

Pijnbestrijding bij kanker

(1) bron e-learning 2007 Ikn-HA opl

(2) e-module artsennet

(3) richtlijn diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker 2008

- welk type pijn?
- Wat is de oorzaak?
- Zijn er meer causaal gerichte behandelingen ipv analgetica mogelijk? gebruik bij complexe pijn het pijn anamneseformulier.

Laat pat 2x/dg zijn pijn noteren op de NRS (numerical rating scale) waarbij 0= geen pijn 10 = meest ernstig denkbare pijn en vraag hier ook naar!

<5 = milde pijn

<8 =matige pijn

8 of hoger ernstige pijn.

denk eerst aan causale behandeling van de pijn zoals palliatieve chemo- of radiotherapie, isotopen, palliatieve chirurgie, hormonale therapie, bifosfonaten

ANALGETICA

- 1e stap met paracetamol 4x1000 mg. Alternatief tevens NSAID, niet bij nierinsufficiëntie, tenzij dialyse.
- 2e stap opiaten (gewoonlijk sla je stap 2 WHO ladder over, dus geen tramadol of codeïne meer)

Aandachtspunten:

- als kreat klaring <50 ml/min dan geen morfine. Kies fentanyl pleister of methadon (geen beperking) of hydromorfon mits klaring >30 ml/min
- Fentanyl pleister werkt niet bij erge cachexie door ontbreken van subcutaan vet (geen depot)
- Continue Subcutane Infusie (CSI) bij onvermogen tot slikken
- Bij aanhoudende misselijkheid en braken: aangetoonde verbetering door opioid rotatie naar oxycodon of methadon en bij overgang naar parenteraal (niet bij overgang naar rectaal)
- fentanyl en methadon aangetoond minder obstipatie
- Fentanyl en methadon minder sufheid. Mogelijk ook minder sufheid bij morfine subcutaan. Als dit niet helpt methylfenidaat (10 mg, evt ophogen tot 2x dgs 20 mg, laatste dosis voor 16 uur)

Bij starten met opiaten:

- je kunt pcm en/of NSAID continueren. additief effect tov nadeel extra pillen na enkele dg met pat evalueren
- zorg voor laxans
osmotisch laxans heeft voorkeur dus movicolon, magnesiumoxide, lactulose. Evt gecombineerd met contact- laxans bisacodyl of senna [sennocol tab 185 mg 1-2 AN evt verdubbelen] (bv lactulose/x-praep 1:1 tot 1:2, 1-2 dd 15 ml of movicolon + bisacodyl of mgo) en bewaak defaecatie (bv >2 dg geen defecatie).

A. MORFINE

Er is geen betere of snellere pijnbestrijding als gestart wordt met IR (immediate release) in plaats van SR (sustained release). Dus eerst instellen met morfinedrank a 4 uur en dan overgaan na enkele dagen op morfine retard is niet effectiever dan gelijk met morfine retard starten.

Start bij opioid naïeve patiënten met morfine retard 2 x20 mg. (bij >70jr 2 x 10 mg)

Morfine Retard (tab 10, 15, 30, 60, 100, 200 mg)

Geef als doorbraakmedicatie 1/6e van de 24 uurs dosis morfine in de vorm van morfine IR.

Dus bij 2x 20 mg retard: 15% =6 mg = 3 ml Oramorph = 6 mg morfine IR.(>70 jr 1-2 ml =2-4 mg)

Verder individueel titreren.

Oramorph (drank 2 mg/ml; 100 ml of unit dose 5 ml = 10 mg, drank 20 mg/ml; 20 ml 1 druppel = 1.25 mg of unit dose 5 ml 6 mg/ml = 30 mg).

