



Anselmus Colloquium

De laatste fase

Terminaal lijden en pijnbehandeling

Samenstellers

EMG van Bommel en JJ Tukker

Anselmus

is de eerste apotheker in de Nederlanden wiens naam op schrift gevonden is. Hij kreeg in 1276 een werkruimte aangeboden van de toenmalige elect (een niet-gewijde bisschop) van Utrecht.

Bron: P van der Wielen. Pharm. Weekbl 71: 715-718 (1934)

De Stichting Organisatie Anselmus Colloquium

stelt zich tot doel het jaarlijks organiseren van een themadag over een farmaceutisch-technologisch onderwerp en dit te belichten vanuit een therapeutische invalshoek.

Zie ook: www.anselmuscoolloquium.org.

Het organisatiecomité voor de themadagen bestaat uit:

dr EMG van Bommel	GBP Consultancy bv
dr EJ van Hoogdalem	Clinical Reach Drug Development bv
drs EMJ Jansen	UMC Utrecht
drs RW Kalicharan	UMC Utrecht
dr C Oussoren	Universiteit Utrecht
drs AMI van Paassen	Hall Allergy bv
dr JJ Tukker	Pharmedia

De laatste fase

Terminaal lijden en pijnbehandeling

Samenstellers: EMG van Bommel en JJ Tukker

Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium (2013)

Met lit. opg.

ISBN/EAN 978-90-73520-25-7

Niets uit deze uitgave mag worden overgenomen op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van de auteursrechthouder

Houten, september 2014

Layout en druk Gildeprint - Enschede

Omslagontwerp studio Care Graphics Utrecht

Hoewel bij het samenstellen van deze proceedings de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kan de Stichting Organisatie Anselmus Colloquium geen aansprakelijkheid aanvaarden voor eventuele schade die zou kunnen voortvloeien uit enige drukfout of andere onjuistheid in deze uitgave.

INHOUDSOPGAVE

PATHOFYSIOLOGIE, SYMPTOMEN EN PROBLEMATIEK ROND DE TERMINALE PATIËNT dr CAHHVM Verhagen	4
PIJN BIJ KANKER drs AM Karsch	16
TOEDIENINGSVORMEN VOOR DE BEHANDELING VAN DOORBRAAKPIJN EN ANDERE PIJN BIJ MALIGNIE AANDOENINGEN prof. dr HW Frijlink	36
PALLIATIEVE (TERMINALE) ZORG: HOE STAAN WE EEN JAAR NA TUITJEHORN? drs JMP van Bommel	68
DE FINALE TOEDIENINGSVORM, FARMACEUTISCHE ZORG TIJDENS DE ALLERLAATSTE LEVENSFASE drs JH Dillingh	86
WAT KAN DE OPENBAAR APOTHEKER BETEKENEN VOOR EEN PALLIATIEVE PATIËNT? drs S Visser	94

DR CAHHVM VERHAGEN



Stans Verhagen (1952) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Nijmegen. Hij heeft een brede achtergrond als arts: hij heeft onderzoek gedaan naar moeder- en kindzorg in Tunesië (KIT). Hij is opgeleid als tropenarts en heeft vervolgens 3 jaar in Kenia gewerkt. Hierna volgde hij de opleiding tot internist (1983-86) in Nijmegen. In die periode promoveerde hij op de behandeling van neutropene koorts bij hematologische aandoeningen. Na aanvullende specialisatie in infectieziekten (Leiden) en oncologie in Nijmegen werd hij staflid van de afdeling medische oncologie (1992). Sinds die tijd heeft hij zich gespecialiseerd in de ondersteunende en palliatieve zorg. Vanaf 1998 is hij vast lid van het klinisch team palliatieve zorg en consulent in de regio. Hij heeft meegewerkt aan verschillende richtlijnen en is commissielid van de KNMG-werkgroep voor palliatieve sedatie. Hij begeleidt meerdere promovendi als copromotor op het gebied van vermoeidheid na kanker en de palliatieve zorg en is een bekend spreker op congressen. Er staan meer dan 100 publicaties in internationale tijdschriften op zijn naam en hij heeft meegewerkt aan een aantal boeken op het gebied van de palliatieve zorg.

CAHHVM Verhagen

Mevrouw D (65 jaar) heeft al het een en ander meegemaakt als zij op een avond toenemend misselijk wordt en gaat braken. Zij is al sinds twee jaar bekend met een maagcarcinoom, die bij ontdekking inoperabel bleek (linitus plastica). Met chemotherapie is het een periode stabiel gebleven, maar 1 maand geleden kreeg zij het slechte nieuws te horen dat opnieuw progressie was vastgesteld en geen ziekte-gerichte behandeling meer voorhanden was. De huisarts heeft de behandeling overgenomen. Patiënte heeft een partner met wie zij ruim 40 jaar gehuwd is. Er zijn 3 kinderen met ieder een eigen gezin en 4 kleinkinderen. De afgelopen weken heeft zij geleidelijk meer pijn ontwikkeld, heeft weinig eetlust en is 7 kg afgevallen (nu weegt zij 63 kg bij een lengte van 1.58 m). Haar humor heeft zij behouden. Zo wijst zij haar omgeving erop dat zij na het afvallen een betere lijn heeft dan haar dochters. De medicatie tegen pijn, misselijkheid en buikkrampen is geleidelijk uitgebreid, maar voldoet redelijk (fentanyl 75 µg/uur transdermaal; oxycodon IR 15 mg zo nodig tot 6x daags; amitriptyline 50 mg a.n.; scopolaminebutylzetzpillen 20 mg zo nodig; oxybutynine 3x 2.5 mg; macrogol/electrolyten 2x een sacht; metoclopramidezetzpillen 3x 10 mg; ondansetron 8 mg zo nodig; haloperidol 2 mg a.n.). Een paar dagen geleden heeft de huisarts wegens een orale candidiasis en opnieuw buikpijnen fluconazol 1x 50 mg; diclofenaczetzpillen 50 mg zo nodig en omeprazol 1x 20 mg toegevoegd. Als hij die avond mevrouw D gaat opzoeken, treft hij een vrouw aan die verward en niet goed aanspreekbaar is; haar buik is opgezet en het vermoeden rijst dat zij een ileus (darmobstructie) ontwikkeld heeft. Pols, bloeddruk en temperatuur zijn niet afwijkend. Vantwege de hopeloze situatie overweegt de huisarts palliatieve sedatie en overlegt met de consulent van het integraal kankercentrum (IKNL), de oncoloog die haar in het verleden behandeld heeft en de thuiszorg die nog niet ingeschakeld was.

De WHO-definitie van palliatieve zorg

Palliatieve zorg is een benadering die de kwaliteit van leven verbetert van de patiënt en zijn of haar familie, bij problemen bij een levensbedreigende aandoening, bestaand uit vroegtijdige vaststelling, nauwkeurig onderzoek en behandeling van pijn en andere problemen van lichamelijke, psychosociale of spirituele aard (vertaald uit het Engels uit www.who.int).

Palliatieve zorg:

- geeft verlichting van pijn en andere belastende symptomen;
- bevestigt het leven, maar beschouwt het sterven als een normaal proces;
- heeft niet de bedoeling de dood te bespoedigen of uit te stellen;

- integreert psychosociale en geestelijke aspecten in de patiëntenzorg;
- biedt ondersteuning om de patiënt te helpen zo actief als mogelijk te leven tot zijn dood;
- biedt ondersteuning om de familie te helpen het hoofd te bieden aan de ziekte van de patiënt en bij de rouw;
- werkt in teamverband om aan de noden van de patiënt en de familie het hoofd te bieden;
- zal de kwaliteit van leven verbeteren, maar werkt ook mee aan een positief beloop van de onderliggende ziekte;
- is toepasbaar vroeg in het beloop van een ziekte, in samenhang met andere behandelingen gericht op verlenging van het leven zoals chemotherapie en bestraling en omvat die onderzoeken die gericht zijn op het beter begrijpen en behandelen van belastende bijwerkingen of complicaties.

Gedurende de laatste 100 jaar zijn sterftecijfers ingrijpend veranderd. In West-Europese landen leven wij meer dan tweemaal zo lang en de aard van de aandoeningen in de laatste fase is ook fors gewijzigd. Waren tot de tweede helft van de vorige eeuw vooral maatschappelijke veranderingen de belangrijkste reden tot verbetering van de levensverwachting, pas in de laatste 75 jaar blijkt de medische vooruitgang hier een grote invloed op gehad te hebben. Een van de belangrijkste verschuivingen, naast een verandering van de aard van de aandoeningen (namelijk voorheen waren de belangrijkste doodsoorzaken infecties of trauma's, nu zijn het kwaadaardige aandoeningen en hart- en vaatziekten), is de toename van het aantal mensen dat langdurig of chronisch ziek is voor het overlijden, en het aantal mensen dat met technische hulpmiddelen in leven blijft. Zo heeft kanker de sterfte aan hart- en vaataandoeningen sinds 2008 als belangrijkste doodsoorzaak verdreven. In 1996 is nog meer dan de helft van de overledenen aan een acute aandoening gestorven, in 2006 is dat juist omgedraaid (Van de Velden *et al*, 2009). Dit betekent dat mensen niet alleen langer ziek zijn voor het einde en dus langer palliatieve zorg nodig hebben, maar ook meer klachten hebben op verschillend gebied. Ook zijn meer interventies ontwikkeld die gericht zijn op verbetering van falende organen en verlenging van het leven. Het probleem is dat curatieve zorg zichtbaar is, kwaliteitseisen en complicatieregistratie hierop geënt zijn, maar dat palliatie niet past in het moderne geneeskundige model. Zo ontbreken goede evidentie over effecten op kwaliteit van leven in de laatste fase, ontbreken een sluitende definitie voor een goede dood en ontbreken zeker de veiligheidseisen die gesteld zouden moeten worden aan palliatieve interventies ook als iemand in een traject zit waarbij overlijden op korte termijn te voorzien is.

Het probleem van de huisarts is niet dat mevrouw D uiteindelijk doodgaat, maar of hij in de tijd daar naar toe haar zo goed mogelijk kan begeleiden, met zo min mogelijk klachten en zo groot mogelijke zelfstandigheid en zo min mogelijk beperkingen op somatisch, maar ook op psychosociaal gebied en in zingeving. Daarnaast moet hij uitkijken voor de valkuil van bemoeizorg, maar ook de valkuilen die kunnen ontstaan door onvoldoende aandacht voor de steeds veranderende situatie waarin de patiënte en haar mantelzorger zich bevinden. Ook moet hij bedacht zijn op goede maar ook verkeerde adaptatiemechanismen (zowel psychosociaal als lichamelijk) van de patiënte en haar sociale systeem, op onder- en overbehandeling, en moet hij een open oog hebben voor mogelijke complicaties en sterfscenariò's. De eerste vraag hier is waar de patiënte werkelijk staat in haar ziekteproces. Met andere woorden, is dit de laatste complicatie van haar terminale aandoening en hoe kan gestuurd worden op de gevonden problematiek en de dood die voorzien wordt, en wat is de mogelijke bijdrage van de interventies tot nu toe bij de huidige complicaties?

Veel voorkomende problemen in de terminale fase bij patiënten met kanker in Nederland zijn onder meer beschreven door Ruijs *et al* (2013). Naast het vóórkomen van lichamelijke en psychosociale klachten, beschrijven zij ook de intensiteit en de ondraaglijkheid ervan. Van de 37 beschreven somatische klachten kwamen conditieverlies, vermoeidheid, algemene malaise, veranderd uiterlijk, pijn, anorexie, kortademigheid en verlies van coördinatie in meer dan de helft van de gevallen voor in de laatste 3 maanden van het leven. Bij hoge intensiteit van de lichamelijke klachten bleek deze ook vaak als ondraaglijk ervaren te worden (50-100%) onafhankelijk van de prevalentie. Zij onderscheidden nog 4 andere domeinen: verlies van functies, emoties, sociale aspecten en angst voor de toekomst, waar 32 problemen gedefinieerd werden, waarvan een kwart bij meer dan de helft van de patiënten voorkwamen: beperkingen in de dagelijkse activiteiten, in de uitoefening van hobby's, in zelfzorg, in huishouding, bedlegerigheid, afhankelijkheid van anderen, geen belangwekkende zaken meer kunnen behartigen, en problemen met de acceptatie. Ook in deze domeinen werd de symptoomlast meestal als ondraaglijk ervaren als de intensiteit van de klacht hoog was, met uitzondering van verlies van libido.

Er bestaan meer dan 30 richtlijnen die een handreiking geven hoe te handelen bij klachten in de palliatieve fase (www.pallialine.nl). Geen van deze richtlijnen zijn 'evidence based' maar zij berusten vooral op expert opinie en consensus. Afgeleide bewijsvoering komt voort uit andere minder fragiele patiëntgroepen en zijn niet getest volgens Good Clinical Practice-richtlijnen bij terminale patiënten of patiënten in een eerdere palliatieve fase. Dit betekent dat de meeste medicatie die wordt gegeven in

de palliatieve fase, off-label is (dit betekent, niet is geregistreerd voor de betreffende patiëntengroep, of niet voor de betreffende aandoening, of niet voor de betreffende dosering of toedieningweg). Voor de meeste medicatie in de palliatieve fase zijn verschillende redenen waarom toepassing off-label plaatsvindt. Dit is geen probleem voor de wetgever mits beschreven in een richtlijn. Maar, gezien het niveau van evidentie van de interventies beschreven in de bestaande richtlijnen palliatieve zorg, is voorzichtigheid geboden, met name voor de patiëntveiligheid en effectiviteit. Tenslotte is polyfarmacie een groot probleem omdat onderlinge interactie eigenlijk nooit is meegenomen, noch in onderzoek noch in de betreffende richtlijnen. De herziene Wet op de Geneesmiddelenvoorziening uit 2007 stelt hierbij dat als registratie of beschrijving in richtlijnen ontbreken voor off-labeltoepassing, overleg gepleegd moet worden met een apotheker. Hierbij is de wetgever er vanuit gegaan dat de expertise van de apotheker aanvullend kan zijn op de expertise van de arts en dat het overleg dienstig is om deze ervaringen te combineren om doelmatigheid en veiligheid te verbeteren.

Patiënt K (73 jaar) heeft een recidief tonsilcarcinoom aan de linkerkant. Ondanks een combinatie van radio- en chemotherapie in het verleden is de ziekte teruggekomen. Hij heeft kortdurend wekelijks methotrexaatinfusen gehad, maar hierop is de tumor niet kleiner geworden. Hierop is de chemotherapie gestaakt. Hij wordt nu begeleid door de huisarts en krijgt als medicatie fentanyl transdermaal 25 µg/uur; oxycodon smeltabletten (OxyNorm®) zo nodig 5 mg maximaal 6/dag; paracetamol suppositoria 4x 1000 mg/dag, macrogol/electrolyten 1 sachet per dag en tot 6/dag caloriedrank (Nutridrink®) omdat het kauwen en slikken te pijnlijk is. In het verleden heeft hij zonder succes lidocainegel en -spray geprobeerd. Nu komt hij naar de apotheek voor uitbreiding van zijn medicatie wegens de pijn. De huisarts heeft amitriptyline 10 mg a.n. voorgeschreven, uit te breiden naar 20 mg na 3 dagen; metronidazolsuspensie 40 mg/ml 3x daags 12 ml, na 5 dagen 2x daags 6 ml chronisch en een verhoging van de fentanylpleister naar 37 µg/uur en de oxycodon naar 10 mg.

U heeft geen metronidazolsuspensie in huis. Ziet u aanleiding om de betreffende huisarts te bellen? Verandert de situatie als u weet dat dhr K chronisch alfuzosine 10 mg gebruikt? Wat wordt uw advies als in een terminaal stadium de patiënt niet meer kan slikken (voor laatste recept: fentanyl 175 µg/uur; morfinedrank 70 mg zn tot 6x daags; methadondrank 2x 5 mg; paracetamol 4x 1000mg supp; amitriptyline 75 mg a.n.; pregabaline 2x 150 mg; macrogol/electrolyten 2x dd; bisacodyl 10 mg a.n.; metoclopramide 3x 10 mg supp; haloperidol 2 mg a.n.; temazepam 20 mg a.n. rectaal; Augmentin disp 2x 250/62,5 mg en alfuzosine 10 mg)?

Voor de overwegingen zie verderop.

Polyfarmacie is een veel voorkomend probleem in de laatste fase van het leven. De klachten stapelen zich geleidelijk op en de arts die de ziekte behandelt, zoekt interventies om de klachten te verminderen. Meestal worden middelen in combinatie voorgeschreven of stapsgewijs uitgebreid, maar zelden gestopt (Currow *et al*, 2007, De Lima 2007, Elseviers *et al*, 2010). Veel gebruikte middelen hebben een antimuscarine of anticholinerge werking; een centraal dempende / ontregelende of cognitieve beïnvloedende werking, effect op de tractus digestivus / emetogene werking of geven anorexie. Tenslotte beïnvloeden veel middelen de lever- of nierfunctie; potentiëren (of verminderen) elkaar in werking, beïnvloeden elkaar op toxisch gebied of elkaars klaring. Ondanks bestaande veiligheidssystemen slippen er combinaties doorheen die problemen kunnen geven. In tabel 1 is de essentiële medicatie in de palliatieve fase weergegeven.

In de terminale fase kunnen de lever- en nierfunctie verslechteren. Zeker is dat in de laatste fase de patiënt een slechte inname van voedsel en vocht heeft en dat er een prerenale nierfunctiestoornis zal ontstaan, dit is een nierfunctiestoornis waarvan de oorzaak buiten de nieren ligt. De concentraties van stoffen (of afbraakproducten) die renaal geklaard worden, zullen dan stijgen. De halfwaardetijd van de actieve metabooliet van morfine kan tot meer dan 40 x verlengd worden in de eindfase (Dean, 2004; Glare en Walsh 1991; Klimas en Mikus, 2014). Het is dan ook de vraag of opiaten die afhankelijk zijn van uitscheiding via de nieren, in de eindfase niet moeten worden gemeden. Daarnaast zien wij altijd het serumalbuminegehalte dalen door cachexie (uitteren als paraneoplastisch syndroom en/of verminderde inname van voedsel). Vaak worden albuminewaarden beneden de 15 gram per liter gevonden (normaal 35-50 g/l). Lichaamsruimten waar gewoonlijk weinig vocht in zit, nemen water op en dit resulteert in ascites, pleuravocht en/of gegeneraliseerd oedeem. Vaak zien wij afname van spiermassa en ook van vetweefsel bij personen die cachectisch worden (uitgeteerd raken). Dit heeft voor verschillende stoffen een verschillend effect op de klaring. Bij stoffen met een hoge vetopslag of eiwitbinding zien wij het verdelingsvolume fors dalen met hogere piekwaarden tot gevolg en snellere klaring. Stoffen die vooral in het vrije water stapelen, kunnen mogelijk een lagere piekwaarde laten zien maar ook een vertraagde klaring. Stoffen die afhankelijk zijn van afbraak in de lever kunnen plotseling stijgen als de lever decompenseert in de eindfase, maar soms ook veel eerder als uitscheiding met de gal de belangrijkste excretieweg is en de patiënt icterisch wordt (geelzucht ontwikkelt).

medicatie	eiwitbinding (%) ^e	metabolisme lever ^f	klaring nier (%) ^g	t _{1/2} (uur)	indicatie bij palliatie	t _{1/2} terminaal ^c	beschikbaarheid oraal (%)	parenterale route
amitriptyline	90	CYP2D6 activatie CYP2C19, 1A2	<2	36	depressie neuropathie	↑-↑↑	50	-
bisacodyl	-	activatie darmwand	-	-	obstipatie	-	-	-
carbamazepine	75	CYP3A4	<1	8-72	neuropathie	≈	>70	-
citalopram	++	CYP2C19, 3A4, 2D6 (CYP2D6)	(<2)	36-90 (17-49)	depressie (depressie)	↑-↑↑ (↑)	first pass (first pass)	-
paroxetine'	(90)							(-)
codeïne	7	wisselende activatie (morfine)	10	3-4	diarree, pijn (hoest)	↑	50	-
dexamethason	99	CYP3A4	3	3-6; Biologisch: 36-72 ^b	anorexie, braken, neuropathie, (vermoed, oedeem)	↓, ≈, ↑	78	+
diazepam	98	CYP3A4, 2C19 actieve metabol.	<1	20-48 en 42-100	angst, epilepsie	↑	100	+
diclofenac	99	minder actieve metabolieten	<1	1-2	pijn, (kolieken)	≈↑	55 first pass	+
diphenhydramine	nd	nd	nd	nd	misselijkheid	nd	niet	niet
fentanyl (midazolam halveren!)	84	CYP3A4 remt CYP3A4	8	3-8	pijn	↑	-	+
gabapentine	0	-	100	5-7	neuropathie	↑-↑↑	60	-
haloperidol	92	CYP3A4, 2D6 (polymorfisme!)	<2	18-36 Tot 70	delier	≈↑ (2x) (↑↑, 4x) ^d	60-70	+
hyoscine butylbromide	nd	nd	nd	nd	misselijkheid pijn visceraal	Nd	niet	niet
ibuprofen	99	lever	<1	2-3	pijn	≈-↑	>80	-
levomepromazine	nd	metabolisme remt CYP2D6	?	15-78	delier, (pijn) (bij palliatieve sedatie)	↑	50	+
loperamide	95	CYP3A4, 2C8	?	9-14	diarree	-	<1	-
lorazepam	91	lever	<1	12-16	angst slapeloosheid	≈ (↑-↓)	90	+
megestrolacetaat	nd	lever	?	15		?	?	-
medroxyprogesteron	90-95	lever	?	30-60	anorexie	≈-↑	?	depot
methadon	89	lever	15-60	19-55	pijn (neuropathie)	≈-↓-↑	80-90	+

metoclopramide	40	deels metabolisatie	20-30	4-6	misselijkheid (prokineticum)	↑-↑↑ (2-4x)	60-100	+
midazolam	95	CYP3A4	50-80	1-3,5	angst, delier (palliatieve sedatie)	↑-↑↑ (niet-4-6x)	44	+
mirtazepine	nd	CYP2D6,3A4,1A2	ja	20-65	depressie	≈-↑	50	-
morfine	35	morfine 3 & 6 gluc 6 = actief (5%)	4-20 90	2-3	pijn benaauwdheid	↑-↑↑↑ (40-140)	19-40	+
octreotide (lanreotide)	65	lever (gal)	10	1-2	braken (ileus) diarree (peritonitis ca.)	≈ (≈-↑) 2x	-	+
oxycodon	40	CYP3A4, 2D6	?	3	pijn	≈-↑(2-4x)	50	+
paracetamol	<5	lever	?	1-4	pijn	≈-↑(2x)	80	+
senna-alkaloïden	-	-	3-5	-	contactaxans	≈	-	-
tramadol	20	CYP2D6, 3A4	?	6	pijn	↑-↑↑ (7x)	60-95	+
trazodon	89-95	CYP3A4, 2D6	<1	5-13	insomnia (depressie!)	↑	75-100	-
zolpidem	92	CYP3A4	?	2,5	insomnia	↑-↑↑(2-3x)	70	-

Tabel 1. Internationale lijst van essentiële medicatie in de palliatieve fase.

