt van de pat. zelf	Pijn bij 80% van patiënten (niet speciaal ouderen) met gevorderde kanker Relatie tussen pijn, moeheid en depressie
Balducci 2003	C	Review descriptief						Pijn bij ouderen met kanker is vaak onderbehandeld, door abnormale presentatie, pat. wil pijn niet melden, aversie tegen pijnstillers, communicatieproblemen Onbehandelde pijn kan leiden tot geheugen- en aandachtsstoornissen, slaapproblemen, functionele achteruitgang, stemmingsstoornis/depressie 'Pain assessment tools'/pijnscorelijsten bij milde tot matige cogn. stoornissen (ref. 89, 90, 91) Behandeling van pijn moet geschieden op geleide van bestaande richtlijnen <i>American Geriatric Society's 'clinical practice guidelines'</i> voor beleid bij chronische pijn bij ouderen Basisprincipe is laag beginnen met analgetica en titreren op geleide van effect en bijwerkingen <i>WHO-3-stapsladder</i> voor pijnbeleid bij ouderen: Stap 1 'non-narcotics': acetaminofen (paracetamol) veilig bij ouderen. NSAID's: kans op tract. dig.-bloeding en renale complicaties Stap 2 'narcotics': geen tramadol en codeïne vanwege afhankelijkheid van activatie door CYP2D Meperidine kans op accumulatie van metabolieten. Stap 3: morfine, oxycodon, fentanyl, hydro-morfon voorkeur Intrathecaal minder bijwerkingen Gabapentine bij neuropathische pijn



## Bewijsklassetabel ouderen (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie-criteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Cleary 1997	C	Review Descriptief					Ouderen hebben grotere kans om geen goede pijnstilling te krijgen dan jongeren Ouderen nemen minder vaak opioïden, door eigen houding, geloof Voorzieningen van pall zorg bereiken ouderen niet altijd, door professionals, patiënten of gezondheidsstelsel	
Balducci 2000	C	Review Descriptief					CGA kan bij ouderen met kanker helpen frailty vast te stellen, comorbiditeit op te sporen om te kunnen behandelen en sociale barrières wegnemen die behandeling in de weg staan	
McDonald 1999	C	Review					Kanker en cognitieve stoornissen komen vaak beide voor bij ouderen; nauwelijks onderzocht 'Dual assessment', cognitie en pijn; multifactoriële oorzaak voor pijn en verwardheid bij ouderen Bij pijn en verwardheid: diagnose stellen	
Sutton 2003	C	Literatuur-review Descriptief		Terminale kanker bij ouderen			Ouderen 70+ (en minderheidsvrouwen) hebben groter risico op inadequate pijnstilling Combinatie nociceptieve en neuroopatische pijn Veel ouderen onder 25% patiënten die therapiegerelateerde pijn ervaren (bijv. neuropathie t.g.v. chemotherapie) Comorbiditeit met pijn bij ouderen komt frequent voor Therapie: individueel aanpassen Lagere dosis of grotere intervallen Voorkeur voor kortwerkende analgetica (morphine, hydro-morfon, oxycodon) boven langwerkend (methadon) Onbehandelde pijn kan geïnterpreteerd worden als psych. symptomen	'Assessment of pain' Formele vragenlijsten geven pijn beter weer dan alleen vragen of er pijn is/was Maar visuele, grafische, numerieke of analoge pijnmaten geven multidimensionale aard van pijn (aan het levenseinde) niet weer Geriatric Pain Measure (Ferrell 2000, JAGS) Effectiviteit van pijnschalen neemt af met de leeftijd Six Item Pain Intensity Scale, McGill wordt waardevol bij ouderen behalve bij ernstig dementen Bij dementie: Facial Action Coding System en Pain Behaviour Measurement Tools of Hospice Approach Discomfort Scale Alle methoden hebben tekortkomingen; diverse aanpak geadviseerd Therapie: let op bijwerkingen: obstipatie, urineterentie, ademdepressie

## Bewijsklassetabel ouderen (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie-criteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Wasil 2000	C	Retrospectief	N = 183	80+ Palliatieve (51%) en curatieve (49%) radiotherapie (geen onderscheid)			Bij 80% kon therapie worden voltooid Redenen voor afbreken zijn multifactorieel: medisch en sociaal; moeheid; vervoersproblemen	Pijn geen uitkomstmaat Pat. selectie en aandacht voor comorbiditeit kan uitkomst verbeteren
Yennurajalingam 2003	C	Review Descriptief		Leeftijd niet genoemd 'Elderly' hebben vaak kanker			Assessment en behandeling van pijn en delier bij ouderen	Niet alleen pat. met kanker Screenen op pijn Bij gebruik VAS bij ouderen ook cognitieve (MMSE) en evt. delier beoordelen Ter beoordeling pijn FACS, Facial Action Coding System Kosten tijd
Wedding 2003	C	Review		Oudere vrouwen Borstkanker	Compr. Geriatric Assessment		Meeste onderzoeken < 65 jr 9% van vrouwen in onderzoeken > 65, in populatie 49% > 65 met borstkanker! Comorbiditeit voorspeller van mortaliteit bij mammacarcinoom	