Alternatieve doorbraakmedicatie (wat sneller maar korter werkend) OTFC ('fentanyl lolly')
start met 400 µg lolly tenzij 24uurs dosis morfine < 40 mg dan 200 µg

OTFC (oraal transmucosaal fentanyl citraat) =

Actic zuigtablet (200, 400, 600, 800 µg waarvan resorptie 50%)

- Bij onvoldoende pijnbestrijding i.e. score > 4 of geen daling van 2 punten of 30%
 - Verhoog dosis met 25-50% bij matige pijn en
 - 50-100% bij ernstige pijn ieder 24 uur
- Bij gebruik van 3 of meer keer doorbraakmedicatie/dag de onderhoudsdosis/dg verhogen met tenminste de dosis doorbraakmedicatie
- Als de bijwerkingen te groot zijn 1-2 onderhoudsdoses overslaan en vervolgens 25%-50% dosisreductie/ dg
- Als behoefte aan morfine afneemt door behandeling oorzaak of door zenuwblokkade dan dosisvermindering in loop van aantal dg bv 25-50% per dag

B. OXYCODON

oxycodon SR (= oxycontin caps 5, 10, 20, 40, 80 mg)

start 2 dd 10 mg (als > 70 jr 2 dd 5 mg) met voor doorbraakpijn oxycodon IR caps 5 mg (d.i 25% dus > 15% vd 24 uur dosis)

oxycodon IR (= oxynorm caps 5, 10, 20 mg, en drank 10mg/ml; 120 ml)

C. HYDROMORFON

hydromorfon SR (Palladon SR caps 4, 8, 16, 24 mg)

Laagst mogelijke startdosis is 2 dd 4 mg (= 2 dd 30 mg morfine!)

hydromorfon IR (Palladon IR caps a 1.3 en 2.6 mg)

D. FENTANYL

Fentanyl TTS (Durogesic of Fentanylpleisters 12, 25, 50, 75, 100 µg/uur)

start met fentanyl TTS 12 om de 3 dagen

- Bij onvoldoende pijnbestrijding i.e. Score > 4 of geen daling van 2 punten of 30%.
- Verhoog dosis met 25-50% bij matige pijn en 50-100% bij ernstige pijn iedere 48 uur.
- Bij gebruik van 3 of meer keer doorbraakmedicatie/dg de onderhoudsdosis/dg verhogen met tenminste de dosis doorbraakmedicatie

Pleister

12 µg/uur= 300 µg/24 uur

25 µg/uur= 600 µg/24 uur

50 µg/uur= 1200 µg/24 uur

75 µg/uur= 1800 µg/24 uur

100 µg/uur= 2400 µg/24 uur

bij doorbraak OTFC (oraal transmucosaal fentanyl citraat) =

Actic zuigtablet (ook wel lolly genoemd) (200, 400, 600, 800 µg waarvan resorptie 50%)

dus bij start 12 pleister is doorbraak zuigtablet 33% (ipv 15%) vd 24 uurs dosis. Echter uit onderzoek blijkt ook weinig bewijs voor het gebruik van een % vd dagdosis bij doorbraakpijn. Suggestie is om routinematig individueel te titreren, meestal starten met 400 µg OTFC.

Alternatief fentanyl ampul 50 µg/ml; 2 ml buccaal

dat is wel 15%. (nl 100:2= 50 µg d.i. 50:300= 16%), maar start met 5-10 gtt buccaal (0.25-0.5 ml)

ws heeft hogere dosis dan 150 fentanyl TTS geen zin, overweeg dan opioïd rotatie (met afbouw in enkele dagen van fentanyl 25-50% per 2 dg) of 'tandem' : handhaven van fentanyl TTS van 150 naar 75 met toevoegen van 90 mg morfine SC/24 uur

E. METHADON

2e keuze middel mn ivm gevaar accumulatie, Heeft echter zeer bruikbare eigenschappen oa bij neuropathische pijn en bij opioidrotatie
zie verder laatste hoofdstuk.