Onderstreept zijn veel gebruikte middelen in de (pre)terminale fase;

^a paroxetine is geen medicament op de essentiële lijst van de WHO, maar wel een veel gebruikte representant in de Nederlandse situatie;

^b dexamethason: de farmacokinetische halfwaardetijd is veel korter dan die van de werking (mogelijk intracellulair);

^c halfwaardetijd in de terminale fase is gelijk: ≈, of verlengd: ↑, -↑↑ door veranderde plasmabinding, veranderde metabole capaciteit en/of klaring in de nier. Het cijfer is samengesteld uit gegevens van veranderde klaring bij: de oudere patiënt, de zieke patiënt; bij verminderde nierfunctie; verminderde leverfunctie; verlaagd plasma-eiwit etc. De terminale patiënt is (natuurlijk) nooit farmacokinetisch doorgeelicht;

^d halfwaardetijd van haloperidol in terminale fase: door polymorfisme in de afbraak van haloperidol (dit komt zo vaak voor in de bevolking, dat er rekening mee moet worden gehouden als een persoon heftig reageert), wordt de halfwaardetijd in de terminale fase zeer sterk verlengd (↑↑: 4x);

^e eiwitbinding: geen eiwitbinding (-); sterke eiwitbinding (++) vermeld in literatuur (.%); bindingspercentage vermeld in literatuur (.%); geen gegevens vermeld in literatuur;

^f levermetabolisme: geen data bekend (nd); serumconcentratie zeer laag, waardoor geen levermetabolisme (-);

^g klaring via de nier: geen data bekend (nd); serumconcentratie zeer laag, waardoor geen klaring via de nier (-); geen klaring via nier, geen % genoemd (?).

De verandering in klaring heeft zijn implicaties voor het doseringsinterval, de dosering zelf en de hoogte van concentraties in het bloed in steady-state. De normale voorschriften zijn geënt op de normwaarden in de bevolking (of in gezonde vrijwilligers) en niet op deze situatie. De balans tussen werking en bijwerking is mede gestoeld op de verhouding tussen piek- en dalwaarde, en steady-state. Van veel stoffen is onbekend hoe dit uitpakt in de terminale fase en of dit de *number-to-harm* versus *number-to-treat* niet ongunstig beïnvloedt. Wel is het duidelijk dat cognitieve functies, werking van het maagdarmkanaal en vermoeidheid een grote rol spelen in de laatste fase. Het aandeel hierin van medicatie en dus wat iatrogeen bepaald is, blijft vooralsnog onbekend.

Een pro-actieve rol van arts en apotheker in verminderen of saneren van medicatie, kan lonen zoals onderzoeken in andere fragiele bevolkingsgroepen ons leren. Juist een open geest om palliatieve zorg te beschouwen als een normale zorg behorend tot het pakket van iedere arts, en kan de behandeling tillen boven het niveau van de goed bedoelende pionier, naar het niveau van de reguliere zorg. Hierbij mogen complicatieregistratie, effectiviteit, doelmatigheid en kwaliteit van zorgmetingen niet ontbreken. Het is mogelijk dat volume van zorg ook in de palliatieve fase een rol blijkt te spelen in de kwaliteit van de zorg.

Overwegingen bij patiënt K

De oorspronkelijke behandeling tegen de pijn was een combinatie van paracetamol (maximaal gedoseerd) plus fentanyl, met een adequate dosering voor doorbraakpijnbehandeling door middel van oxycodon (1/6 van de omgerekende 24-uursdosering, in de tweede voordracht wordt dit verder uitgewerkt), dit alles gericht tegen de nociceptieve pijncomponent. Daarnaast werd een laxans voorgeschreven. Wel zou het 'netter' zijn geweest als gekozen was voor slechts één opiaat en bijvoorbeeld gekozen was voor fentanyl nasaal, sublinguaal of bucaal (Instanyl[®], Abstral[®], Recivit[®], Breakyl[®], Effentora[®] of Actiq[®]) voor de doorbraakpijnmedicatie. Omdat patiënten die behandeld zijn voor hoofd-halstumoren vaak slecht functionerende slijmvliezen hebben ten gevolge van de bestraling en/of operatie, is de keuze voor oxycodon in combinatie met fentanyl wel te verdedigen.

Als de patiënt terugkomt voor een meer uitgebreide medicatie, herkent u (na de eerste twee voordrachten) amitriptyline als adjuvante medicatie bij de pijnbehandeling. Hoogst waarschijnlijk denkt de dokter aan een bijkomende neuropathische pijncomponent en niet aan depressie. Een effect op de pijn van dit middel is veel sneller

dan de antidepressieve werking, maar vaak duurt het enkele dagen voor de patiënt een verbetering ervaart. Verder is het bewijs voor de effectiviteit bij neuropathische pijn bij kanker nooit geleverd en alleen opgenomen in de richtlijn op basis van ervaring. De bijwerkingen van dit middel komen soms snel, maar kunnen ook pas na een week duidelijk worden, omdat het middel stapelt en de steady-state pas na 1 week (en bij ouderen soms na 2 weken) wordt bereikt. Een alternatief is pregabaline of gabapentine, maar gezien het bijwerkingenprofiel is dit laatste middel nog minder geschikt voor de oudere patiënt. De belangrijkste nadelen van amitriptyline zijn vooral de centrale en perifere anticholinerge werking (met verslechtering van blaasfunctie en afname van speekselproductie met toename van slikklachten), de slaapverwekkende effecten (wat soms ook een voordeel is) en de kans op delier (verwardheid). Het middel is niet geregistreerd voor neuropathische pijn (dus de toepassing hiervoor is off-label) maar het is wel voor deze indicatie opgenomen in de richtlijn; een verplichte reden tot overleg ontbreekt. U kunt de patiënt echter wel informeren over de risico's en adviseren om contact met de arts op te nemen bij problemen.

De verhoging van de dosering van fentanyl lijkt adequaat in combinatie met een verhoging van de doorbraakpijnbehandeling, vooral omdat u van de behandeling met amitriptyline niet direct een effect verwacht. Opvallend is dat het laxans niet is aangepast, zeker na voorschrijven van amitriptyline. Mogelijk verwacht de arts een verhoogde kans op diarree door gelijktijdig te starten met metronidazol. Tenslotte is het niet duidelijk waarom dit antimycoticum wordt gestart (de reden van de drankvorm is wel duidelijk). Het zou kunnen zijn om een manifeste infectie bij de tumor in de keel te behandelen, om een rottingslucht te verminderen die daar vaak mee gepaard gaat (off-labelgebruik), om pijn te verminderen door bestrijding van ontsteking (off-label) of een andere reden, die u onbekend is. Alleen bij een manifeste infectie is 24-uursuitstel van medicatie problematisch. Dit vormt dan ook de reden om de voorschrijvend arts te bellen om te overleggen over alternatieven, zoals toch beginnen met tabletten metronidazol, die u wel in voorraad heeft of het toepassen van amoxicilline- of clindamycinedrank.

Indien de patiënt ook alfuzosine gebruikt, is de kans groot dat hij al last heeft van prostaathypertrofie en dat meer waakzaamheid geboden is voor plasproblemen door het anticholinerge effect van amitriptyline. Mogelijk weet de huisarts hier niet van of heeft deze hier nog geen rekening mee gehouden. Telefonisch overleg lijkt nu zeker zinvol. Alternatieven zijn het uitstellen van adjuvant amitriptyline en de andere maatregelen afwachten, of toch kiezen voor gabapentine of pregabaline, of voor toevoeging van lage dosis methadon (hier wordt in de tweede voordracht op ingegaan).

Het advies in het terminale stadium waarin dhr. K niet meer kan slikken:

Nu is het inderdaad zinvol met de huisarts te overleggen, omdat het onzeker is hoe lang de patiënt nog zal leven. Is de levensverwachting kort, bijvoorbeeld enkele dagen, dan kunnen alle middelen met een lange halfwaardetijd zonder problemen gestaakt worden (amitriptyline, haloperidol en methadon). Het is de vraag wat de bijdrage van paracetamol is bij de hoge dosering opiaten en wat nog de bijdrage van de antibiotica is. Wel bestaat er gevaar voor onttrekkingsreacties door het staken van de pregabaline, zoals insulten, en het terugkeren van de neuropathische pijn. Na enkele dagen kan onttrekking van de haloperidol en amitriptyline ook een delier induceren. Bij wat langere (verwachte) overleving kunt u adviseren de haloperidol subcutaan toe te dienen en bij insulten diazepam rectiole (Stesolid®) 10 mg of clonazepamdruppels (Rivotril®) 1-2 mg toe te passen. Mocht de huisarts palliatieve sedatie overwegen dan is midazolam (off-label) ook een goed anti-epilepticum en kan levomepromazine subcutaan (off-label) in plaats van de haloperidol als behandeling voor delier met tevens een slaapverwekkend effect worden toegediend. Alfuzosine kan in dit stadium worden gestaakt. Mocht de patiënt daaropvolgend urineretentie ontwikkelen, dan kan een katheter worden geplaatst worden; op deze ingreep moet men wel alert blijven. Mocht tenslotte obstipatie nog een rol van betekenis spelen, dan kan gebruik worden gemaakt van methylnaloxon subcutaan als 'laxans' bij obstipatie door opioïden. Er is geen reden om het relatief veilige middel fentanyl om te zetten naar een morfiepomp voor continue subcutane toediening. Juist door de zich ontwikkelende prerenaal nierinsufficiëntie zou een terminaal delier door stapeling van morfineaafbraakproducten geïnduceerd kunnen worden.

Hoe het verlopen is met patiënte D wordt in de voordracht uit de doeken gedaan.

Referenties

Currow DC, Stevenson JP, Abernethy AP, Plummer J en Shelby-James TM.

Prescribing in palliative care as Death approaches. J Am Ger Soc 2007; 55: 590-5.

Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. J Pain Sympt Manag 2004; 497-504.

De Lima L. International Association for Hospice and Palliative Care list of essential medicines for palliative care. Ann Oncol 2007; 18: 395-9.

Elseviers MM, Vander Stichele RR en van Bortel L. Drug utilization in Belgian nursing homes: impact of residents and institutional characteristics. Pharmacoepid Drug Saf 2010; 19: 1041-8.

Garfinkel D, Zur-Gil S en Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J.* 2997; 9: 430-4.

Glare PA and Walsh TD. Clinical pharmacokinetics of morphin. *Ther. Drug. Monith.* 1991; 1-23.

<http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>

<http://www.pallialine.nl>

Klimas R and Mikus G. Morphine-6-glucuronide is responsible for the analgesic effect after morphine administration: a quantitative review of morphine, morphine-6-glucuronide, and morphine-3-glucuronide *Br J Anaesth* 2014; (epub ahead of print).

Ruijs CDM, Kerkhof AJFM van der Wal G en Onwuteaka-Philipsen BD. Symptoms, Unbearability and the Nature of Suffering in Terminal Cancer Patients Dying at home. *BMC Fam Pract* 2013; 14: 201.

Van der Velden LF, Francke AL, Hingstman L en Willems DL. Dying from cancer or other chronic diseases in the Netherlands: ten-year trends derived from death certificate data. *BMC Palliat Care* 2009; 8: 4.

Verhagen CAHHVM, Niezink AGH, Engels YY, Doornebal JJ en Vissers KC.

Off-Label Use of Drugs in Pain Medicine and Palliative Care: An Algorithm for the Assessment of its Safe and Legal Prescription. *Pain Practice* 2008; 8: 157–163.

DRS AM KARSCH



Anne Mieke Karsch volgde de studie geneeskunde aan de Vrije Universiteit in Amsterdam. Aansluitend kwam zij in het VUmc in opleiding tot anesthesioloog. Van 1988 tot 1991 werkte zij als anesthesioloog in het Burger Ziekenhuis in Amsterdam, daarna in het Flevo Ziekenhuis in Almere.

Pijn en pijnbehandeling hadden altijd al haar belangstelling.

In 2001 kwam zij naar het UMC Utrecht voor de opleiding tot pijnspecialist welke in 2003 werd afgerond. In 2009 rondde zij de kaderopleiding Palliatieve Zorg voor medisch specialisten af.

Haar aandachtsgebied is de behandeling van pijn bij kanker en palliatieve zorg.

Momenteel is zij werkzaam als medisch hoofd van de afdeling Pijnbehandeling van het UMCU en voorzitter van het Palliatie Team Midden Nederland.

AM Karsch

In 2012 kregen 101.200 mensen kanker. Huidkanker (exclusief basaalcelcarcinoom) komt het meeste voor, gevolgd door borstkanker, darmkanker, longkanker en prostaatkanker. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) verwacht dat het aantal nieuwe kankerpatiënten in de komende jaren stijgt met ongeveer 3% per jaar, onder andere als gevolg van de vergrijzing. De levensverwachting is het afgelopen decennium met ongeveer 3 jaar gestegen. Als mensen langer leven, neemt de kans op kanker toe. Er stierven in 2012 43.741 mensen door kanker (bron: CBS). Het totaal aantal sterfgevallen vertoont de afgelopen 20 jaar een stijging, maar als wordt gecorrigeerd voor de groeiende bevolking en de vergrijzing, is er sprake van een daling van de sterfte aan kanker (zie <http://www.cijfersoverkanker.nl>).

Pijn bij kanker komt veel voor en wordt door patiënten gevreesd. Matige tot ernstige pijn komt voor bij 30-40% van de patiënten ten tijde van de diagnose, bij 40-70% tijdens de behandeling en bij 70-90% in een vergevorderd of terminaal stadium (CBO richtlijn 'Pijn bij kanker', 2008).

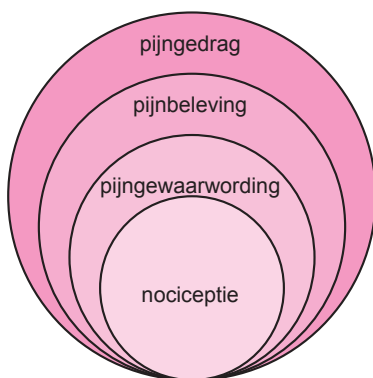
Om tot een goede behandeling van pijn bij kanker te komen, is kennis van de oorzaken en mechanismen van pijn onontbeerlijk. In dit artikel wordt de (patho)fysiologie van pijn besproken, de verschillende indelingen, soorten pijn en specifieke oorzaken van pijn bij kanker. Tot slot wordt ingegaan op een aantal principes van pijnbehandeling bij de patiënt met kanker.

De functie van pijn

De belangrijkste functie van pijn is bescherming. Als reactie op een acute pijnprikkel zorgt de pijngewaarwording ervoor dat het aangedane lichaamsdeel wordt teruggetrokken en/of wordt ontzien om verdere weefselbeschadiging te voorkomen. Het lichaam krijgt dan de gelegenheid om te herstellen zodat de weefselchade kan genezen. In dit licht gezien, is het verleidelijk om pijn te vergelijken met beschadiging: een klein sneetje veroorzaakt een beetje pijn, een grote diepe wond ondragelijke pijn. Dit is echter een te simpele voorstelling van zaken omdat hierbij voorbijgegaan wordt aan de complexe fysiologie van pijn en de verschillende interacties die de uiteindelijke pijngewaarwording en pijnbeleving bepalen. De hoeveelheid pijn die iemand ervaart, kan niet worden voorspeld op basis van de aard en de omvang van de ziekte of het letsel. Naast de somatische (patho-)fysiologie spelen ook psychologische, emotionele en sociale factoren een rol. Dit is goed terug te zien in de definitie die door de IASP

(International Association for the Study of Pain; 1979) is geformuleerd: 'Pijn is een onplezierige sensorische en emotionele ervaring die gepaard gaat met feitelijke of mogelijke weefselbeschadiging of die beschreven wordt in termen van een dergelijke beschadiging'.

Pijn is een multidimensionele ervaring, en de beleving van pijn is altijd subjectief. De Amerikaanse pijnspecialist John D Loeser heeft hiervoor een model ontwikkeld waarin hij onderscheid maakt in de bron van pijn (weefselschade, nociceptie) de gewaarwording, de beleving en het gedrag (Loeser, 1980).



Figuur 1. Pijnmodel van Loeser.

Het model bestaat uit vier cirkels (figuur 1): de binnenste, kleinste cirkel stelt de nociceptie voor (pijnzin, dit is het vermogen van een organisme om weefselbeschadiging of dreigende weefselbeschadiging waar te nemen). De tweede cirkel is de bewuste gewaarwording van pijn. Daaromheen zit de derde cirkel van de pijnbeleving, de emotionele 'kleur' van de pijn welke wordt beïnvloed door de persoonlijkheid en de psychologische toestand van de patiënt. De vierde cirkel heeft betrekking op het pijngedrag: dit omvat al de gedragingen waaruit de omgeving kan afleiden dat er sprake is van pijn. Pijngedrag is een uiting van de interactie tussen de pijnlijder en zijn omgeving en moet gezien worden in een sociaal-culturele context. Pijn is het samenspel tussen nociceptie, gewaarwording, beleving en het gedrag waarmee pijn aan de ander wordt meegedeeld. In de diagnostiek en behandeling van pijn moeten al deze dimensies worden betrokken.

Meting van pijn is een essentieel onderdeel van de behandeling. Kwalitatieve meting vindt plaats door beschrijving van de aard en de intensiteit van de pijn door de patiënt. Met behulp van de VAS (Visueel Analoge Schaal) of NRS (Numerieke Rating Schaal)

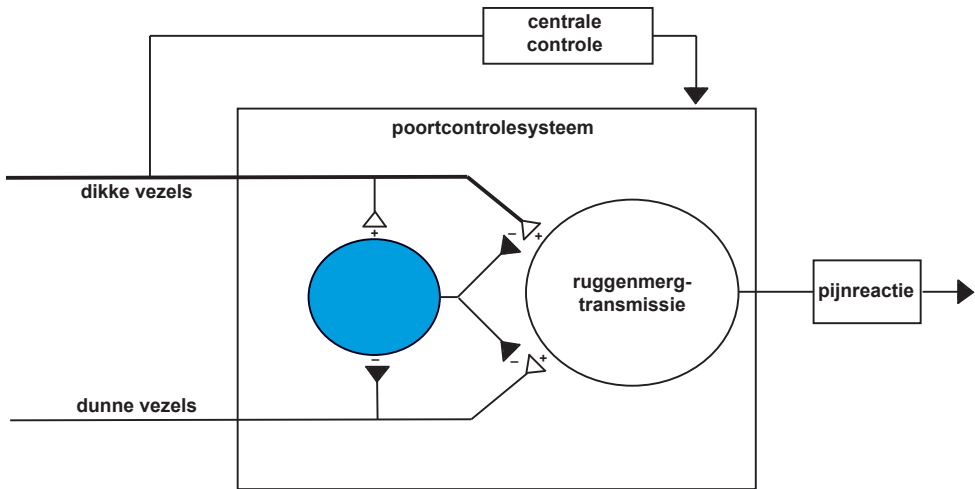
kan de ervaren pijn gekwantificeerd worden: door het geven een 'pijncijfer' kan de patiënt de ernst van de pijn aangeven (0 is geen pijn en 10 is de ergst denkbare pijn). Zo kan het subjectieve fenomeen 'pijn' geobjectiveerd worden.