*Bewijsklassetabel ouderen (vervolg)*

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie-criteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Winell 2005	C	Review Descriptief		Oudere pat. met kanker	Psychiatrische assessment en symptoombehandeling		Depressie kan pijn beïnvloeden; ook gestoorde rouw is depressie, meestal met te weinig ernstige criteria voor major depressie. Therapie als gewoonlijk voor depressie. Angst niet onderzocht bij ouderen met kanker (moeheld). Pijn: perceptie niet verminderd bij ouderen. Mogelijk pijntolerantie wel. Toch risico op onderbehandeling t.g.v. onderrapportage, onderschatting van gevoeligheid voor pijn, geen goede assessment, vrees voor verslaving en intolerantie. Risiko's: depressie, angst, mob. stoornissen, isolement. Assessment of pain: 'pat. report'. Inschatten intensiteit: VAS en andere tools. Bemoedigt bij dementie, depressie, visus- en gehoorstoornissen.	
Balducci 2003	C	Review volgens 'evidence'-regels						Richtlijn <i>Am Ger Society</i>
Cleeland 1994	B	Cohort	N = 1.308	Gemetastaseerde kanker			Onder meer: ouderen en vrouwen uit minderheden hebben het grootste risico op onderbehandeling bij pijn bij kanker.	

*Bewijsklassetabel ouderen (vervolg)*

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie-criteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Scherder 2005	C	Review					Bij ouderen is de pijndrempel hoger, pijn als waarschuwing voor weefselschade normaal en pijntolerantie lager. Bij Alzheimerdementie minder pijn dan bij vasc. dementie en t.o.v. pat. met geen dementie. Pat. met frontotemp. dementie ervaren minder pijn (1 onderzoek). Geen onderzoeken naar veranderinge pijnbeleving bij m. parkinson of MS.	Aantal demente ouderen met pijn neemt toe.
Yates 2002	B	Cohortonderzoek	N = 114	Pat. met kanker > 18 jr	Evaluatie pijn 64-item-vragenlijst		Prevalentie van pijn was gelijk < en > 60 jr, maar ernst pijn sign. hoger bij ouderen. Ouderen waren meer bereid pijn te verdragen (trend, niet sign.). Ouderen wisten sign. minder van pijnmedicatie. Verzorgenden vroegen ouderen minder naar pijn.	Andere onderzoeken verschillende resultaten (meer, gelijk of minder pijn bij ouderen). Verschillen mogelijk door verschil in ziekte, behandelingsgerelateerde factoren, comorbiditeit.
Pautex 2003			N = 42	Gevorderde kanker en pall. zorg nodig 52-88 jr Cogn. goed			Self assessment van symptomen is bij cogn. goede ouderen de gouden standaard.	Zie ook Ingram 2002
Hillen 2004		Kanker bij ouderen (boek)					Onder mee prevalentiecijfers kanker bij ouderen	

## Bijlage 29. Bewijsklassetabel terminale fase

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie-criteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Grond 1991	B	Cohort, prospectief, beschrijvend	N = 401	Terminaal Laatste dagen en uren van het leven Behandeld in pijnklinik, niet terminaal thuis of in andere ziekenhuizen (= bias)	-	-	3% van stervende patiënten ervoer ernstige pijn, 2% was pijnvrij, 24% had lichte tot matige pijn, 20% kon de mate van pijn niet goed aangeven Pijn in terminale fase van kanker kan adequaat worden bestreden (met WHO-richtlijn) 9% had geen pijnstilling nodig, 70% heeft sterke opioïden nodig met of zonder non-opioïden Bij 90% adjuvante medicatie Invasieve ingrepen niet in laatste fase	Oude referenties  Dosisaanpassing nodig (meer of minder)
Higginson 2002	A2	Cohort, prospectief 3 Europese landen	N = 1.326	Laatste levensweek, kanker	-	-	Ernstige communicatieproblemen bij 40% van de patiënten met kanker in de terminale fase	Betreeft niet: pijn maar communicatie (indirect gerelateerd aan pijn, pijnrapportage, pijnbeleving en adequate behandeling)  Meer communicatieproblemen tussen pat. en familie dan tussen pat. en behandelaren
Keefe 2005	B	Vergelijkend onderzoek	N = 78	Kanker en hospice- 'eligible'. Geschatte levensverwachting maximaal 6 mnd	'Partner-guided pain management training'	Gebruikelijke zorg	Partners scoren 'self-efficacy' bij het helpen behandelen van de pijn (en andere symptomen) bij de pat. Ondersteuning van partners van patiënten met kanker in de terminale fase (partner-guided pain management training) helpt de patiënten om de pijn beter te hanteren. De pijn werd als minder ervaren en de kwaliteit van leven werd door naasten en patiënten als beter beoordeeld	Gericht op partners, resultaat op pijn = pijnbeleving en QoL pat. en naaste behandelaren