Als patiënt intermitterend voorbijgaand heftige exacerbaties van zijn pijn ervaart terwijl hij een onderhoudsdosis analgetica heeft spreekt men van doorbraakpijn. Hierbij wordt de totale 24 uurs dosis langwerkende morfine niet verhoogd, maar wordt directwerkende morfine (oramorph) gegeven. De dosis is 15% vd 24 uurs dosis. Dit doe je ook zo bij subcutane infusie, bij de meeste pompen als booster in te stellen (patient controlled analgesia = PCA).

opioidrotatie:

indien vanwege bijwerkingen dan starten met 75% vd equianalgetische dosis

indien vanwege onvoldoende analgesie dan starten met 100% vd equianalgetische dosis

equianalgetische doses

Morfine oraal	Morfine SC	Oxycodon oraal	Oxycodon SC	Fentanyl TTS	Hydromorfon oraal
mg/24 uur	mg/24 uur	mg/24 uur		µg/uur	mg/24 uur
30	10	15	7,5	12	is er niet
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

Neuropathische pijn bij kanker

uit McDonald ea. How to use antidepressants and anticonvulsants as adjuvant analgesics in the treatment of neuropathic cancerpain. J. Support Oncol 2006;4:43-52

Neuropathische pijn is een gevolg van aantasting van het zenuwstelsel door neoplastische compressie of ingroei van een zenuw en polyneuropathie door chemotherapie. Pijn is onderdeel van een herkenbaar syndroom of heeft een abnormale kwaliteit zoals brandend, schietend of elektrisch.

Neuropathische pijn reageert op opiaten, maar minder voorspelbaar dan nociceptieve pijn.

Stappen:

- is er een causale behandeling mogelijk? (bv bestraling of zenuwblokkade)
- overweeg als 1e aanvullende stap capsaïcine creme 0.025% of liefst hoger tot 0.075% en steroid
- overweeg opioidrotatie en andere niet farmacologische strategieën
- daarna ook adjuvante analgetica

Adjuvante analgetica bij neuropathische pijn

1e keuze: antiepileptica mn gabapentine

gabapentine / neurontin caps 100, 300, 400 mg en tab 600, 800 mg

start 100-300 mg 2 dd

of bij ouderen/ zwakken/ kreatklaring <60 ml/min 100 -300 mg AN

dosis ophoging 50-100% iedere 3 dagen, maar bij de ouderen/zwakkeren langzamer.

effectieve dosering meestal 900-3600 mg in 2-3 maal daagse dosering

bij ouderen/zwakken 300-1800 mg in 2-3 dgs dosering

bij nierinsuff 300-1800 mg in 2-3 dgs dosis

bij nierfalen (klaring <15 ml/min) 100-300 mg AN

als niet effectief dan:

2e keuze TCA mn nortriptyline start 25 mg AN, ophogen tot 50-150 mg AN

nortrilen tab 10, 25, 50 mg

bij teveel toxiciteit venlafaxine

overig: methadon (kan ook als tandem samen met morfine), ketamine

METHADON

Bij onvoldoende succes op pijn bij adequaat ophogen morfine overweeg toevoegen van ander opioïd, mn methadon 3 dd 5 mg (Symoron tab a 5 mg of drank FNA 5 mg/ml;100 ml) (NMDA receptor antagonist)

voor neuropathische component (heftig snoerende en bandvormige pijn). Het is niet nodig de morfine te staken (tandem behandeling)

denk ook aan andere pijnbehandelingen bv coeliacus blokkade.(pancreasca, maagca en levermeta' s)

bron Bruera E, Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain: a review. J. of Palliative Medicine 2002 (5)1;127-38

chemische structuur van methadon is niet verwant aan de alkaloïde structuur van de opium derivaten. Is tevens een relatief sterke N-methyl-D-aspertaat (NMDA) receptor antagonist.

Let op interacties met andere farmaca via het cytochroom P450 systeem, bv diazepam, erythromycine, SSRI, corticosteroiden.

Het gebruik van langdurig hoog gedoseerde opioïden leidt tot opioïd induced neurotoxicity (ernstige sedatie, cognitive failure, hallucinosis/delirium, myoclonus/ grand mal insulten, hyperalgesie/ allodynie) oorzaak ws ophoping van actieve metabolieten. Dan opioïd rotatie naar methadon.