Fysiologie van pijn: van prikkel naar pijngewaarwording

'De' pijnreceptor als eigen anatomische entiteit bestaat niet. In huid, bot, spieren, bindweefsel en organen bevinden zich sensorische receptoren die gevoelig zijn voor mechanische, chemische of thermische prikkels die potentieel weefselbeschadigend zijn. Deze receptoren, ook wel nociceptoren genoemd (noxe = schade), zijn vrije zenuwuiteinden die informatie ontvangen uit een bepaald weefselgebied, het zogenaamde receptieve veld. Weefselbeschadiging leidt tot een ontstekingsreactie: beschadigde cellen geven hun inhoud af, inflammatoire cellen (onder andere mestcellen, macrofagen en lymfocyten) worden aangetrokken en geven mediators af. Dit leidt tot een zogenaamde '*inflammatory soup*' van mediators welke onder andere neuropeptiden, histamine, serotonine, kaliumionen, bradykinine en prostaglandines bevat. De inflammatory soup activeert de nociceptor waardoor een actiepotentiaal in de bijbehorende nociceptieve afferente zenuw ontstaat.

De nociceptieve afferente zenuwen versturen nociceptieve informatie vanuit de periferie naar het centrale zenuwstelsel. Er zijn twee typen afferente zenuwvezels, te weten de A δ - en de C-vezels. A δ -vezels zijn myeliniseerd en zorgen voor transport van scherpe, goed gelocaliseerde pijn. De C-vezels zijn niet myeliniseerd en dus dunner dan de A δ -vezels. Ze hebben een tragere impulsgeleiding en brengen doffe, zeurende en/of brandende pijn over. De belangrijkste transmitters van de primair afferente vezels zijn substance P en glutamaat.

De primair afferenten komen het ruggenmerg binnen via de dorsale hoorn, waar synaptische plaatsvindt op diverse interneuronen (zie figuur 2). Hierdoor ontstaat een ingewikkeld netwerk van inter- en schakelneuronen dat enorme mogelijkheden biedt voor modulatie (zowel excitatie als inhibitie) in prikkelgeleiding. Deze modulatie is de basis voor de poorttheorie van Melzack en Wall (1965). In de achterhoorn vindt convergente input van dikke en dunne nociceptieve afferenten plaats waarmee het door te geven signaal naar hogere centra kan worden beïnvloed. Bij openstaan van de poort is er gewaarwording van pijn, bij een dichte poort is gewaarwording afwezig.



Figuur 2. Poortcontrolesysteem in het ruggenmerg (naar Melzack en Wall, 1965).

Vanuit de dorsale hoorn vindt synaptoring plaats op zenuwvezels die op het niveau van binnenkomst in het ruggenmerg kruisen naar de contralaterale zijde alvorens via tractus spinothalamicus verder omhoog te gaan naar de hersenen.

Op het niveau van de hersenstam treden de zenuwbanen de hersenen binnen en vertakken zich naar onder andere het peri-aqueductale grijs, het limbische systeem en de thalamus (zie figuur 3).

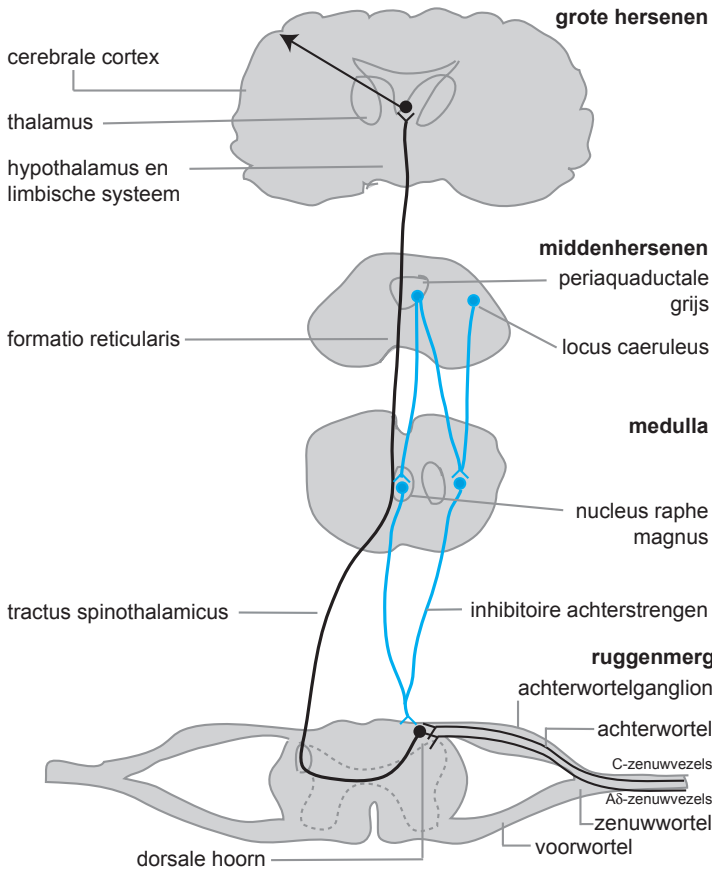
Het periaqueductale grijs (PAG), gelokaliseerd in de middenhersenen, is de belangrijkste component voor de zogeheten descenderende inhibitie. Stimulatie van het PAG activeert descenderende of dalende banen die terugprojecteren naar de dorsale hoorn van het ruggenmerg. Hierdoor worden inhiberende interneuronen in de dorsale hoorn geactiveerd waardoor er uiteindelijk een remmende modulatie optreedt van de signalen in de ascenderende of stijgende spinothalame banen.

Transmitters die een rol spelen in dit descenderende inhiberende systeem zijn de endogene opioïden (enkefalines en dynorfine), noradrenaline en serotonine.

Het limbische systeem is een groot functioneel gebied dat ligt tussen de hersenstam (regulatie van basale functies) en hersenschors (regulatie van complexe functies).

Hier worden alle gevoels- of sensorische indrukken, waaronder pijnsignalen, geïntegreerd en gekoppeld aan emoties en stemmingen (de zogenaamde affectieve-motivationale dimensie van pijn). Het limbische systeem is in dit kader als het ware de neuroanatomische verbinding tussen lichaam en de geest.

De thalamus tot slot is het belangrijkste schakelstation vóór de sensorische cortex en als zodanig belangrijk voor de sensorisch-discriminatieve dimensie van pijn.



Figuur 3. Samenvatting van stijgende banen die de nociceptieve prikkel geleiden van ruggenmerg naar hersenen. In blauw zijn de belangrijkste afdalende pijnremmende banen aangegeven (naar Handboek Pijn geneeskunde, 2014).

Via bovenstaande banen en modulerende systemen bereikt de aanvankelijke nociceptieve prikkel uiteindelijk de cerebrale cortex en leidt daar tot pijnperceptie.

Sensitisatie

Wanneer een nociceptieve prikkel langdurig aanhoudt of wordt herhaald, kan dit leiden tot sensitisatie, een verhoogde gevoeligheid voor pijn. Hierbij treden zowel in het perifere als in het centrale zenuwstelsel veranderingen op, ook wel neuroplasticiteit genoemd. Perifere mechanismen van sensitisatie zijn onder andere, prikkel drempelverlaging, recruitment van 'stille' nociceptoren (nociceptoren die

normaal alleen bij zeer intense prikkels geactiveerd worden) en vergroting van receptieve velden. In het centraal zenuwstelsel treden vergelijkbare mechanismen op. Daarnaast kan verhoogde input via nociceptieve primair afferenten leiden tot excitotoxiciteit. Dit is een proces waarbij disinhibitie optreedt als gevolg van verlies van inhiberende interneuronen. Ook kan 'wind-up' ontstaan, een proces waarbij herhaalde input via primair afferente vezels zorgt voor langdurig versterkte synaptische prikkeloverdracht. Centraal in dit proces staat de NMDA (N-methyl-D-aspartaat)-receptor, een postsynaptische glutamaatreceptor die zowel in het perifere als het centrale zenuwstelsel is aangetoond. Bij een verhoogde afgifte van glutamaat, bijvoorbeeld na weefselschade, ontstaat versterkte depolarisatie waardoor het magnesiumblok in de NMDA-receptor verdwijnt. Het gevolg is een grote calciuminflux waardoor verdere depolarisatie en een cascade aan intracellulaire processen optreedt met als gevolg centrale sensitisatie. Dit uit zich in een versterkte respons na een schadelijke prikkel.

Naast bovenstaande perifere en centrale mechanismen kunnen ook in het sympathische zenuwstelsel veranderingen optreden. Zo kunnen er nieuwe interacties ontstaan tussen sympathische efferente en nociceptieve afferente vezels waardoor er 'sympathisch gemedieerde pijn' kan optreden.

Sensitisatie ligt ten grondslag aan bepaalde klinische fenomenen die kunnen optreden bij chronische pijn: allodynie (= een normaal niet-pijnlijke prikkel is bij de gesensitiseerde patiënt wel pijnlijk), hyperalgesie (=overgevoeligheid voor pijnveroorzakende prikkels) en hyperpathie (= een versterkte en langdurig onaangename gewaarwording na herhaalde toediening van prikkels).

Indelingen van pijn

Acuut versus chronisch

Op basis van tijdsduur van het bestaan van pijn kan een onderverdeling worden gemaakt in acute en chronische pijn. Acute pijn heeft vrijwel altijd een duidelijke relatie met weefselschade. Bij herstel van de weefselschade neemt de pijn af. Acute pijn gaat soms vergezeld van vegetatieve verschijnselen zoals transpireren, misselijkheid en tachycardie. Meestal reageert acute pijn gunstig op behandeling met analgetica. Als pijn langer dan drie tot zes maanden aanhoudt, is er sprake van chronische pijn. Chronische pijn mag niet worden beschouwd als langdurige acute pijn. Bij chronische pijn is de relatie met weefselschade lang niet altijd duidelijk. Veranderingen in het zenuwstelsel zoals sensitisatie (zie hierboven) spelen een belangrijke rol. Chronische

pijn is vaak moeilijk oorzakelijk te behandelen omdat er geen lichamelijke oorzaak (meer) te vinden is of omdat de oorzaak niet weg te nemen is (zoals bij kanker). Het effect van behandeling met reguliere analgetica bij chronische pijn is vaak teleurstellend.

Nociceptief, visceraal of neuropathisch

Zoals hierboven is besproken, is pijn het gevolg van prikkeling van nociceptoren door (potentiële) weefsel schade. Afhankelijke van de aard van het betrokken weefsel kan de pijn worden onderverdeeld in nociceptieve somatische pijn, viscerale pijn en neuropathische pijn.

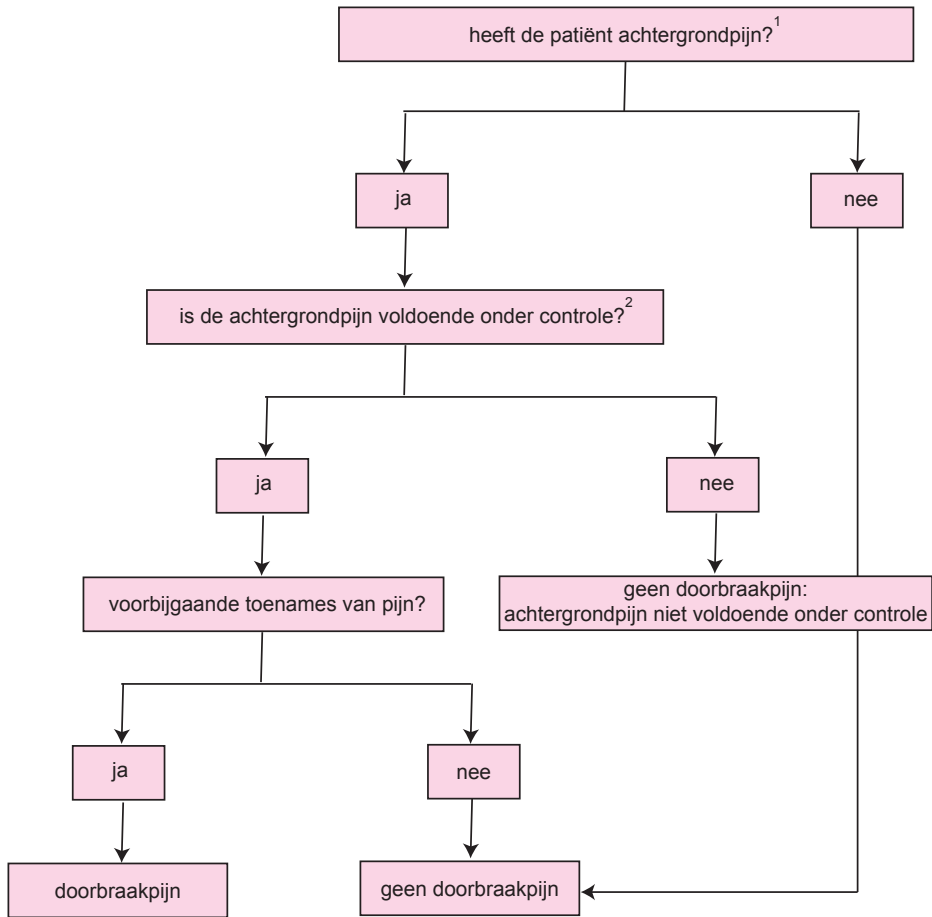
Bij nociceptieve somatische pijn zijn somatische structuren betrokken, zoals huid, spieren, pezen, fascia, gewrichten en botten. Deze pijn heeft een scherp karakter en is in het algemeen goed te lokaliseren.

Viscerale pijn wordt veroorzaakt door beïnvloeding van inwendige organen in thorax of abdomen. Er is niet altijd sprake van daadwerkelijke weefselbeschadiging, ook bij druk op of rek van (het kapsel van) een orgaan kan pijn ontstaan. Viscerale pijn is meer krampend van karakter, wisselend in intensiteit en diffuser gelokaliseerd. Soms gaat viscerale pijn gepaard met zogenaamde '*referred pain*', dat wil zeggen dat de pijn wordt gevoeld in het dermatoom dat op hetzelfde ruggenmergssegment projecteert als het aangedane orgaan. Een voorbeeld hiervan is de pijn in de schouder bij leverkapsel- of diafragma-prikkeling.

Neuropathische pijn wordt veroorzaakt door beschadiging van het (centrale of perifere) zenuwstelsel. Het kan gepaard gaan met negatieve neurologische symptomen zoals sensibiliteitsstoornissen en wordt beschreven als schietend, brandend en/of tintelend met soms uitstraling in het traject van de aangedane zenuw. Patiënten omschrijven deze pijn vaak als '*rare*' pijn, '*alsof er mieren onder de huid lopen*'. Neuropathische pijn is veel moeilijker te bestrijden met analgetica en/of fysiotherapie dan nociceptieve pijn.

Doorbraakpijn

Onder doorbraakpijn wordt een plotseling optredende, meestal relatief kortdurende maar vaak heftige toenemende pijn verstaan die optreedt naast een meer continue chronisch aanwezige pijn, waarbij de laatste adequaat behandeld is.



Figuur 4. Diagnostiek van doorbraakpijn (naar Davies, 2010).

¹ achtergrondpijn is pijn die gedurende de vorige week > 12 uur per dag aanwezig is (of aanwezig geweest zou zijn als geen pijnbehandeling zou plaatsvinden);

² voldoende gereguleerd is pijn omschreven als 'geen' of 'licht' (Numerieke Rating Schaal (NRS) < 4) gedurende > 12 uur per dag.

Doorbraakpijn komt voor bij ruim de helft van de patiënten met kanker. Het treedt op in aanvallen van gemiddeld 30 minuten (variërend van 1 tot 240 minuten) in een wisselende frequentie tot gemiddeld viermaal per dag. Deze pijn aanvallen kunnen spontaan optreden zonder duidelijke oorzaak of gerelateerd zijn aan bepaalde houdingen of bewegingen. Ook 'end-of-dose'-pijn, dat wil zeggen pijn die optreedt aan het eind van het doseringsinterval van het analgeticum, wordt door sommigen beschouwd als een vorm van doorbraakpijn.

Oorzaken van pijn bij kanker

Pijn bij kanker kan diverse oorzaken hebben: de tumor of metastasen zelf of de behandeling van de ziekte. Maar pijn kan ook indirect met de kanker te maken hebben of er zelfs helemaal los van staan. In veel gevallen is er sprake van een combinatie van oorzaken en typen pijn en is pijn aanwezig op meerdere plaatsen.

Bij kanker kan de tumormassa van primaire tumor of metastasen druk op, of uitrekking van weefsel veroorzaken met daardoor prikkeling van mechanische nociceptoren. Daarnaast kunnen de neoplastische cellen zorgen voor een lokale inflammatoire reactie wat leidt tot activatie van nociceptoren. De mate van pijn is sterk gerelateerd aan de plaats van de (primaire) tumor. Zo gaat kanker van bot, cervix, oropharynx en tractus digestivus vaak samen met pijn. Bij bijvoorbeeld leukemie en lymfomen is dit minder het geval.

Botmetastasen zijn de meest algemeen voorkomende oorzaak van chronische pijn bij kanker. Deze pijn kan worden veroorzaakt door lokale destructie van het bot, pathologische fracturen, extraossale infiltratie van weke delen, compressie van zenuwweefsel (ruggenmerg of zenuwwortels) en mechanische prikkeling van het periost.

Tumorgroei kan ook leiden tot uitrekking van holle organen, prikkeling van pleura of peritoneum of obstructie van bijvoorbeeld darm of galwegen. Obstructie gaat vaak gepaard met diffuse en krampende pijn of koliekpijnen en kan ook aanleiding geven tot misselijkheid, braken of anorexie. Ook ascites kan pijn geven door druk of rek.

Als tumorweefsel leidt tot compromittering van zenuwweefsel, kan dit leiden tot heftige neuropathische pijn. Denk bijvoorbeeld aan ingroei in de plexus brachialis bij longkanker. Directe druk op zenuwen of infiltratie van zenuwweefsel door tumorcellen geeft aanleiding tot heftige, pijnlijke ontladingen in de aangedane neuronen.

Voorbeelden van pijn bij kanker door de behandeling zijn de acute pijn als gevolg van diagnostische interventies, pijn tijdens intraveneuze of intraperitoneale infusie van chemotherapie, pijn als gevolg van de chemotherapie (hoofdpijn, mondklachten, spierpijn, pijnlijke perifere neuropathie), pijn na een operatieve ingreep of pijn na bestraling (leidend tot huidklachten, enteritis, neuropathie en/of passagère toename van pijn door zwelling in bestraalde metastasen, de zogenaamde '*flare-up*').

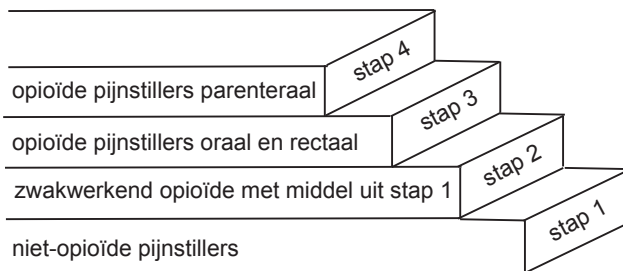
Tenslotte kunnen patiënten gelijktijdig last hebben van aandoeningen die geen rechtstreeks verband hebben met hun kanker maar die ook pijn veroorzaken, zoals obstipatie, spierspasmen, houdingsklachten, decubitus, lymfoedeem, spierspasmen, (post-)herpetische neuralgie en diepveneuze trombose. En ook iemand met kanker kan last hebben van bijvoorbeeld degeneratieve lagerugklachten of een hernia.

Pijnbehandeling

Inleiding

Pijnbeleving is subjectief. Talrijke psychische, sociale en culturele factoren bepalen hoe mensen de pijnprikkel ervaren (pijndrempel), welke betekenis zij aan de pijn toekennen (interpretatie) en hoe zij de klacht presenteren (hulpvraag). Angst, onrust, onzekerheid en eenzaamheid kunnen de pijnbeleving verergeren, aandacht, geruststelling en afleiding kunnen haar verminderen. Aandacht voor deze pijnbeïnvloedende factoren, goede informatie en educatie van patiënten, ook ten aanzien van eventuele vooroordelen betreffende het gebruik van opioïden, draagt bij aan het effect van medicamenteuze pijnbehandeling.