## Bewijsklassetabel terminale fase (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie-criteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Ingham 1998	C	Review Descriptief	Laatste maanden van het leven, de laatste weken voor het levens-einde, kanker	Laatste maanden van het leven, de laatste weken voor het levens-einde, kanker	-	-	Meer patiënten dan verwacht blijken aan het eind van het leven pijn te hebben Pijn blijkt te bestaan tot het eind van het leven Pijn wordt niet altijd behandeld, terwijl het wel wordt onderkend 15% van patiënten met kanker (die geïnterviewd konden worden) had ernstige pijn in laatste 2 dagen voor overlijden Volgens Cleeland 1994 heeft 67% pijn, bij 36% ernstig genoeg om het functioneren te belemmeren Barrières: Patiëntangst voor verslaving; idee dat goede patiënten niet klagen over pijn; angst voor bijwerkingen; familieperceptie van pijn, belasting, stemming; ervaring met pijn van mantelzorgers kennis gebrek bij instituten (assessment en management van pijn)	Met WHO-richtlijn zou 70-90% van patiënten met pijn te behandelen zijn

Bewijsklassetabel terminale fase (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie-criteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Lichter 1990	B	Cohort	N = 200	Pat. in hospice-programma ('in- en 'out-patient') Laatste 48 uur, tot dat moment goede symptoomcontrole			Van de patiënten die goede symptoomcontrole hadden, krijgt 36% in de laatste 48 uur 'distress' (ongemak, niet alleen pijn) 51% had pijn in de laatste 48 uur, 40% had een hogere dosis morfine nodig, 12% een lagere dosis, 39% geen wijziging (91% had morfine), 10% had nog pijn Pijn bij bewegen komt bij 18% voor Verhogen medicatie kan onnodig leiden tot sufheid Anderen rapporteren minder pijn (overdosering morfine bij achteruitgang nierfunctie /metabole functie?) Overige symptomen: - verwardheid (haloperidol), - rusteloosheid, agitatie bij 42% - tremoren - slijktoormissen - incontinentie, retentie Meeste van de symptomen zijn het gevolg van 'organic brain disease', niet alleen van medicatie	Toedieningsweg medicatie (als slikken niet meer gaat) 11%, 60% kan oraal medicatie nemen, gerapporteerd in verschillende onderzoeken Niet alleen patiënten met kanker, wel 'voornamelijk' geen getallen genoemd
Sutton 2003	C						Referentie Foley '85: 87% van pat. met kanker heeft pijn aan het eind van het leven	
Yennurralingam 2005	B	Review Descriptief		Pat. die palliatieve zorg ontvangen			Kans op delier bij patiënten met kanker in terminale fase, vooral bij ouderen, is groot Symptomen bij patiënten die palliatieve zorg krijgen: Pijn 41% depressie 33-40%, angst 57%-68%, misselijkheid 24-68%, anorexie 85%, constipatie 65%, sedatie/verwardheid 46-60%, dyspnoe 12-58%, asthenie 90%	Niet speciaal pijn. Pijnstillers kunnen wel de kans op een delier vergrotten

Bewijsklassetabel terminale fase (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie-criteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Mercandate 1999	A2	Cohort Prospectief	N = 3.678	Pat. met voortgeschreden kanker, toegewezen aan programma voor palliatieve thuiszorg			Symptomen verergerden in de laatste levensweek In laatste levensweek kreeg 16, 49, 35% non-opioid stap 1, 'moderate' opioïden stap 2, sterke opioïden stap 3 Een minderheid van patiënten, 2,65%, onderging invasieve behandeling	
Oh-Ling 2005	B	Cohort Prospectief	N = 30	Pat. met kanker Laatste levensweek			Vermoeidheid, cachexie en anorexie zijn meest 'distressful' symptomen Verzorgers en artsen beoordeelden dit niet zoals patiënten (pijn werd wel gelijk beoordeeld)	
Mercandate 2000	B	Perspectief	N = 181	Patiënten met gevorderde kanker die opioïden nodig hebben Laatste 4 levensweken			Opioidosering steeg met verloop van tijd, maar bleef stabiel in laatste 2 weken, terwijl pijn afnam Andere symptomen namen toe (t.g.v. accumulatie van morfine metabolieten is waarschijnlijk, maar vooral ook door de vorderende kanker) Bij mannen meer somatische (?) pijn Zeer oude patiënten hadden in de laatste fase minder opioïden nodig, rapporteerden minder andere symptomen en even veel pijn als tevoren.	
Deze richtlijn Beuken v Everdingen 2006	A1	Review, gepoolde data	N = 9.763				Vraag 2 deze richtlijn: 64% van patiënten met gevorderde kanker Gemetastaseerde kanker of kanker in de terminale fase, heeft pijn BI 58-96%, 45% in WHO-klasse-3 (level of evidence)	

*Bewijsklassetabel terminale fase (vervolg)*

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie-criteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Georges 2005	B	Prospectief cohort	N = 85	Palliatieve behandeling Levensverwachting < 3 mnd en >1 wk	Behandelaars (85) werd gevraagd naar symptomen		Symptomen: moeheid, verlies van eetlust, afhankelijkheid, onwel voelen Lichamelijke symptomen werden meer behandeld dan psychosociale (onder meer depressie)	