Voordelen methadon:

- orale, rectale en evt parenterale routes met goede bioavailability
- geen bekende actieve metabolieten
- excretie vnl via fecale route, geen accumulatie bij nierinsuff
- goedkoop (15x goedkoper dan opiaten)
- NMDA receptor antagonisme -> rol opiaatresistentie en neuropathische pijn
- verlengd dosisinterval 2-3 x/dg en/of zelfs 1x/dg
- obstipatie kan meer geleidelijk ontstaan

Nadelen:

- SC route vaak lokale reacties
- lang en variabele halfwaarde tijd, hierdoor soms stapeling en bijwerkingen
- rotatie naar methadon is moeilijk tgv dramatische variabiliteit in dosis ratio van opiaten en methadon afhankelijk vd duur en mate van blootstelling aan opiaten.
- stigmatisatie door traditioneel gebruik bij verslaafden
- methadon onvoldoende bestudeerd als 1e lijns middel
- dosis ratio's voor methadon naar andere opiaten zijn niet systematisch onderzocht
- interacties via CYP 450 3A4 en 2D6

doseerschema vlg Nauck, germany uit Symptom Management 3d Ed, Robert Twycross and Andrew Wilcock 2002

indic: onvoldoende pijnvermindering op gangbare opioïden al dan niet gecombineerd met NSAID's, waarbij er naast nociceptieve pijn tevens (aanwijzingen voor) neuropathische pijn bestaat.

1. Stop alle opioïden zonder afbouw! (ook de fentanyl pleister)
2. start met methadon drank of tablet: als basis 4 x daags 5 mg; onafhankelijk van voorafgaande morfine dosis! Daarnaast zn ieder uur 5 mg extra tot pijn vrij.
3. Als na 12 -24 uur erg vaak extra 5 mg nodig is: basis dosering verhogen: 4 x daags 10-15 mg met daarnaast ieder uur 10-15 mg tot pijnvrij
4. Na 3 dagen totale dosering van afgelopen 24 uur verdelen in 3 dagdoses (voor 'doorbraakpijn' ongeveer 1/10 dagdosis extra)
5. per 4-5 dagen dagdosis zn aanpassen

gemiddeld kom je uit op 3 maal 10-50 mg. Controleer regelmatig op cumulatie, dit kan wel tot 10 dagen na start ontstaan en ernstige problemen geven.

Een alternatief wat in onze (Christa Rolf) ervaring ook vaak goed werkt is het toevoegen van een 'snufje' methadon aan de bestaande morfine dosering. Vaak kom je al uit met 2 x daags 5-10 mg!

Belangrijk is en blijft om waakzaam te blijven voor overdosering/cumulatie; dit kan wel optreden tot wel 10 dg nadat je denkt de juiste dosering te gebruiken. Het is dus verstandig als je de pijn goed beheerst, na enkele dagen te kijken of je de dosering iets

kunt laten zakken

J of pain and symptom management 2009 vol 1 Benitez-Rosario ea. Morphine-methadone opioid rotation in cancer patients: analysis of dose ratio-predicting factors.

Gaat over conversie van orale morfine naar orale methadon.

Stop morfine en start methadon doseer per 8 uur.

Morfine/methadon dose ratio (MMEDR)

Reden switch bijwerkingen
morfine >300 mg/24hr 9,1:1
(95% CI 22,9-3,6)
morfine <300 mg/24hr 5,6:1
(95% CI 9,5-2,5)

Reden switch pijn:
morfine >300 mg/24hr 4,9:1
(95% CI 11,5-2,8)
morfine <300 mg/24hr 3:1
(95% CI 4,8-1,9)

starting methadon dose is titrated upward or downward every 48-72 hours by 30-50%.
Rescue doses of 10% of daily methadone dose was given as needed every 2 hours..

Bij onderzochte populatie mediane morfinedosis/24hr was 220 mg.
Methadon stable doses 6-180 mg/24hr, mediaan 45 mg/24 hr