Oorzakelijke behandeling van de onderliggende oorzaak is essentieel. Als dit niet (meer) mogelijk is, is symptomatische pijnbehandeling aangewezen. De wijze van pijnbehandeling is afhankelijk van de oorzaak en de intensiteit van de pijn. Een goede diagnose van de soort pijn (nociceptief, visceraal en/of neuropathisch) is van belang. Een stapsgewijze aanpak gebaseerd op de pijnladder van de WHO (figuur 5) is het uitgangspunt bij de symptomatische behandeling van pijn bij kanker. Om de pijn adequaat te behandelen, moet men het juiste middel in voldoende hoge dosering toedienen op vaste tijdstippen met de juiste frequentie (afhankelijk van de werkingsduur). Regelmatige evaluatie en waar nodig bijstelling van het beleid is essentieel.



Figuur 5. De WHO-pijnladder.

Het doel van pijnbehandeling is de pijn voor patiënt hanteerbaar te houden met aanvaardbare bijwerkingen. Bij complexe problemen kan verwijzing naar een pijnspecialist of overleg met een palliatief consultatieteam geïndiceerd zijn.

WHO-pijnladder

De hier geformuleerde principes inzake het gebruik van analgetica en opioïden tegen pijn bij kanker zijn ontleend aan bestaande richtlijnen en adviezen voor pijnbestrijding en palliatieve zorg (De Graeff *et al*, 2010).

In stap 1 worden paracetamol en/of NSAID's gebruikt. Paracetamol is eerste keuze, omdat dit middel een breed veiligheidsprofiel heeft en er zeer ruime ervaring mee is opgedaan.

Bij onvoldoende effect van paracetamol of wanneer tevens een anti-inflammatoir effect gewenst is, wordt een NSAID toegevoegd. Een conventioneel NSAID is eerste keus.

De dosering wordt zo laag mogelijk gehouden, verhoging tot boven de geregistreerde maximale dosis heeft geen meerwaarde: de kans op bijwerkingen neemt toe, terwijl er geen bewijs voor extra pijnvermindering is. Ook combinatie van verschillende NSAID's geeft geen extra pijnvermindering, maar wel een grotere kans op bijwerkingen.

Er moet rekening worden gehouden met risicofactoren en contra-indicaties (verminderde nierfunctie, cardiovasculair of gastro-intestinaal). Een protonpompremmer wordt toegevoegd bij een verhoogd gastro-intestinaal risico als NSAID-gebruik onvermijdelijk is.

Hoewel het exacte werkingsmechanisme van paracetamol niet bekend is, wordt toch aangenomen dat het een ander perifeer aangrijpingspunt heeft dan de NSAID's.

Daarom kan voor adequate pijnstilling (met het oog op het laag houden van de NSAID-dosering) een NSAID met paracetamol worden gecombineerd. Vooral bij ouderen met chronische pijnklachten kan dit wenselijk zijn. Dit advies is niet wetenschappelijk onderbouwd, maar berust op consensus.

Stap 2 van de WHO-ladder wordt in de palliatieve fase in principe overgeslagen.

Onderzoek laat zien dat het overslaan van stap 2 leidt tot betere pijnstilling (Maltoni *et al*, 2005). De actieve vorm van codeïne is morfine, en tien procent van de bevolking mist het enzym CYP2D6 dat nodig is voor de omzetting van codeïne in morfine ('*poor metabolizer*').

Stap 3 bevat toevoegen van een sterkwerkend opioïd. Als paracetamol, al dan niet in combinatie met een NSAID, in optimale dosering onvoldoende effect heeft op de pijn, wordt gestart met een sterk werkend opioïd. Het kan zinvol zijn een analgeticum uit stap 1 te handhaven vanwege het synergistisch en opioïdsparend effect (McNicol *et al*, 2005).

Voor de orale behandeling met opioïden hebben preparaten zoals morfine, oxycodon of hydromorfon met vertraagde afgifte, tweemaal daags op vaste tijden, de voorkeur. Indien gekozen wordt voor transdermale toediening, kan fentanyl worden

voorgeschreven. Ook buprenorfine is beschikbaar voor transdermale toediening. Er zijn (nog) geen vergelijkende studies met andere opioïden.

Methadon is een sterk werkend opioïd dat zowel op de μ - als δ -opioïdreceptor een agonistisch effect heeft. Daarnaast is het ook een NMDA-antagonist en een sterke serotonine- en noradrenalineheropnameremmer. Methadon kan een meerwaarde hebben bij complexe, gecombineerd nociceptieve en neuropathische pijn waarbij sensitisatie een rol speelt. Omdat de farmacokinetische eigenschappen niet lineair zijn en sterk individueel variabel, moet methadon bij voorkeur worden voorgeschreven in overleg met artsen die hier ervaring mee hebben.

Opioïden hebben geen maximale dosering. Als de patiënt goed reageert, kan de dosering geleidelijk worden opgehoogd om het gewenste analgetische effect te bereiken.

De individuele reactie op opioïden kan per patiënt sterk wisselen. Dit geldt zowel voor het analgetisch effect als voor de bijwerkingen. Opioïdrotatie of opioïdswitch is het vervangen van het ene opioïd door een ander bij patiënten die ofwel te veel pijn houden ondanks adequate dosering, dan wel te veel bijwerkingen ervaren. De theoretische basis voor opioïdrotatie berust op het principe van incomplete kruistolerantie. De praktijk is niet gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek maar op klinische ervaring, expert opinion en consensus (Quigley, 2004). In een recent systematisch review betreffende ongecontroleerde trials met 679 patiënten werden succespercentages van 40-80% gerapporteerd (Dale *et al*, 2011).

Bij opioïdrotatie hoeft er niet te worden afgebouwd en ingeslopen, men stopt met het ene en start met het andere middel. Als geroteerd wordt vanwege bijwerkingen wordt geadviseerd om in principe terug te gaan naar 75% van de berekende equi-analgetische dosis. Wanneer opioïdrotatie wordt toegepast vanwege onvoldoende pijnstillend effect dan wordt overgegaan op 100% van de equi-analgetische dosis. Zie tabel 1 voor equi-analgetische doseringen van veel gebruikte opioïden.

De meest frequent voorkomende bijwerking van opioïden is obstipatie. Daarom moeten opioïden altijd gecombineerd worden met een laxans. Misselijkheid en braken treden met name op bij de start van de behandeling of bij dosisverhoging; meestal verdwijnen deze klachten binnen enkele dagen. Een tijdelijke behandeling met anti-emetica kan aangewezen zijn.

Verslaving is in het algemeen geen probleem als opioïden als pijnstiller worden gebruikt bij een duidelijk aanwijsbare oorzaak van pijn. Om lichamelijke onthoudingsverschijnselen te voorkomen, moet de dosering bij verlaging geleidelijk worden afgebouwd.

morfine		fentanyl	oxycodon		hydromorfon		tramadol	buprenorfine
p.o.	s.c./	pleister	p.o.	s.c./	p.o.	s.c./	p.o.	pleister
	i.v.			i.v.		i.v.		
mg/	mg/	µg/uur	mg/	mg/	mg/	mg/	mg/	µg/uur
24 u	24 u		24 u	24 u	24 u	24 u		
30	10	12	15	7.5	4 ²	1.3	150	-
60	20	25	30	15	8	2.7	300	-
120	40	50	60	30	16	5.3	- ³	52.5
180	60	75	90	45	24	8	-	-
240	80	100	120	60	32	10.7	-	105
360	120	150	180	90	48	16	-	- ⁴
480	160	200	240	120	64	31.3	-	-

Tabel 1. Omrekentabel opioïden¹.

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

² deze dosering kan in de praktijk niet worden gegeven omdat de laagste dagdosering van het SR-preparaat 4 mg is en het middel 2 keer daags moet worden gegeven;

³ hogere doseringen dan 400 mg/dag worden niet geadviseerd;

⁴ hogere doseringen dan 140 µg/uur worden niet geadviseerd.

Bron: www.pallialine.nl

De behandeling van doorbraakpijn

Als er sprake is van oorzakelijke of uitlokkende factoren voor het optreden van doorbraakpijn, wordt geprobeerd om deze te behandelen danwel te vermijden. Medicatie voor symptomatische behandeling van doorbraakpijn wordt doorbraak-, escape- of rescuemedicatie genoemd. Opioïden zijn het middel van eerste keuze (Davies, 2009).

Oraal wordt een immediate-release-preparaat geadviseerd, met name met morfine en oxycodon, indien mogelijk hetzelfde middel als voor de onderhoudsbehandeling wordt gegeven. De patiënt krijgt de instructie de doorbraakmedicatie te gebruiken wanneer zich een pijnexacerbatie voordoet. Wanneer een bepaalde handeling, zoals verzorging, systematisch pijn veroorzaakt, kan de doorbraakmedicatie preventief worden genomen. De European Association for Palliative Care beveelt aan doorbraakpijn te behandelen met een vaste proportie van de dagelijks opioïdonderhoudsdosering in de vorm van een immediate-release-preparaat. Voor orale doorbraakmedicatie wordt meestal een dosering van 15% van de dagdosis geadviseerd. Hiervoor is geen wetenschappelijke onderbouwing. Als er vaker dan driemaal per dag doorbraakmedicatie nodig blijkt,

wordt de onderhoudsdosering met 50% verhoogd (Caraceni, 2012).

Het ideale middel voor de behandeling van doorbraakpijn werkt snel en niet langer dan de duur van de episode van doorbraakpijn. De duur van een aanval van doorbraakpijn is in 31% van de gevallen korter dan 15 minuten, in 33% tussen de 15 en 30 minuten en in 23% 30-60 minuten.

De werking van immediate-release-preparaten begint na 20-30 minuten, is maximaal na 60-90 minuten en houdt ongeveer 4 uur aan. Het farmacokinetisch profiel van deze middelen komt dus niet overeen met het profiel van doorbraakpijn: de werking treedt laat in en houdt langer aan dan noodzakelijk.

Recent zijn de snelwerkende fentanylpreparaten (rapid onset opioids, ROO's) beschikbaar gekomen: diverse middelen met verschillende toedieningswegen: buccaal, oromucosaal, sublinguaal en intranasaal. Van al deze middelen is gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek gepubliceerd dat laat zien dat snelwerkend fentanyl effectiever is dan placebo bij de behandeling van doorbraakpijn bij kanker (De Graeff, 2014).

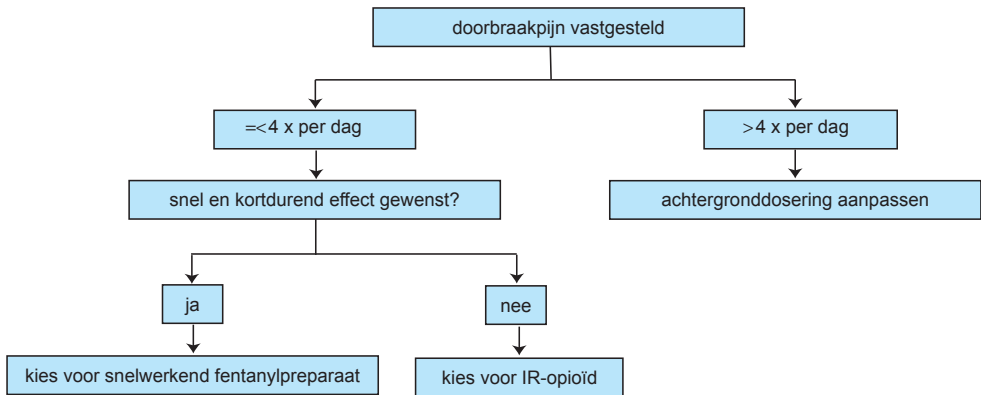
De dosering van deze preparaten is onafhankelijk van de dosering van de onderhoudsbehandeling. Er wordt geadviseerd om te starten met de laagste dosering en de dosering te titreren aan de hand van het effect op de doorbraakpijn.

De kosten van de ROO's zijn hoog in verhouding tot de immediate-release-opioïdpreparaten. Bij de keuze van doorbraakmedicatie spelen kenmerken van de doorbraakpijnepisode, gebruiksgemak, bijwerkingen en kosten een rol. Bij slikproblemen hebben de snelwerkende fentanylpreparaten een duidelijk voordeel. Stomatitis en verkoudheid zijn geen contra-indicatie. Neusbloedingen zijn wel een contra-indicatie voor het gebruik van intranasaal fentanyl. Met betrekking tot toegankelijkheid, gemak van toediening en smaak scoorde de sublinguale toedieningsvorm het beste. De bijwerkingen (sufheid, duizeligheid, misselijkheid/braken en obstipatie) zijn niet anders dan van opioïden in het algemeen.

Er is geen vergelijkend onderzoek tussen de verschillende ROO's. Individuele voorkeur en kosten zijn de belangrijkste overwegingen bij het maken van een keuze.

Voor de keuze voor het type doorbraakmedicatie zie figuur 6.

In stap 4 komt de parenterale toediening van opioïden op het toneel. Indien er sprake is van instabiele pijn en zeker als een snel effect gewenst is, kan worden gekozen voor parenterale toediening van opioïden. Subcutane toediening heeft hierbij de voorkeur, zeker in de thuissituatie.



Figuur 6. Beslisboom voor keuze van doorbraakmedicatie (naar De Graeff, 2014).

Perispinale (epidurale of intrathecale) toediening van opioïden (meestal morfine), eventueel in combinatie met andere middelen zoals lokaal anesthetica, wordt toegepast als er sprake is van onvoldoende effect en/of ernstige bijwerkingen van oraal of transdermaal toegediende opioïden. Bij te verwachten langdurige toediening wordt meestal gebruik gemaakt van een volledig implanteerbaar toedieningssysteem en een draagbare pomp. Net als invasieve pijnbehandeling in de vorm van zenuwblokkade (bijvoorbeeld coeliacusblokkade en chordotomie) valt dit onder de verantwoordelijkheid van de anesthesioloog-pijnspecialist. Invasieve pijnbehandeling is slechts bij 5-10% van de patiënten met pijn bij kanker aangewezen.

Adjuvante pijnbehandeling

Pijn bij kanker is vaak een combinatie van nociceptieve, viscerale en neuropathische pijn. Toevoegen van andere medicamenten naast de WHO-pijnladder kan dan geïndiceerd zijn. Zie tabel 2 voor een samenvatting van eerste-keuze-middelen voor de behandeling van verschillende soorten pijn.

type pijn	medicatiekeuze
nociceptief-somatisch	WHO-pijnladder
nociceptief-visceraal	WHO-pijnladder, spasmolytica, corticosteroiden
neuropathisch	WHO-pijnladder, antidepressiva, anti-epileptica, NMDA-antagonisten

Tabel 2. Overzicht van de middelen van eerste keuze bij verschillende soorten pijn.

Bij pijn door botmetastasen en viscerale pijn door (lever)kapselspanning kunnen corticosteroïden een goed analgetisch effect hebben, hoewel hiervoor in een recente literatuurstudie slechts zwak bewijs werd gevonden (Paulsen *et al*, 2013).

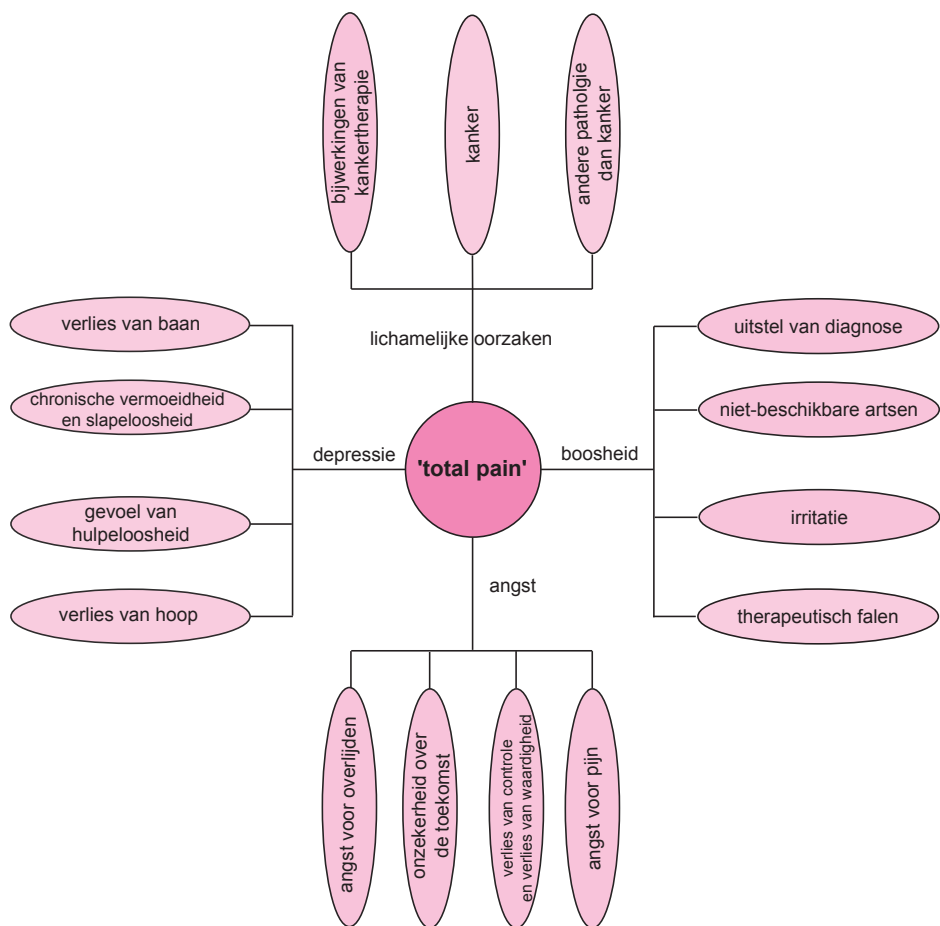
Er is geen systematisch onderzoek verricht naar het effect van opioïden bij patiënten met kanker en neuropathische pijn. In een Cochrane-review is het positieve effect van opioïden bij verschillende vormen van niet-oncologische neuropathische pijn aangetoond (McNicol *et al*, 2013). Het gebruik van adjuvante antineuropathische medicatie heeft vaak een opioïdsparend effect. Middelen van eerste keuze zijn anti-epileptica (met name calciumkanaalblockers gabapentine en pregabaline) en tricyclische antidepressiva. Zo nodig moeten middelen met verschillende werkingsmechanismen worden gecombineerd (Attal *et al*, 2010). Het advies is te beginnen met één middel en de dosering te titreren op geleide van respons en bijwerkingen (Schalkwijk *et al*, 2011).

Capsaïcine (het hete bestanddeel van rode peper) vermindert de hoeveelheid substance P in perifere sensorische neuronen. Er is weinig onderzoek verricht naar het effect van capsaïcinecrème (0.025/0.075% in lanettecrème FNA, 4 dd op de pijnlijke plekken) bij neuropathische pijn. Bijwerkingen zoals branderige en rode huid treden regelmatig op. Voor gelocaliseerde pijn kan behandeling met capsaïcine 8%- of lidocaïne 5%-pleister een mogelijkheid zijn. Hiervoor is verwijzing naar een pijnspecialist noodzakelijk.

Total Pain

De ernst van de pijn die een patiënt ervaart, wordt mede bepaald door de wijze waarop hij of zij met ziekte en lijden omgaat. Een pijnprikkel leidt via de eerder beschreven processen in eerste instantie tot pijngewaarwording. Bijkomende gevoelens als angst, verdriet, boosheid of depressie zorgen er uiteindelijk voor dat de waargenomen pijnprikkel op een bepaalde manier wordt beleefd. Pijnbeleving is subjectief en wordt beïnvloed door psychologische, sociale, spirituele en culturele factoren. Pijnbeleving leidt tenslotte tot pijngedrag; dit is hetgeen de omgeving (waaronder de zorgverlener) ziet en hoort van de patiënt.

Dame Cicely Saunders, een van de oprichters van de moderne hospicebeweging en grondlegger van de palliatieve zorg in Engeland, heeft dit beschreven in het concept van 'Total Pain'. Total Pain omschrijft het lijden in al zijn facetten (figuur 7).



Figuur 7. Total Pain.

Naast aandacht voor de somatiek, is onderkenning van de invloed van cognitieve, affectieve, gedragsmatige, sociale, existentiële en culturele factoren van belang bij een multidimensionele integrale benadering van de patiënt. Dit kan bijdragen aan een meer effectieve behandeling van de pijn.

Samenvatting

Pijn bij kanker komt veel voor en kan grote gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven van de patiënt. Voor een goede behandeling is onderscheid tussen de verschillende soorten pijn en aandacht voor alle dimensies van pijn essentieel. Waar mogelijk wordt de oorzaak van de pijn behandeld. Symptomatische behandeling

bestaat uit niet-medicamenteuze en medicamenteuze interventies. De WHO-pijnladder is het uitgangspunt voor medicamenteuze behandeling. Er wordt vooral gebruik gemaakt van oraal en transdermaal toegediende middelen volgens een vast schema. Alleen medicatie tegen doorbraakpijn wordt 'zo nodig' voorgeschreven. Preventie en behandeling van bijwerkingen is van groot belang. Adjuvante middelen worden toegevoegd bij viscerale en/of neuropathische pijn. In specifieke gevallen kunnen invasieve behandelingen door een anesthesioloog-pijnspecialist worden toegepast.

Referenties

Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 1113–1123.

Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennet M, Brunelli C, Cherny N, Dale O, DeConno F, Fallon, Hnna M, Faksvag Haugen F, Julh G, King S, Klepstad P, Laugsand E, Maltoni M, Mercadente S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone P, Tassinari D, Zepetella G. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncology* 2012; 13: e58-68.

CBO (Kwaliteitsorgaan voor de gezondheidszorg)/VIKC. Richtlijn Pijn bij kanker (2008). Beschikbaar via www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/overzicht-richtlijnen/Oncologie.

Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens, AM, Zepetella, G. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur.J.Pain* 2009; 13: 331-338.

Davies AN. Breakthrough pain is often poorly controlled in patients with cancer. *Guidelines in Practice* 2010; 13 (4): 37-40. Beschikbaar via www.eguidelines.co.uk/eguidelinesmain/gip/vol_13/apr_10/davies_pain_apr10.php

De Graeff A, van Bommel JMP, van Deijck RHPD, van den Eynden BRIC, Krol RJA, Oldenmenger WH, Vollaard EJ. Palliatieve zorg – richtlijnen voor de praktijk. 2010, VIKC. Beschikbaar via www.pallialine.nl.

De Graeff A. Behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker. *Ned Tijdschr Oncol* 2014; 11: 46-50.

Handboek Pijn geneeskunde. Editors: Huygen FJPM, van Kleef M, Vissers KCP, Zuurmond WWA. 2014, de Tijdstroom. ISBN 9789058982407.

Loeser JD. In: Turner P (Ed). *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. London: MacMillan, 1980, pp 313-316.

Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, Passardi A, Calpona S, Turriziani A, Speranza R, Tassinari D, Magnani P, Saccani D, Montanari L, Roudnas B, Amadori D, Fabbri L, Nanni O, Raulli P, Poggi B, Fochessati F, Giannunzio D, Barbagallo ML, Minnotti V, Betti M, Giordani S, Piazza E, Scapaticci R, Ferrario S. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer* 2005; 13: 888-94.

McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD005180.

Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 29;8:CD006146. doi: 10.1002/14651858.CD006146.pub2.

Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150:971-9.

Paulsen O, Aass N, Kaasa S, Dale O. Do Corticosteroids Provide Analgesic Effects in Cancer Patients? A Systematic Literature Review. *J. Pain Sympt Man* 2013 Vol. 46 No. 1, 96-105.

Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; CD004847.

Schalkwijk A, Verhagen CAHHVM, Engels Y, Hekster YA, Vissers, KCP. Valkuilen in de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2011; 155: A2494

PROF. DR HW FRIJLINK



Erik Frijlink (1960) is sinds 1998 hoogleraar Farmaceutische Technologie en Biofarmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen. Daarvoor was hij hoofd van de afdeling Farmaceutische Ontwikkeling van Solvay Pharmaceuticals.

Het onderzoek van Frijlink richt zich op nieuwe systemen voor pulmonale toediening van geneesmiddelen (inhalatie), orale geneesmiddelen die het farmacon gericht in verschillende delen van de darm afgeven, de productie van nanokristallen van geneesmiddelen en de stabilisatie van biofarmaceutica zoals therapeutische eiwitten en vaccins. Hij is (co-)auteur van meer dan 150 peer-reviewed publicaties en wordt genoemd als uitvinder op 12 patenten.

Frijlink is winnaar van de Astellas Basic Science Award 2008-2009 en van de Wubbo Ockelsprijs 2010.

HW Frijlink

Inleiding

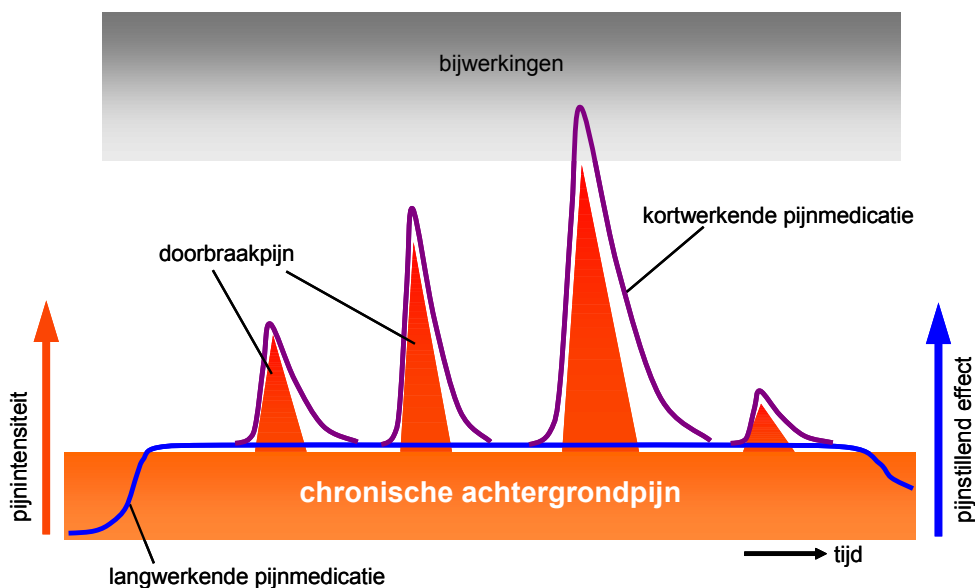
De pijnladder van de WHO adviseert als derde en laatste stap in de pijnbestrijding bij kanker het gebruik van sterkwerkende opiaten of opioïden. Als eerste stap wordt het gebruik van zwakker werkende analgetica zoals paracetamol en NSAID's geadviseerd, terwijl in stap twee zwakwerkende opioïden zoals codeïne en tramadol worden toegepast (Integraal Kankercentrum Nederland, 2008, zie ook blz 26).

Vanwege hun superieure analgetisch effect vormen sterkwerkende opiaten en opioïden nog altijd de hoeksteen van de behandeling van ernstige pijn bij maligne aandoeningen. De belangrijkste vertegenwoordigers van deze groep stoffen zijn: morfine, fentanyl, oxycodon en hydromorfon. Verder worden ook methadon en buprenorfine tot deze groep gerekend. De vier eerstgenoemde stoffen worden beschouwd als eerste-keuzemiddelen in de behandeling van maligne pijnen (Van Oijk *et al*, 2012). Uiteraard zijn er meer opiaten en opioïden beschikbaar, maar deze middelen zijn om verschillende redenen minder geschikt voor langdurige pijnbestrijding en zij zullen hier niet behandeld worden.

Tussen de 50 en 65% van alle kankerpatiënten ervaart ernstige pijnen die de kwaliteit van leven ingrijpend aantasten. De behandeling van pijnklachten is dan ook een essentieel onderdeel van de farmacotherapie bij maligne aandoeningen. Pijn bij kanker is complex en kan verschillende oorzaken hebben zoals weefselbeschadiging, compressie of neoplastische ingroei in perifere zenuwen. In het bijzonder de neuropathische pijnen zijn vaak chronisch en veroorzaken een voortdurende achtergrondpijn. Daarnaast komen de zogenaamde doorbraakpijnen voor.

Doorbraakpijnen zijn plotseling optredende ernstige pijnpieken die optreden ondanks de bestaande (langdurige) pijnmedicatie. Doorbraakpijnen worden gekenmerkt door het feit dat ze snel (soms al na 3 minuten) hun maximum intensiteit bereiken en meestal na 30 tot 60 minuten weer afnemen. Alhoewel de oorzaak van doorbraakpijnen veelal onbekend is, worden drie soorten doorbraakpijn onderscheiden: 'incidentele pijn' die gerelateerd kan worden aan bepaalde activiteiten zoals bewegingen of hoesten, 'idiopathische pijn' die niet direct gerelateerd kan worden aan een bepaalde gebeurtenis en 'end of dose'-pijn die optreedt aan het eind van het doseringsinterval van de langwerkende pijnmedicatie (Vissers, 2010). Bij de behandeling kan onderscheid worden gemaakt tussen chronische achtergrondpijnen (die om een langdurige therapie vragen) en de kortdurende doorbraakpijnen (die ook slechts kortdurend

maar wel snel behandeld moeten worden). De farmacotherapie bij deze behandeling verschilt aanzienlijk. Figuur 1 geeft een schematisch beeld van de pijnintensiteit die kan optreden bij kankerpatiënten met chronische achtergrondpijn en doorbraakpijn. Voorts wordt de pijnstillende therapie getoond die daarbij gewenst is. De figuur maakt duidelijk dat ter bestrijding van de chronische achtergrondpijn een langdurig basisniveau aan pijnstilling wenselijk is. Daarnaast vragen de doorbraakpijnen om het gebruik van een snel en kortwerkend analgeticum dat bovenop de chronische therapie wordt toegepast.



Figuur 1. Schematische weergave van de pijnintensiteit bij patiënten met chronische pijn en doorbraakpijn en het daarbij gewenste pijnstillende effect veroorzaakt door verschillende typen medicatie.

In dit hoofdstuk worden de farmaceutisch technologische en biofarmaceutische aspecten van de verschillende toedieningsvormen met morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon en buprenorfine besproken. Uiteraard zijn daarmee niet alle opiaten en opioïden behandeld, maar deze selectie omvat de belangrijkste middelen met de meest voorkomende toedieningswegen en producttypen.

Doel en productontwerp

Het analgetische effect dat sterk werkende opiaten en opioïden kunnen geven, maakt deze stoffen in principe geschikt voor de toepassing bij zowel de langdurige pijn als de doorbraakpijnen. Helaas zijn de farmacokinetische eigenschappen van de meeste opiaten echter zodanig ongelukkig dat deze stoffen in de praktijk eigenlijk totaal ongeschikt zijn voor beide toepassingen. Tabel 1 geeft een overzicht van de farmacokinetische eigenschappen van de verschillende opiaten en opioïden. Voor de toepassing als langwerkend analgeticum is de eliminatiehalfwaardetijd van de middelen van eerste keus relatief kort. Slechts wanneer er een hoge toedieningsfrequentie (tenminste 4 tot 6 maal daags) wordt aangehouden, zal er gedurende de hele dag adequate pijnstilling plaatsvinden. Verder blijken veel stoffen na orale toediening een hoog first-pass-effect te vertonen, wat de ontwikkeling van orale slow-release-producten bemoeilijkt. De gevolgen van het first-pass-effect worden voorts gecompliceerd door het feit dat uit de verschillende farmaca zowel actieve als inactieve metabolieten worden gevormd. Wanneer ter bestrijding van doorbraakpijnen een snelle absorptie is gewenst, dan is de orale route ongeschikt, omdat de maximale plasmaspiegel veelal pas na meer dan 30 tot 60 minuten wordt bereikt. Gezien de chemische structuur van de meeste opiaten en opioïden (amines) mag worden verwacht dat de absorptie pas na het verlaten van de maag plaatsvindt. Ook hier zal het grote first-pass-effect een complicerende factor zijn.

stofnaam	eliminatie- halfwaardetijd (uren)	orale biologische beschikbaarheid (%)	tijd tot maximum plasmaspiegel na orale toediening (min)	effectiviteit ten opzichte van morfine
morfine	2-3.5	25-40	60	-
oxycodon	2-5	60-78	90	2*
hydromorfon	2-3	32	30-90	5
fentanyl	3.7	32	-	50-100
buprenorfine	3-5	<10	-	25-40

Tabel 1. Intrinsieke farmacokinetische eigenschappen van verschillende opiaten en opioïden en de effectiviteit als pijnstillers (in morfine-equivalenten).

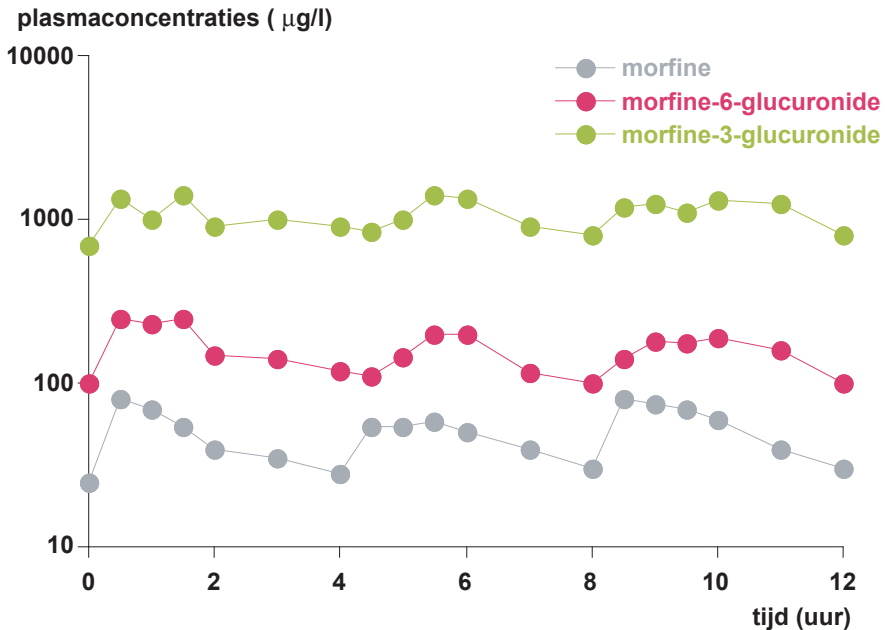
**na orale toediening*

Bronnen: Inturrisi, 2002; Grassin-Delyle et al, 2012; Lötsch et al, 2012; Smith, 2011; Informatorium Medicamentorum 2014; Kalso en Vainio, 1990.

Om de excellente analgetische werking van de opiaten en opioïden toch optimaal aan de patiënt ten goede te laten komen, voor zowel langdurige pijnbestrijding als voor de behandeling van doorbraakpijn, moeten nieuwe toedieningsroutes en daarbij behorende geavanceerde toedieningsvormen voor deze farmaca worden ontwikkeld en toegepast (Plante en VanItallie, 2010).

Om achtergrondpijnen bij kanker te bestrijden, is een continue langdurige analgesie noodzakelijk. Gezien de eliminatiesnelheid van de meeste farmaca uit tabel 1 en de wens om de doseringsfrequentie laag te houden (in verband met therapietrouw en gebruiksgemak) kan dit alleen worden bereikt door producten met een vertraagde afgifte te gebruiken (Gudin, 2013). Patiënten geven vanwege het gebruiksgemak en comfort de voorkeur aan de orale toedieningsroute, ook omdat er niet (zoals bij een injectie) een verpleegkundige noodzakelijk is voor de toediening. Het lijkt dan ook logisch en wenselijk om vaste orale producten met een vertraagde afgifte van het farmacon hiervoor te gebruiken. Van morfine, oxycodon en hydromorfon zijn dit type producten beschikbaar, maar van fentanyl en buprenorfine zijn geen orale producten beschikbaar. De biologische beschikbaarheid van deze stoffen is vanwege het hoge first-pass-effect laag tot zeer laag (10-30%). Wanneer van deze farmaca een vertraagde-afgifteproduct gemaakt wordt, dan neemt het first-pass-effect verder toe (ten gevolge van een minder snelle verzadiging van de metaboliserende enzymen) en wordt de biologische beschikbaarheid nog lager. Bovendien neemt ook de variatie in de biologische beschikbaarheid toe.

Het first-pass-effect heeft ook gevolgen voor de producten waarvan wel een vaste orale toedieningsvorm met vertraagde afgifte beschikbaar is. Immers ook morfine en hydromorfon hebben een hoog first-pass-effect (rond de 70%). Dat een preparaat met vertraagde afgifte van morfine niet resulteert in een niet-werkend product met minimale biologische beschikbaarheid kan worden verklaard door het feit dat een belangrijke metaboliet, morfine-6-glucuronide, ook werkzaam is (Smith, 2011). De toegenomen omzetting van morfine in morfine-6-glucuronide, die optreedt wanneer een preparaat met vertraagde afgifte wordt gebruikt, resulteert dus niet in een afname van het analgetisch effect. In figuur 2 worden de plasmaspiegels van morfine en de twee belangrijkste metabolieten getoond na toediening van morfine oraal met onmiddellijke afgifte. Voor hydromorfon geldt dat de biologische beschikbaarheid van producten met vertraagde afgifte overeenkomt met de beschikbaarheid van producten met onmiddellijke afgifte (Turgeon *et al*, 2010). Bovendien is ook hydromorfon-6-glucuronide een actieve metaboliet (Smith, 2011). Oxycodon zelf heeft een wat hogere biologische beschikbaarheid waardoor de effecten van het vertragen van de absorptie



Figuur 2. Plasmaconcentraties in steady-state, van morfine (23.3 mg dosis) en de twee belangrijkste metabolieten op dag 7 van toediening van morfinetabletten met onmiddellijke afgifte (naar Gourlay, 1998).

minder groot zijn. De actieve metaboliet oxymorfon wordt slechts in zeer geringe mate gevormd (Smith, 2011).

Fentanyl heeft geen actieve metabolieten. De belangrijkste metaboliet norfentanyl is inactief. Orale producten zijn vanwege het hoge first-pass-effect dan ook niet ontwikkeld. Om toch een langdurige pijnstilling te kunnen bieden, zijn transdermale pleisters ontwikkeld. Met deze toedieningsvorm wordt het first-pass-metabolisme omzeild (de biologische beschikbaarheid van fentanyl is transdermaal 90%) en kunnen bovendien patiënten met slikproblemen worden behandeld. De fentanylpleisters werken drie dagen en zijn dus gebruiksvriendelijke toedieningsvormen voor langdurige behandeling. Ook van buprenorfine zijn pleisters voor transdermale toediening ontwikkeld die meerdere dagen werkzaam zijn (Cachia en Ahmedzai, 2011; Grape *et al*, 2010; Margetts en Saywer, 2007). De sublinguale vorm van buprenorfine heeft een trage absorptie en kan daarom ook voor de behandeling van langdurige achtergrondpijnen worden ingezet. Van morfine, hydromorfon en oxycodon zijn geen transdermale toedieningsvormen beschikbaar. De reden daarvoor is dat deze farmaca veel hoger gedoseerd moeten worden (vanwege hun geringere analgetisch effect) en dan zouden pleisters met een zeer groot oppervlak gebruikt moeten worden.

Bovendien resulteert de lage log P van deze farmaca in een zeer trage absorptie over de huid. Dat betekent dat voor deze drie stoffen werkzame plasmaspiegels uiteindelijk alleen bereikt kunnen worden wanneer transdermale pleisters met een onaanvaardbaar groot oppervlak gebruikt zouden worden (Margetts en Sawyer, 2007).

Met de beschikbaarheid van zowel verschillende orale producten met vertraagde afgifte als transdermale producten die meerdere dagen werken, lijken er voldoende mogelijkheden beschikbaar om achtergrondpijnen effectief chronisch te behandelen. Dit geldt niet alleen in de klinische omgeving maar ook in de thuissituatie.

De effectieve behandeling van doorbraakpijnen vraagt om een geheel andere therapeutische benadering. De snelle toename van de pijn na de doorbraak vraagt om een product dat zeer snel (het liefst direct na toediening) werkt. Daarnaast vraagt het gegeven dat doorbraakpijnen vaak niet langer dan 60 minuten duren, om een product dat ook snel weer geëlimineerd wordt. Gezien de korte eliminatiehalfwaardetijd van veel opiaten en opioïden (zie tabel 1) zijn producten met een korte werkingsduur goed te ontwikkelen. Het probleem in de ontwikkeling van effectieve producten tegen doorbraakpijnen ligt in het zeer snel verkrijgen van een analgetisch effect. Om reeds enige minuten na toediening een adequaat pijnstillend effect te krijgen, is het noodzakelijk dat de systemische absorptie van het grootste deel van de dosis binnen 2 tot 5 minuten plaatsvindt. Dit gegeven maakt toediening via de orale route ongeschikt, hoe zeer deze door de patiënt ook als toedieningsweg van de eerste keuze wordt beschouwd. Zelfs wanneer het opiaat of opioïde in opgeloste vorm, of als zeer snel oplopende vaste vorm (bijvoorbeeld een smelttablet zoals OxyNorm Instant®), wordt toegediend, zal altijd eerst de maag gepasseerd moeten worden voordat intestinale absorptie kan plaatsvinden. Werkzame plasmaconcentraties zullen dus, zelfs onder de meest gunstige omstandigheden, nooit in minder dan 15 tot 30 minuten bereikt kunnen worden (Smith, 2012a; Jandhyala *et al*, 2013). Dranken of orodispergeerbare of smelttabletten zijn dan ook geen geschikte therapie bij doorbraakpijnen.

Gezien de ernst van de doorbraakpijnen is het wenselijk dat er sneller beschikbare toedieningsvormen worden ingezet. Een intraveneuze of subcutane injectie biedt zonder meer de snelste analgesie, maar deze toedieningsroutes zijn belastend voor de patiënt en vragen om de inzet van medisch geschoold personeel, wat niet altijd direct beschikbaar is. Daarom zijn deze parenterale vormen minder gewenst voor de thuissituatie.

Om toch een snelle absorptie van het opiaat of opioïde te krijgen, moet er dus een toedieningsroute gekozen worden waarbij het farmacon (in tegenstelling tot de orale route) direct aan de absorberende membraan wordt aangeboden en moet het farmacon

zodanig worden geformuleerd dat het vervolgens snel die membraan kan passeren. Om een snelle absorptie te krijgen, lijken de mucosa van de mond, neus, longen en het rectum het meest geschikt voor directe toediening van het geneesmiddel. Orale transmucosale toedieningsvormen kunnen worden onderscheiden in sublinguale en buccale vormen. Opioiden voor oromucosale en nasale toediening zijn beschikbaar en producten voor pulmonale toediening zijn in ontwikkeling (Mercadante, 2011; Smith, 2012a; Smith, 2012b; Plante en VanItallie, 2010; Jandhyala *et al*, 2013; McWilliams en Fallon, 2013; Elsner *et al*, 2011). De rectale route lijkt minder geschikt voor opiaten en opioïden omdat via deze route het first-pass-effect slecht gedeeltelijk wordt omzeild, en omdat veel patiënten deze route als minder plezierig ervaren dan de oromucosale of nasale route. Transdermale toediening is ongeschikt omdat het passieve transport over de huid te traag is. Iontoforese kan het transport door de huid versnellen. Een op iontoforese gebaseerd transdermaal toedieningssysteem is in de Verenigde Staten beschikbaar, maar ook de absorptiesnelheid van dit systeem lijkt te laag om effectief de doorbraakpijnen te bestrijden (Sathyan *et al*, 2005; Power, 2007).

De snelheid waarmee een farmacon het absorberende membraan kan passeren wordt in belangrijke mate bepaald door de fysisch-chemische eigenschappen van het farmacon en de fysische staat waarin het zich in de toedieningsvorm bevindt. Het farmacon moet bij voorkeur al opgelost zijn in een waterig milieu of zeer snel oplossen in het waterige milieu aan de kant van het absorberende membraan, het liefst in een zo hoog mogelijke concentratie en in een niet-geïoniseerde toestand, zodat de drijvende kracht voor het transport over het membraan hoog is. Voorts moet het farmacon klein en lipofiel genoeg zijn om snel het membraan te kunnen passeren en is het wenselijk dat de dosering laag is zodat een hoge biologische beschikbaarheid al in korte tijd bereikt kan worden. Alleen wanneer aan deze voorwaarden voldaan wordt kan een snelle absorptie van het geneesmiddel verwacht worden. Tabel 2 geeft een overzicht van de belangrijkste fysisch-chemische eigenschappen van de verschillende opiaten en opioïden. De tabel laat zien dat de molecuulmassa's (met uitzondering van buprenorfine) en de pKa-waarden weinig van elkaar verschillen. Omdat alle getoonde verbindingen bij fysiologische pH-waarden voor het overgrote deel geprotoneerd zijn, is de oplosbaarheid voldoende om de stoffen in opgeloste vorm aan het absorptiemembraan aan te bieden. Maar alleen de oplosbaarheid is niet voldoende. Omdat alleen de niet-geïoniseerde fractie over de membraan wordt opgenomen, moet er ook een (kleine) fractie niet-geïoniseerd geneesmiddel aanwezig zijn om de drijvende kracht voor absorptie te vormen. Vaak blijkt bij een voldoende hoge log P (3-5) een niet geïoniseerde fractie van 1% al voldoende om snelle absorptie te krijgen. Daarom is ook de pKa van de farmaca een factor die de absorptiesnelheid kan beïnvloeden.

stofnaam	molecuulmassa (Da)	pKa ¹	log P ²	C _s ³ (µg/ml)
morfine	285	7.9	0.76	149
oxycodon	315	8.3	0.3-0.82	100
hydromorfon	285	8.5	0.9-1.84	1931
fentanyl	336	8.4	4.05	200
buprenorfine	468	8.4	4.98	168

Tabel 2. Fysisch-chemische eigenschappen van verschillende opiaten en opioïden.

¹ pKa: zuurconstante.

² log P: octanol-water partiticoëfficiënt.

³ C_s: oplosbaarheid in waterig milieu. De gegeven oplosbaarheid is die van de vrije base in waterig milieu.

Bij lagere pH-waarden zal het molecuul geprotoneerd worden en zal de oplosbaarheid sterk toenemen. Zo is bijvoorbeeld de oplosbaarheid van fentanyl bij pH 6.5 al meer dan 3 mg/ml, maar dan is ook al meer dan 98% van de moleculen geprotoneerd (Holvoet et al, 2003).

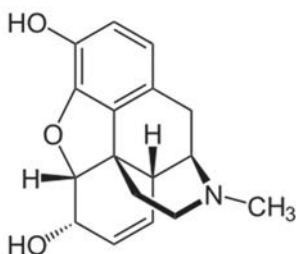
Bronnen: Grassin-Delyle et al, 2012; www.drugbank.ca.

De grootste verschillen tussen de verbindingen komen tot uitdrukking in de octanol-water partiticoëfficiënt (log P). Morfine, oxycodon en hydromorfon zijn aanmerkelijk hydrofieler dan fentanyl en buprenorfine. De hogere log P-waarde van de laatste twee verbindingen zorgt voor een veel sneller transmucosaal transport. Indien niet-geïoniseerde verbindingen, met een molecuulmassa kleiner dan 400 Da en een log P tussen de 2 en 5, in oplossing aan mucosale membranen worden aangeboden, dan is het absorptieproces veelal snel. Volledige absorptie van een toegediende dosis kan bij een laag gedoseerd geneesmiddel dan ook snel worden bereikt. Vanuit dat perspectief bezit fentanyl bijna de ideale eigenschappen om zeer snel transmucosaal te worden geabsorbeerd. Ook buprenorfine heeft in principe gunstige fysisch-chemische eigenschappen voor snelle absorptie. Het wordt eveneens laag gedoseerd maar toch is de absorptie over het oromucosale membraan traag waardoor de sublinguale tablet niet wordt toegepast in de behandeling van doorbraakpijnen (Grassin-Delyle et al, 2012). Van morfine, oxycodon en hydromorfon is de effectieve dosering te hoog (milligrammen versus microgrammen voor fentanyl en buprenofine) en de log P te laag, om zeer snel transmucosaal geabsorbeerd te worden. Experimenten met intranasale toediening van hydromorfon laten een biologische beschikbaarheid van 50-60% zien terwijl de t_{max} na 10 tot 60 minuten wordt bereikt voor doseringen van 1 en 2 mg (Rudy et al, 2004). Om een effectieve pijnstilling te verkrijgen, zijn echter hogere doseringen (4–10 mg) noodzakelijk en met deze doseringen blijkt adequate analgesie pas na 1 tot 2 uur op te treden (Wermeling et al, 2010).

Samengevat kan worden geconcludeerd dat voor de bestrijding van langdurige achtergrondpijn bij kanker vaste orale producten met vertraagde afgifte met morfine, oxycodon of hydromorfon of transdermale pleisters met fentanyl of buprenorfine de meeste geschikte toedieningsvormen zijn. Ter bestrijding van doorbraakpijn zijn de oromucosale en nasale preparaten met fentanyl het meest geschikt. Tenslotte zijn er bij de zeer ernstige pijnen nog de epidurale en intrathecale toedieningsvormen beschikbaar.

Hieronder zullen de technologische en biofarmaceutische aspecten van de verschillende preparaten met morfine en fentanyl uitgebreid worden beschreven, als illustratie van de wijze waarop verschillende toedieningsvormen van een farmacon kunnen worden ontwikkeld om de therapie te optimaliseren. De preparaten die beschikbaar zijn van oxycodon, hydromorfon en buprenorfine zullen beknopt worden behandeld.

Morfine



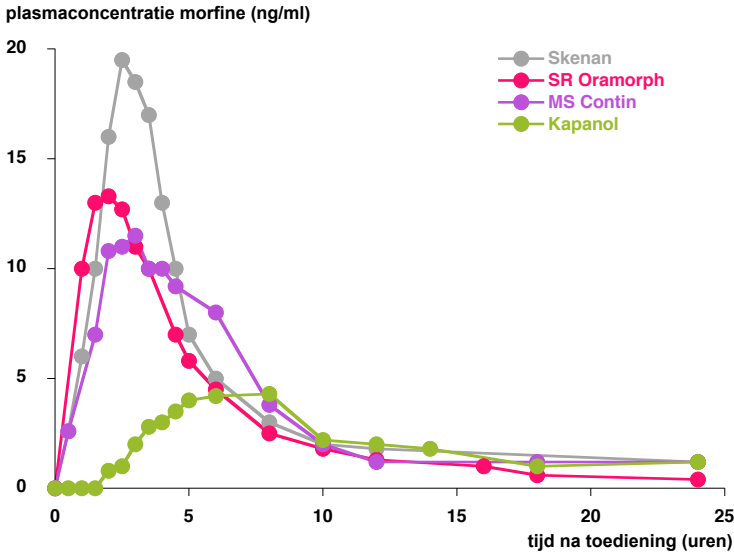
Morfine wordt beschouwd als de gouden standaard onder de sterk werkende opiaten, en het analgetisch effect van andere opiaten en opioïden wordt vaak in morfine-equivalenten uitgedrukt. Er is een groot aantal verschillende toedieningsvormen van morfine beschikbaar, variërend van eenvoudige subcutane injecties tot epidurale vormen, en van zetpillen met onmiddellijke afgifte tot tabletten met vertraagde afgifte (Lugo en Kern, 2002). Voor de acute pijnbestrijding kunnen orale of rectale producten met een onmiddellijke afgifte worden toegepast, al treedt de werking van deze producten beduidend trager in dan die van bijvoorbeeld transmucosale fentanylpreparaten. Bij zeer heftige pijnen kan epidurale toediening overwogen worden. Voor de behandeling van de langdurige achtergrondpijnen met morfine zijn verschillende vaste orale toedieningsvormen met vertraagde afgifte beschikbaar, zie tabel 3.

product	sterkte	toedieningsroute	opmerkingen
tabletten met gereguleerde afgifte	10, 15, 30, 60, 100, 200 mg	oraal	verschillende fabrikanten; preparaten zijn niet zonder meer uitwisselbaar
capsule met gereguleerde afgifte	20, 50, 100 mg	oraal	niet uitwisselbaar met tabletten met gereguleerde afgifte

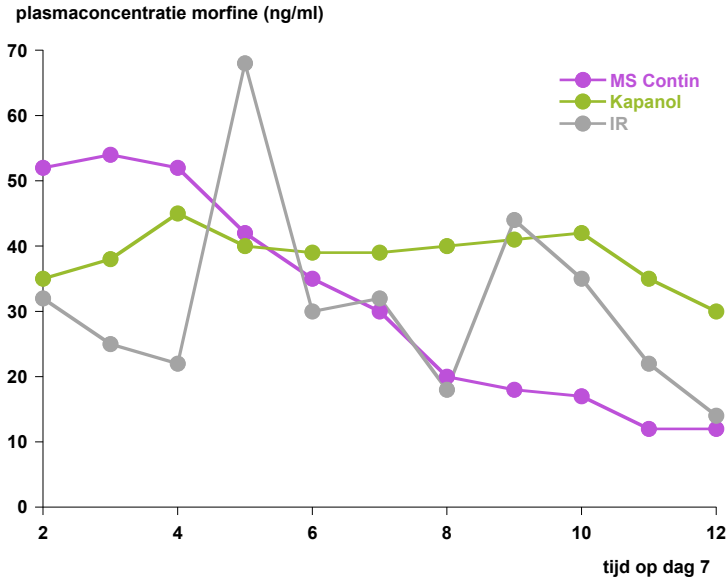
Tabel 3. Orale morfinepreparaten met vertraagde afgifte.

De eveneens beschikbare orale preparaten met onmiddellijke afgifte (drank en tablet) en de injectie (i.v. of s.c.) kunnen als aanvangsdosering worden gebruikt bij het begin van de therapie met producten met vertraagde afgifte, om toch direct werkzame bloedspiegels en een adequaat analgetisch effect te verkrijgen.

Momenteel is er in Nederland een reeks verschillende vaste orale morfineproducten met een vertraagde-afgifteprofiel verkrijgbaar. De afgifte-regulerende technologie die in deze producten wordt toegepast, verschilt sterk, wat er toe leidt dat het afgifteprofiel van de verschillende producten ook sterk verschilt. Het oudste product, MS Contin[®], is een matrixtablet waarin hydroxyethylcellulose (een hydrofiel zwelbaar polymeer) en cetostearylalcohol (een vetalcohol) als afgifteregulerende componenten zijn verwerkt. Cetostearylalcohol vertraagt de penetratie van water in de tabletmatrix. Ditzelfde effect wordt ook veroorzaakt door de gellaag die door het bevochtigde hydroxyethylcellulose wordt gevormd. Voorts zal de gel de diffusie van opgelost morfine uit de matrix vertragen. Het afgifteprofiel van MS Contin[®]-tabletten is relatief snel, al na 2 tot 3 uur worden de maximale plasmaspiegels bereikt (figuur 3). Bovendien zijn bij een tweemaaldaagse dosering de dalspiegels laag, ook in de steady-state-situatie (figuur 4). Ook een aantal generieke morfinesulfaattabletten met vertraagde-afgifteprofiel zijn gebaseerd op een combinatie van hydrofiële zwelbare polymeren en vette componenten die verwerkt zijn in matrixtabletten. Deze producten vertonen technologische overeenkomsten met MS Contin[®]. Andere generieke tabletten zijn gebaseerd op de verwerking van de morfine in inerte tabletkernen die worden omhuld met afgifteregulerende polymethacrylaatester (Eudragit[®]) coatingen. Deze systemen zijn gebaseerd op het principe dat de coating het transport van vloeistof naar de kern vertraagt.



Figuur 3. Gemiddelde plasmaconcentraties van morfine als functie van de tijd, na toediening van verschillende morfinebevattende orale producten met vertraagde afgifte. De resultaten zijn voor alle producten gecorrigeerd naar een dosis van 30 mg (naar Gourlay, 1998).



Figuur 4. Gemiddelde plasmaconcentraties morfine als functie van de tijd in steady-state, na toediening van verschillende morfinebevattende orale producten met vertraagde afgifte of onmiddellijke afgifte en een dosis van 120 mg/dag. De resultaten zijn voor alle producten gecorrigeerd naar een dosis van 30 mg (naar Gourlay, 1998).

Na het oplossen van het geneesmiddel zal ook de diffusie van het opgeloste geneesmiddel uit de kern weer worden vertraagd door de coating.

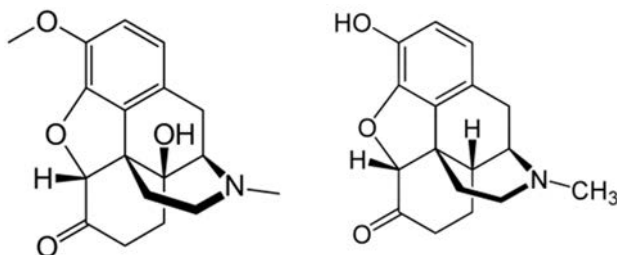
Naast de tabletten zijn ook morfinecapsules met vertraagde afgifte beschikbaar (Kapanol®). Dit systeem bestaat uit omhulde pellets die in een capsule zijn verwerkt. Een suikerkern wordt omhuld met een morfinesulfaat bevattende laag, waarna een afgifteredulerende laag om de pellets wordt aangebracht. Deze laag bevat ethylcellulose en methacrylzuur (wat vermoedelijk zal zorgen voor een verdere polymerisatie van de ethylcellulose) voor het vertragen van de afgifte. Omdat er kleine verschillen in de dikte en kwaliteit van de coating om de verschillende pellets bestaan, zal de totale afgifte vanuit de pellets een geleidelijk en afgevlakt profiel vertonen. De afgifte uit de capsules is veel trager dan die uit de tabletten met vertraagde afgifte, waardoor lagere piekspiegels worden bereikt (figuur 3). Wel is de biologische beschikbaarheid vergelijkbaar met die van de tabletten met vertraagde afgifte. Ook in steady-state is het effect van de tragere afgifte vanuit de capsules zichtbaar in een kleiner verschil tussen de piek- en dalspiegels die voor de achtereenvolgende doseringen worden gevonden (figuur 4).

De plasmaspiegels na toediening van verschillende vertraagde-afgifteproducten met morfine zoals getoond in de figuren 3 en 4 laten duidelijk zien dat de verschillende producten met vertraagde afgifte niet zonder meer uitwisselbaar zijn (Gourlay, 1998). Mede omdat pijnperceptie en de farmacologische reactie op pijnstillers individueel sterk kunnen verschillen, is het niet verstandig om de medicatie van een goed ingestelde patiënt te wijzigen.

Morfine wordt uitgebreid gebruikt voor epidurale en spinale analgesie bij zeer ernstige pijnen. Ondanks het feit dat deze toedieningsvormen niet erg patiëntvriendelijk zijn, hebben ze wel een buitengewoon krachtig effect. Hierdoor is het gebruik soms onontkoombaar. Morfine zal vanwege zijn hydrofiele karakter lang werkzaam zijn nadat het éénmaal epiduraal of intrathecaal is toegediend, waardoor de dosis laag kan zijn, wat leidt tot een reductie van bijwerkingen. Het hydrofiele karakter vertraagt het transport over de lipofiele barrières die de plaats van toediening (de epidurale ruimte of de subarachnoïdale ruimte) scheiden van de systemische circulatie. Hierdoor wordt de morfine slechts langzaam geklaard van de plaats van injectie en werkt het farmacon langdurig. Na intrathecale toediening kan zo een werkingsduur van 12 tot 24 uur worden bereikt (Lugo en Kern, 2002). Morfineformuleringen voor intrathecaal en epiduraal gebruik mogen geen conserveermiddelen bevatten. Dit is een belangrijk aspect waarmee bij de bereiding van cassettes rekening moet worden gehouden. Ook perifere infusie van morfine kan in de thuissituatie worden ingezet ter bestrijding

van ernstige pijn. Hierbij worden vaak elastomeer infuuspompen ingezet. Helaas geven deze pompen geen constante infusiesnelheid, waardoor er aan het eind van de toediening minder morfine wordt gegeven. Dit kan resulteren in onvoldoende analgesie of een toegenomen frequentie van doorbraakpijnen ('end of dose'). Het is daarom belangrijk de pompjes tijdig te vervangen (Woerdenbag *et al*, 2011).

Oxycodon en hydromorfon



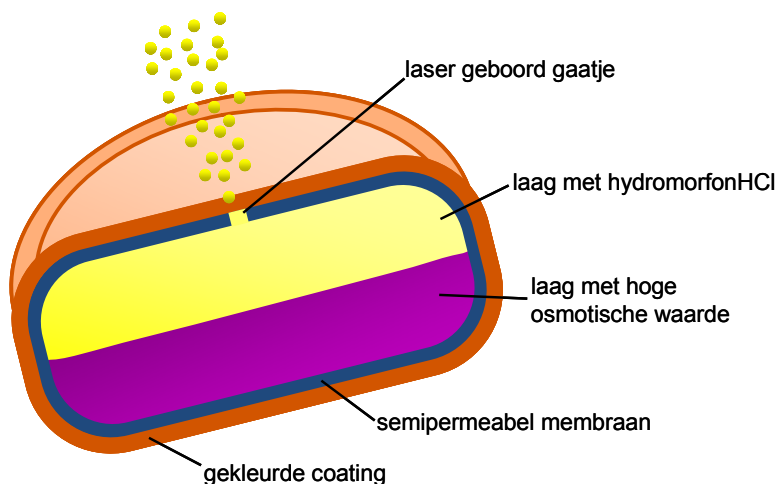
Ook van oxycodon (structuur links) bestaan een aantal verschillende toedieningsvormen. Naast de orale capsule, tablet, orodispergerbare tablet en drank met onmiddellijke afgifte, is er een reeks aan vaste orale toedieningsvormen met vertraagde afgifte beschikbaar. Het oudste product OxyContin® heeft een vertraagde afgifte-technologie die gebaseerd is op een niet-zwembare matrixtablet waarin een combinatie van een vetalcohol (stearylalcohol) en een polyacrylaat de matrix vormen van waaruit oxycodon vertraagd wordt afgegeven. Evenals bij MS Contin® is ook de afgifte van de OxyContin® aanvankelijk relatief snel en wordt de maximale plasmaspiegel tussen de 2.5 en 3 uur bereikt. Inmiddels bestaat er een hele reeks van oxycodontabletten met vertraagde afgifte, afkomstig van verschillende fabrikanten. Deze producten verschillen sterk in samenstelling en ook het principe waarmee de vertraagde afgifte wordt bereikt, verschilt sterk tussen de verschillende tabletten. Naast relatief eenvoudige matrixtabletten op basis van onoplosbare polymeren of vetten, of producten op basis van hydrofiele zwelbare polymeren (hypromellose) bestaan meer gecompliceerde formuleringen waarin bijvoorbeeld matrixpellets zijn verwerkt in een tabletmatrix. (Walsh, 2005; en de verschillende SPCs: www.cbg-meb.nl). Er is buitengewoon weinig informatie over de uitwisselbaarheid van de verschillende producten. Op basis van de grote variatie in afgifteregulerende technologie mag echter worden verwacht dat veel producten niet zonder meer uitwisselbaar zijn. Morfine met vertraagde afgifte en oxycodon met vertraagde afgifte blijken in de meeste studies vergelijkbaar te zijn in effectiviteit en bijwerkingen (Coluzzi en Mattia, 2005).

Targinact® is een tablet met vertraagde afgifte waarin oxycodon wordt gecombineerd met de opioïdreceptorantagonist naloxon. De toevoeging van naloxon zou de obstipatie verminderen die oxycodon veroorzaakt. Beide stoffen worden vertraagd afgegeven uit deze formulering (Burness en Keating, 2014). Het afgiftevertragende principe is een matrixtablet op basis van ethylcellulose en stearylalcohol.

Voor patiënten met slikproblemen is er een orodispergeerbare tablet met oxycodon (OxyNorm Instant®) beschikbaar. Deze tablet kan worden gebruikt in plaats van de tabletten of capsule met onmiddellijke afgifte. Het preparaat is beslist niet geschikt voor de behandeling van doorbraakpijnen, omdat voor dit doel de absorptie te traag verloopt.

Van hydromorfon (structuur rechts op pagina 49) zijn minder verschillende producten beschikbaar. Naast de capsule met onmiddellijke afgifte, is er een capsule met vertraagde afgifte. Dit product wordt normalerwijs tweemaaldaags toegediend. De capsule met vertraagde afgifte is gevuld met matrix pellets waarin ethylcellulose als onoplosbare polymeer en het vet dibutylsebaacaat de afgifte vertragen.

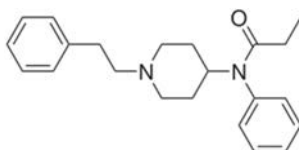
In een aantal landen buiten Nederland is inmiddels ook een OROS-formulering van hydromorfon beschikbaar. Dit product hoeft slechts eenmaal daags toegediend te worden (Turgeon *et al*, 2010). De OROS-tablet is gebaseerd op het principe van de osmotische pomp. In figuur 5 wordt een schematische weergave van het systeem gegeven.



*Figuur 5. Schematische weergave van het OROS 'push-pull'-systeem dat voor hydromorfon toegepast wordt (naar Turgeon *et al*, 2010).*

Een tablet die bestaat uit twee lagen wordt omhuld door een onoplosbare semipermeabele coating waarin een klein gaatje voor de geneesmiddelafgifte zit (door een laser geboord). In de 'push'-laag zit natriumchloride, wat nadat water in de tablet is gepenetreerd, een osmotische gradiënt over de coating veroorzaakt. Door deze gradiënt wordt meer water uit het maagdarmkanaal de tablet in gezogen. Deze waterige vloeistof laat de polymeren in de pushlaag zwellen wat resulteert in hydrodynamische druk en lost meteen ook de hydromorfon op. De oplossing met hydromorfon wordt door het zwellen van de pushlaag door het gaatje uit de tablet geperst. Het OROS-systeem geeft een constante afgifte die niet gevoelig is voor voedsleffecten en alcohol.

Fentanyl



Fentanyl is een synthetisch opioïde met een sterk analgetisch effect. Vanwege het hoge first-pass-effect bestaan er geen orale vormen van fentanyl. De combinatie van een sterk analgetisch effect en de fysisch-chemische eigenschappen van fentanyl maken de stof echter bij uitstek geschikt voor toediening via andere routes. In het bijzonder de relatief hoge partiticoëfficiënt ($\log P = 4.05$), de lage molecuulmassa en de goede wateroplosbaarheid van het geprotoneerde molecuul maken de stof een interessante kandidaat voor zowel transdermale als transmucosale toediening. Er is geen opiaat of opioïde waarvan zo veel verschillende toedieningsvormen beschikbaar zijn als van fentanyl. Dit wordt mede veroorzaakt door het feit dat de transdermale vormen van fentanyl geschikt zijn voor de langdurige behandeling van (achtergrond) pijn, terwijl de transmucosale (oromucosale en nasale) vormen kunnen worden ingezet tegen doorbraakpijn (Grape *et al*, 2010). Fentanyl is momenteel op de Nederlandse markt beschikbaar in de volgende toedieningsvormen: injectievloeistof (i.v.), pleister voor transdermale toediening, zuigtablet voor oromucosale toediening, lolly voor oromucosale toediening, muco-adhesieve buccale tablet (oromucosaal), sublinguale tablet (oromucosaal), bruistablet voor buccale toediening (oromucosaal), waterige neusspray en viskeuze neusspray (www.cbg-meb.nl). Daarbij dient dan nog te worden aangetekend dat van verschillende toedieningsvormen zoals de transdermale pleisters er ook nog eens verschillende typen producten beschikbaar zijn. Daarnaast zijn er een buccale film (oromucosaal), een iontoforetisch transdermaal systeem, een sublinguale

spray, alsmede een poeder en een vloeistof voor inhalatie in ontwikkeling of zelfs in het buitenland al beschikbaar (Rauck *et al*, 2010; Power, 2007; Parikh *et al*, 2013; Smith, 2012b).

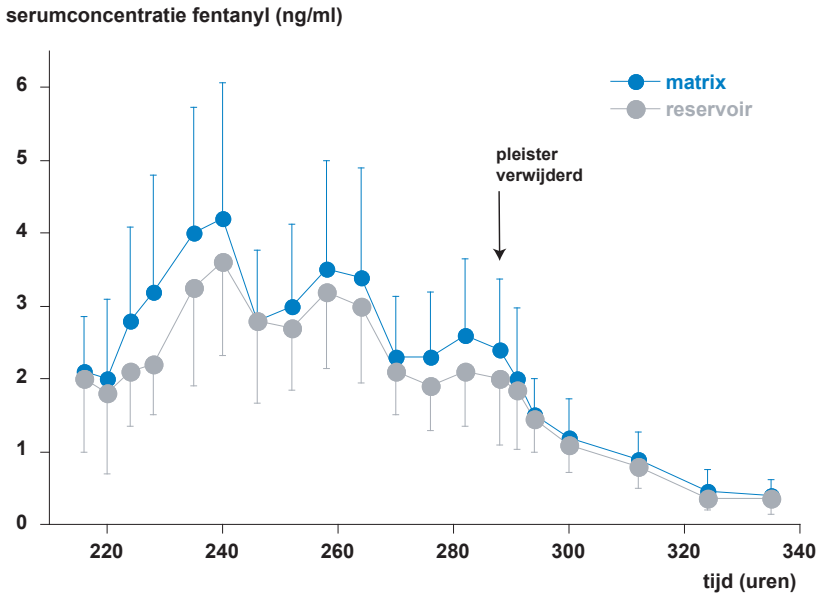
De intraveneuze injectie van fentanyl wordt bij voorkeur alleen in de klinische situatie toegepast omdat de risico's van ademhalingsdepressie groot zijn.

De transdermale toediening van fentanyl is bij uitstek geschikt als het niet-orale alternatief voor de orale opiaten of opioïden met vertraagde afgifte ter leniging van de achtergrondpijn bij kanker. In het bijzonder is het geschikt voor patiënten met slikproblemen of andere gastro-intestinale problemen. Inmiddels bestaan pleisters die gedurende drie dagen fentanyl afgeven. Deze producten zijn beschikbaar in doseringen waarbij de afgifte varieert tussen de 12.5 en 100 µg/uur. De pleisters bevatten veel meer fentanyl dan gedurende de draagtijd wordt afgegeven. Die overmaat is noodzakelijk om gedurende de drie dagen van gebruik een niet te sterk afnemende afgiftesnelheid van fentanyl te behouden. Fentanyl wordt in alle pleisters als base verwerkt omdat de base (de niet-geïoniseerde vorm) de hoogste partiticoëfficiënt heeft en daarom het beste over de huid (die beschouwd kan worden als een lipofiele barrière) wordt getransporteerd.

De absorptie van fentanyl door de huid gaat relatief langzaam en daarom duurt het circa 24 uur voordat de steady-state bij transdermale fentanyltoediening wordt bereikt. Transdermale pleisters zijn dan ook vaak niet het middel waarmee de therapie gestart wordt. Pas nadat een patiënt eenmaal is ingesteld op een bepaalde therapie, bijvoorbeeld via de orale route, kan door omrekening van de bestaande therapie naar orale morfinedoseringen de noodzakelijke transdermale dosering berekend worden (details staan in de SPCs van de verschillende producten en kunnen uit de opiaatroetatietabel uit pagina 29 en 103 worden berekend). Daarna kan de initiële therapie worden afgebouwd en de transdermale therapie worden ingeslopen. Na het aanbrengen van de eerste pleister duurt het 1.2 tot 40 uur voordat er therapeutische bloedspiegels worden bereikt en 48-72 uur voordat er een steady-state wordt bereikt (Cachia en Ahmedzai, 2011). Bij het uitsluipen van de initiële therapie moet hiermee rekening worden gehouden. In figuur 6 wordt de steady-state-serumspiegel na toediening van fentanylpleisters getoond. Het figuur laat duidelijk zien dat de gemiddelde afgiftesnelheid van fentanyl gedurende het gebruik afneemt. Ook laat het figuur zien dat gedurende de nacht de afgiftesnelheid van fentanyl licht toeneemt, wat wordt veroorzaakt door de hogere temperatuur van de huid in de nacht.

Het absorptieproces vanuit een transdermale pleister bestaat kortweg uit de volgende stappen. De fentanyl die zich in het pleister in een reservoir of in de matrix van de

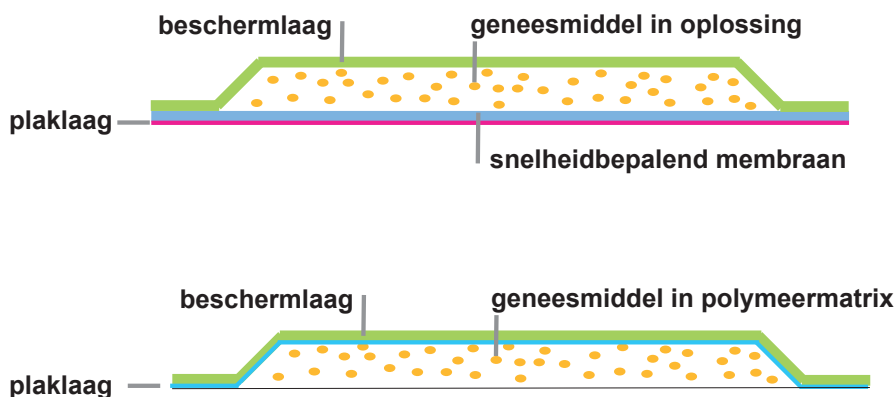
pleister bevindt, vormt een concentratiegradiënt richting de huid. In het stratum corneum, wat in principe een lipofiel karakter heeft, zal het geneesmiddel een depot vormen van waaruit verder transport via locale capillairen naar de systemische circulatie plaatsvindt (Margretts en Saywer, 2007). Het depot in het stratum corneum zorgt er ook voor dat na het verwijderen van het pleister absorptie in de systemische circulatie nog enige tijd door gaat.



Figuur 6. Gemiddelde serumconcentraties van fentanyl in steady-state na het aanbrengen van twee verschillende typen transdermale pleisters (een matrix- en een reservoirtype). Beide pleisters hadden een afgiftesnelheid van 100 µg/uur. De serumconcentraties werden gemeten na 9 dagen gebruik (3 pleisters). Na dag 12 werden de pleisters verwijderd; n=35 (naar Grape et al, 2010).

Momenteel zijn er verschillende typen pleisters op de markt. De oudste pleisters zijn de zogenaamde reservoirtype pleisters. Hierin bevindt de fentanyl zich in opgeloste vorm in een reservoir wat meestal uit een gel of een oplossing bestaat. Dit reservoir wordt aan de huidzijde afgesloten door een afgifteregulerend membraan, dat de snelheid bepaalt waarmee de fentanyl vrijkomt. Nieuwere pleisters zijn vaak van het matrixtype (zie figuur 7 voor de schematische opbouw van beide types pleister). In een matrixpleister bevindt de fentanyl zich in een polymere matrix (veelal polyacrylaten) dat direct contact maakt met de huid. Er bestaan ook versies waarin het geneesmiddel in opgelost in druppeltjes dipropyleenglycol of sojaolie die zijn verdeeld over de

polymere matrix (Walter *et al*, 2009). De snelheid waarmee fentanyl uit dit type pleister vrijkomt, wordt bepaald door de formulering van de matrix, de belading met fentanyl en de grootte van de pleister. Matrixpleisters genieten de voorkeur boven reservoir-type pleisters omdat het risico op overdosering ten gevolge van een beschadiging van het membraan van het reservoirtype pleister niet bestaat bij matrixtype pleisters. In Nederland zijn Fentanyl Matrix J-C, Fentanyl Sandoz Matrix en Fentanyl matrixpleister Mylan als pleister beschikbaar. Deze pleisters genieten dus de voorkeur boven de andere producten.



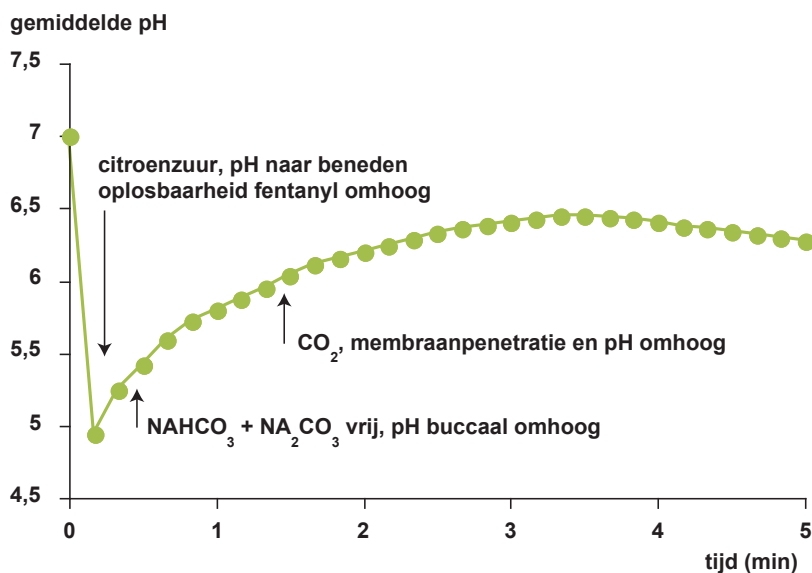
Figuur 7. Schematische opbouw van een reservoir-type pleister voor transdermale toediening (boven) en van een matrix-type pleister (onder)(naar: Margretts en Saywer, 2007).

Voor de behandeling van doorbraakpijn bestaat een reeks aan oromucosale en nasale formuleringen. Al deze formuleringen zijn er op gericht om de fentanyl zo snel mogelijk over het absorberend membraan te transporteren. De drijvende kracht voor de absorptie is de hoeveelheid (concentratie) opgelost geneesmiddel in de waterige slijmlaag (mucus) die het membraan begrenst, en de partiticoëfficiënt van het geneesmiddel. Voor fentanyl kan met deze beide parameters sterk gemanipuleerd worden. De oplosbaarheid in waterige vloeistoffen van het geïoniseerde fentanyl is hoog (ruim 1500 maal hoger dan van de base). Wanneer fentanyl als waterige oplossing of als snel in water oplopende formulering verwerkt moet worden, dan gebeurt dit meestal als fentanylcitraat. Daarentegen is de partiticoëfficiënt van het geprotoneerde fentanyl juist laag en die van de niet-geïoniseerde vrije base hoog. Om fentanyl dus snel en in een hoge concentratie op te lossen in waterig milieu, zou men dus voor het citraat kiezen. De drijvende kracht voor transport is echter veel hoger voor de opgeloste vrije base.

Er zijn diverse oromucosale vormen beschikbaar. Vaste vormen zoals sublinguale tabletten, zuigtabletten (of lolly's), hebben alle als nadeel dat fentanyl eerst moet oplossen, voordat het farmacon over het mucosale membraan getransporteerd kan worden. Oplossen kost tijd, tijd die men eigenlijk niet wil verliezen wanneer het doel is om een zo snel mogelijke absorptie van fentanyl te genereren. Daarom zijn veel van deze producten door de toepassing van hydrofiele hulpstoffen en effectieve desintegratiemiddelen zodanig geformuleerd dat er een snelle (binnen 2-20 minuten) afgifte van opgelost fentanyl plaatsvindt, maar zo snel als bij een opgeloste vorm (bijvoorbeeld bij een sublinguale spray) zal de absorptie nooit worden. Een ander nadeel van de oromucosale vormen is, dat de absorptie vanuit de mondholte niet onmiddellijk plaatsvindt, maar dat het minstens 5 tot 20 minuten duurt voordat alle fentanyl is opgenomen over het oromucosale membraan. Daarom is het onvermijdelijk dat een deel van de dosering (onbedoeld) wordt doorgeslikt. Omdat de orale biologische beschikbaarheid van fentanyl vanwege het first-pass-effect laag is, heeft dit tot gevolg dat de biologische beschikbaarheid van de zuigtabletten en sublinguale tabletten beperkt is tot 50-65 % (Parikh *et al*, 2013; Moore *et al*, 2012). Om het verlies vanwege het doorslikken van fentanyl te verminderen, is een muco-adhesive buccale tablet ontwikkeld (Breakyl®). Dit product bestaat uit twee lagen. De laag die aan het oromucosale membraan grenst, bevat de fentanyl. De kant die grenst aan de mondholte bevat geen geneesmiddel en dient slechts ter voorkoming van afgifte van fentanyl aan het speeksel, waarna het zou worden doorgeslikt. Dit resulteert in een product met een biologische beschikbaarheid van 71%. De laag in de tablet met fentanyl bevat ook citroenzuur om het oplossen van fentanyl te bevorderen (door verlaging van de pH) en het bevat ook de polymeren polycarbophil, hydroxypropylcellulose en hydroxyethylcellulose, die de mucoadhesie veroorzaken (Elsner *et al*, 2011; Smith, 2012b).

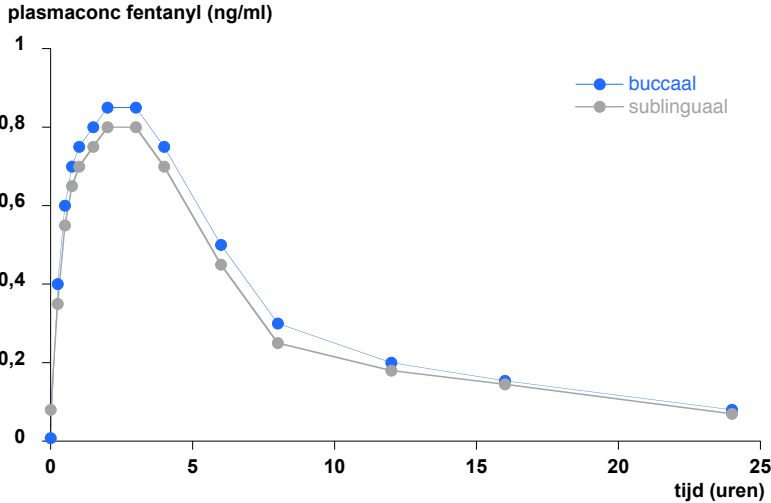
Een andere bijzondere oromucosale vorm is de buccale bruistablet (Effentora®). Door het inbouwen van het bruiskoppel (bestaande uit carbonaten en citroenzuur) in de tablet worden de condities, in het bijzonder de pH, in de mond zodanig gemanipuleerd dat in eerste instantie de fencylncitraat snel en volledig oplost, terwijl daarna de condities (de pH) zodanig wijzigen dat absorptie over het oromucosale membraan wordt bevorderd. Dit wordt de OraVescent®-technologie genoemd (Darwish *et al*, 2010). Het bruiskoppel in deze tablet bestaat uit natriumwaterstofcarbonaat, natriumcarbonaat en citroenzuur. Wanneer de bruistablet in contact komt met water zal de pH van het speeksel dalen omdat het citroenzuur snel oplost. In het nu zure milieu zal fentanyl in geprotoneerde vorm snel oplossen. Er ontstaat dan, binnen

enkele tientallen seconden, een hoog geconcentreerde oplossing van geprotoneerde fentanyl. De lage pH beperkt echter de drijvende kracht voor het transport over het oromucosale membraan, immers alleen de niet-geïoniseerde fractie fentanyl vormt de drijvende kracht voor dit transport. Omdat echter na 20 tot 30 seconden ook significante hoeveelheden van de beide carbonaten in de formulering oplossen, wordt het citroenzuur geneutraliseerd (en wordt er CO_2 gevormd). De stijging van de pH die hiervan het gevolg is, resulteert in een stijging van de fractie niet-geïoniseerde fentanyl en daarmee dus een stijging van de drijvende kracht voor de absorptie over het membraan. In figuur 8 wordt het verloop van de pH en het gevolg van de pH-verandering voor de oplosbaarheid en membraanpenetratie van de fentanyl weergegeven.



Figuur 8. Het verloop van de pH en het gevolg van de pH-veranderingen voor de oplosbaarheid en membraanpenetratie van fentanyl, die optreden na toediening van de buccale bruistablet van fentanyl (Effentora[®]) (naar: Darwish et al, 2010).

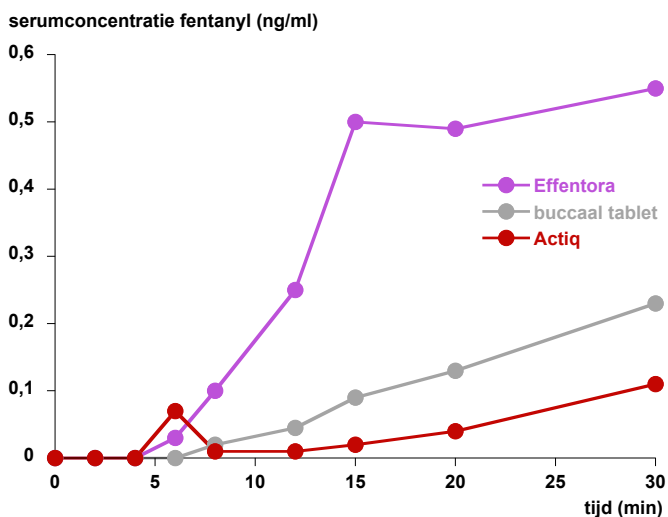
In figuur 9 worden de plasmaconcentraties van fentanyl gegeven die gevonden worden na buccale en sublinguale toediening van de buccale bruistablet. Het figuur laat zien dat de absorptie niet verandert wanneer de tablet per abuis sublinguaal wordt toegediend (Darwish en Xie, 2012).



Figuur 9. Gemiddelde plasmaspiegels van fentanyl na buccale en sublinguale toediening van de fentanyl bruistablet 400 µg (Effentora®); n=78 (naar: Darwish en Xie, 2012).

Vergeleken met een vaste oromucosale toedieningsvorm zonder bruiskoppel, resulteert de buccale toediening van de bruistablet met fentanyl inderdaad in een snellere absorptie en een iets hogere biologische beschikbaarheid. Dat laatste is waarschijnlijk het gevolg van het feit dat er minder fentanyl wordt doorgeslikt. Figuur 10 toont de plasmaspiegels na toediening van een buccale bruistablet, een gewone buccale tablet en de gewone zuigtablet/lolly. De figuur laat zien dat de toepassing van de bruistechnologie inderdaad resulteert in een snellere opname, hogere C_{max} en hogere biologische beschikbaarheid. (Darwish *et al*, 2010). De orale zuigtablet (Actiq®) is in één studie effectiever gebleken dan orale morfinetabletten met onmiddellijke afgifte (McWilliams en Fallon, 2013). De verschillen in pijnstilling tussen de verschillende orale transmucosale fentanylproducten zijn echter gering.

Bij snel optredende doorbraakpijnen zullen de toedieningsvormen die tot snellere absorptie leiden, effectiever zijn, maar vergelijkende studies zijn tot op heden niet uitgevoerd. Uit een meta-analyse van verschillende studies blijkt dat van de oromucosale producten de buccale bruistablet de grootste kans op effectieve analgesie geeft (McWilliams en Fallon, 2013).



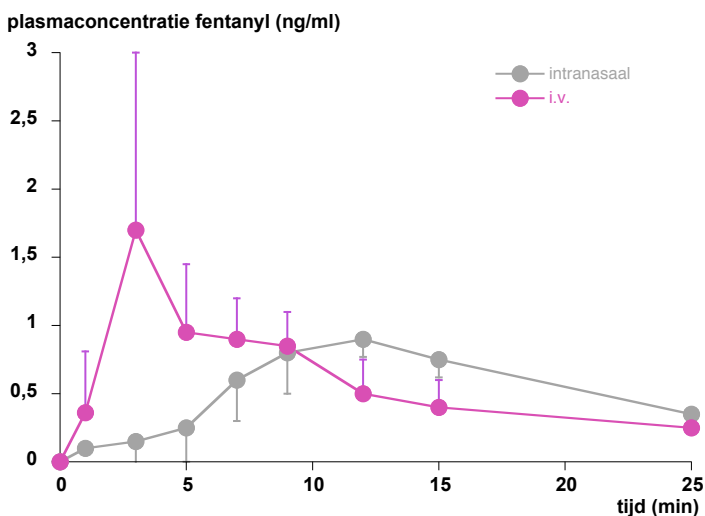
Figuur 10. Serumconcentraties van fentanyl na toediening van 200 µg fentanyl als buccale bruistablet (Effentora®), een gewone buccale tablet en de gewone zuigtablet/lolly (Actiq®); n=12 (naar: Darwish et al, 2010).

Naast de mucosa van de mond kan ook de mucosa van de neus worden gebruikt voor de transmucosale toediening van fentanyl. Hiervoor zijn twee preparaten beschikbaar: een gebufferde waterige oplossing die als nasale spray wordt toegediend (Instanyl®), en een viskeuze pectine bevattende nasale spray waarin de fentanyl eveneens is opgelost (PectFent®).

De nasale toediening heeft het voordeel boven de oromucosale toediening dat er geen fentanyl verloren gaat ten gevolge van doorslikken van het farmacon. De nasale absorptie is snel genoeg om alle fentanyl te hebben geabsorbeerd voordat de nasale mucus naar de keelholte is getransporteerd. Dit leidt er toe dat de biologische beschikbaarheid van de nasale producten hoger is dan die van de oromucosale producten: nasaal 89% versus 50-71% oromucosaal (Smith, 2012b).

Om na toediening een zo snel mogelijke absorptie te krijgen, is het bij nasale toediening (net zoals bij oromucosale toediening) van belang om een zo hoog mogelijk concentratie fentanyl in opgeloste vorm aan het membraan te presenteren, waarbij de fractie niet-geïoniseerd fentanyl zo hoog mogelijk moet zijn. Door te kiezen voor een waterige oplossing met een pH van 6.5 (fosfaatbuffer in Instanyl®) kunnen oplossingen met een concentratie van 2 mg/ml gemaakt worden. Een dosering van 200 µg kan dan in 100 µl worden toegediend. Door de hoge concentratie van de neusspray ontstaan er geen verdunningseffecten waardoor de drijvende kracht hoog blijft. Door de oplossing

in de neus te sproeien, wordt voorts een relatief groot oppervlak van het membraan blootgesteld aan het geneesmiddel waardoor de absorptiesnelheid verder toeneemt. Door de pH te bufferen op een waarde van 6.5 is in de neus de fractie niet-geïoniseerd fentanyl weliswaar gering (1-2%), maar deze fractie is voldoende om een adequate drijvende kracht voor het transport van fentanyl over het neusmembraan te genereren. Dit wordt verklaard door de hoge partiticoëfficiënt van fentanyl (zie tabel 2, pagina 44). De waterige neusspray van fentanyl geeft de snelste en meest volledige absorptie van alle oromucosale fentanylproducten (Elsner *et al*, 2011; Smith, 2012b). De maximale plasmaspiegel wordt na toediening van Instanyl® reeds na 12-15 minuten bereikt (Moore *et al*, 2012). De snelle stijging van de plasmaspiegel na toediening is ook te zien in figuur 11 waarin de plasmaspiegel na intranasale toediening van de waterige spray wordt vergeleken met een intraveneuze oplossing (Christrup *et al*, 2008).

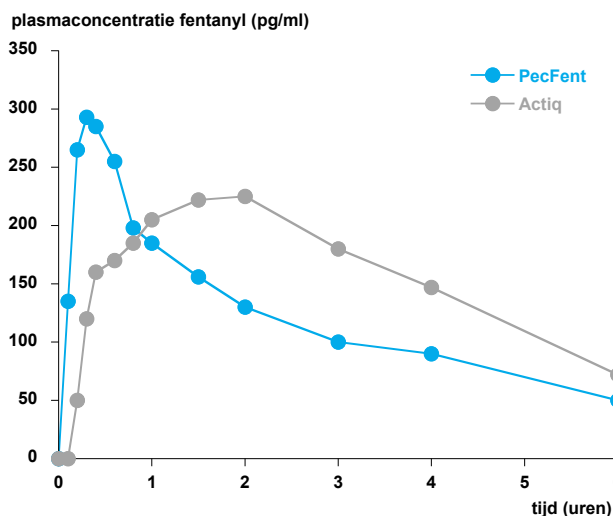


Figuur 11. Gemiddelde plasmaspiegels van fentanyl na toediening van de waterige neusspray (Instanyl®) en een intraveneuze injectie. Beide in een dosering van 100 µg; n=7 (naar: Christrup *et al*, 2008).

Een tweede nasale product bevat hogere concentraties fentanyl in een oplossing die viskeus is gemaakt met pectine (PecFent®). De oplossing bevat geen buffer en wordt geleverd in doseringen van 100 en 400 µg per 100 µl. Door een- of tweemaal toe te dienen kan een reeks van 100, 200, 400 en 800 µg worden gegeven. Omdat deze vloeistof viskeus is, vindt de absorptie van de fentanyl trager plaats dan vanuit de waterige spray. De vertraagde diffusie vanuit de druppel naar het membraan maakt het mogelijk om hoger te doseren. De plasmaspiegel neemt dan minder snel toe en

de maximale plasmaspiegel wordt later bereikt (15-22 minuten na toediening), maar hogere plasmaspiegels worden wel langer gehandhaafd. Deze kinetiek maakt het product geschikt voor doorbraakpijnen die wat langer aanhouden (Watts en Smith, 2009; Grasin-Delyle *et al*, 2012). Figuur 12 toont de plasmacurves die gevonden worden na toediening van PectFent[®] en Actiq[®]. De plasmaspiegels laten duidelijk de snellere en meer volledige absorptie van fentanyl na nasale toediening zien. Uit een vergelijking van figuur 12 met figuur 11 blijkt ook de langzamere absorptie en langer aanhoudende bloedspiegel na toediening van PectFent[®] vergeleken met Instanyl[®].

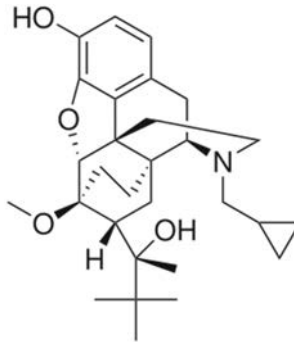
Uit een meta-analyse van verschillende studies waarin orale en nasale transmucosale fentanylproducten met elkaar vergeleken werden bij doorbraakpijn, zou blijken dat de nasale fentanyloplossing (Instanyl[®]) de meest effectieve pijnreductie gaf (McWilliams en Fallon, 2013).



Figuur 12. Gemiddelde plasmaspiegel van fentanyl na toediening van PectFent[®] met 100 µg fentanyl en Actiq[®] met 200 µg fentanyl; n=17 (naar: Watts en Smith, 2009).

Een klinische studie waarin de waterige neusspray (Instanyl[®]) vergeleken werd met de oromucosale zuigtablet/lolly (Actiq[®]) heeft aangetoond dat de neusspray een snellere verlichting van doorbraakpijn gaf. In deze studie bleek dat patiënten die de neusspray gebruikten, al na 5 minuten pijnverlichting ervoeren (Mercadante *et al*. 2009). Van PectFent[®] is alleen aangetoond dat het beter werkt dan orale morfine met onmiddellijke afgifte (Davies *et al*, 2011).

Buprenorfine



Buprenorfine is een partiële agonist/antagonist van de opiaatreceptor. Buprenorfine wordt vooral toegepast in de behandeling van langdurige achtergrondpijn, als alternatief voor fentanyl wanneer er problemen zijn of verwacht worden met opiaatverslaving. De stof heeft evenals fentanyl een hoge partiticoëfficiënt en lost in geprotoneerde vorm redelijk op in water (zie tabel 2). Een verdere overeenkomst met fentanyl is dat er geen orale formuleringen bestaan van buprenorfine maar wel oromucosale en transdermale producten. De transdermale producten die beschikbaar zijn hebben een werkingsduur van 3, 4 of 7 dagen terwijl de afgiftesnelheden van de verschillende pleisters sterk verschillen. De pleisters die 7 dagen afgeven, hebben een lage afgiftesnelheid (5, 10 of 20 µg/uur). Deze pleisters zijn niet geïndiceerd voor ernstige maligne pijnen. De pleisters die 3 of 4 dagen werken hebben afgiftesnelheden van 35, 52.5 of 70 µg/uur. Deze producten zijn wel geschikt voor de langdurige pijnbestrijding bij kanker. Het bereiken van werkzame bloedspiegels van buprenorfine duurt 12 tot 24 uur, terwijl steady-state pas na 60 tot 80 uur bereikt wordt (Cachia en Ahmedzai, 2011). Hiermee moet rekening worden gehouden bij de opstartfase van de therapie.

Sublinguale tabletten buprenorfine zijn beschikbaar in de sterktes 0.2, 0.4, 2, 4 en 8 mg. De absorptie vanuit deze tabletten is echter traag en de maximale plasmaspiegel wordt pas na 1 tot 3 uur bereikt. De trage absorptie vanuit de sublinguale tablet zou veroorzaakt kunnen worden door het langzame oplossen van de buprenorfine vanuit de tablet of door de vorming van een depot in de lipofiele sublinguale mucosa of een combinatie van deze twee (McAleer *et al*, 2003; Johnson *et al*, 2005). Deze sublinguale tabletten zijn dan ook niet geschikt ter bestrijding van doorbraakpijn. De indicatie voor deze producten is de behandeling van langdurige achtergrondpijn.

Er zijn ook sublinguale combinatietabletten beschikbaar waarin buprenorfine gecombineerd wordt met naloxon (Suboxone®). Deze tabletten zijn niet geïndiceerd

voor de behandeling van pijn, maar voor de behandeling van verslaving aan opiaten. De naloxon is aan dit preparaat toegevoegd om intraveneus misbruik te voorkomen. In de behandeling van maligne pijnen is geen plaats voor dit product.

Conclusie en toekomstperspectief

Samenvattend kan worden gesteld dat met de beschikbaarheid van lang werkende orale en transdermale preparaten met opiaten of opioïden de langdurige achtergrondpijn bij kanker redelijk goed kan worden bestreden. Te vaak is deze therapie echter niet optimaal. In het bijzonder de problemen die voortvloeien uit het first-pass-metabolisme en de snelle eliminatie, maken het noodzakelijk om patiënten individueel in te stellen en ze leiden dan ook vaak tot suboptimale pijnbestrijding. Het verder verbeteren van de toedieningsvorm lijkt niet de meest aangewezen weg om dit probleem op te lossen. De ontwikkeling van nieuwe opiaten of opioïden met een verminderd first-pass-metabolisme, een tragere eliminatie en een verminderde kans op tolerantie en verslaving lijkt een rationelere benadering. Synthetische polypeptiden, die bijvoorbeeld gebaseerd zijn op endorfines, lijken vanuit een farmacologisch oogpunt interessant, maar hun farmacokinetisch gedrag is zo mogelijk nog gecompliceerder dan dat van de huidige opiaten en opioïden (Mosberg *et al*, 2013; Mosberg *et al*, 2014).

Voor doorbraakpijn is met de oromucosale en nasale producten van fentanyl een reeks producten beschikbaar die redelijk adequaat de doorbraakpijn kunnen bestrijden. Het ideaal van een niet-parenterale toedieningsvorm die een vergelijkbaar plasmaprofiel als een intraveneuze injectie geeft, is echter nog niet gehaald. In dat verband is de ontwikkeling van een product voor inhalatie interessant. Het grote absorptieve oppervlak van de longen en het dunne membraan maken het mogelijk dat via deze route met fentanyl en morfine wel plasmaprofielen worden gerealiseerd die overeenkomen met de profielen na intraveneuze toediening (MacLeod *et al*, 2012; Farr en Otulana, 2006).

Referenties

Burness CB, Keating GM. Oxycodone/Naloxone prolonged-release: a review of its use in the management of chronic pain while counteracting opioid-induced constipation. *Drugs* 2014; 74: 353-75.

Cachia E, Ahmedzai SH. Transdermal opioids for cancer pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2011; 5:15-19.

Christrup LL, Foster D, Popper LD, Troen T, Upton R. Pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of fentanyl following intranasal versus intravenous administration in adults undergoing third-molar extraction: a randomized, double-blind, double-dummy, two-way, crossover study. *Clinical Therapeutics* 2008; 30: 469-81.

Coluzzi F, Mattia C. Oxycodone, Pharmacological profile and clinical data in chronic pain management. *Minerva Anestesiol.* 2005; 71: 451-60.

Darwish M, Hamed E, Messina J. Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain: pharmacokinetics of buccal mucosa delivery and clinical efficacy. *Perspectives in Medicinal Chemistry* 2010; 4: 11-21.

Darwish M, Xie F. Pharmacokinetics of fentanyl buccal tablet: a pooled analysis and review. *Pain Practice* 2012; 12: 307-14.

Davies A, Sitte T, Elsner F, Reale C, Espinosa J, Brooks D, Fallon M. Consistency of efficacy, patient acceptability, and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate in breakthrough cancer pain. *Journal of pain and symptom management.* 2011; 41: 358-66.

Elsner F, Zeppetella G, Porta-Sales J, Tagarro I. Newer generation fentanyl transmucosal products for breakthrough pain in opioid-tolerant cancer patients. *Clin. Drug Investig.* 2011; 31: 605-18.

Farr SJ, Otulana B. Pulmonary delivery of opioids as pain therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2006; 58: 1076-88.

Integraal Kankercentrum Nederland, Pijn bij kanker, landelijke richtlijn, versie: 1.1, 2008.

Gourlay GK. Sustained relief of chronic pain. Pharmacokinetics of sustained release morphine. *Clin. Pharmacokinet.* 1998; 35: 173-90.

Grape S, Schug SA, Lauer S, Schug B. Formulations of fentanyl for the management of pain. *Drugs* 2010; 70: 57-72.

Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-Laye S, Couderc L-J, Le Guen M, Fischler M, Devillier P. Intranasal drug delivery: an efficient and non-invasive route for systemic administration. Focus on opioids. *Pharmacology and Therapeutics.* 2012; 134: 366-79.

Gudin JA. Assessment of extended-release opioid analgesics for the treatment of chronic pain. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* 2013; 27: 49-61.

Holvoet C, Plaizier-Vercammen J, Vander Heyden Y, Gabriëls M, Camu F. Preparation and in-vitro release rate of fentanyl-cyclodextrin complexes for prolonged action in epidural analgesia. *Int. J. Pharm.* 2003; 265: 13-26.

Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *The Clinical Journal of Pain* 2002; 18: S1-S11.

Jandhyala R, Fullarton JR, Bennett MI. Efficacy of Rapid-Onset Oral Fentanyl Formulations vs. Oral Morphine for Cancer-Related Breakthrough Pain: A Meta-Analysis of Comparative Trials, *Journal of Pain and Symptom Management* 2013; 46: 573-80.

Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J. Pain Symptom. Manage.* 2005; 29: 297–326.

Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47: 639-46.

Lötsch J, Walter C, Parnham MJ, Oertel-Geisslinger G. Pharmacokinetics of non-intravenous formulations of Fentanyl. *Clin. Pharmacokinet.* 2013; 52: 23-36.

Lugo RA, Kern SE. Clinical pharmacokinetics of morphine. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* 2002; 16: 5-18.

Macleod DB, Habib AS, Ikeda K, Spyker DA, Cassela JV, Ho KY, Gan TJ. Inhaled fentanyl aerosol in healthy volunteers: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesth. Analg.* 2012; 115: 1071–7

Margetts L, Sawyer R. Transdermal drug delivery: principles and opioid therapy. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2007; 7: 171-176.

McAleer SD, Mills RJ, Polack T, Hussain T, Rolan PE, Gibbs AD, Mullins FGP, Hussein Z. Pharmacokinetics of high-dose buprenorphine following single administration of sublingual tablet formulations in opioid naïve healthy male volunteers under a naltrexone block. *Drug and Alcohol Dependence* 2003; 72: 75-83

McWilliams K, Fallon M. Fast acting fentanyl preparations and pain management. *Q.J.Med* 2013; 106, 887-90.

Mercadante S, Radbruch L, Davies A, Poulain P, Sitte T, Perkins P, Colbergh T, Camba MA. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. *Current Medical Research & Opinion* 2009; 25: 2805-15.

Mercadante S. The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: the challenge of its dosing. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 2011; 80: 460-5.

Moore N, Darwish M, Amores, X, Schneid H. A review of the pharmacokinetic profile of transmucosal fentanyl formulations. *Current Medical Research & Opinion* 2012; 28, 1781-90.

Mosberg HI, Yeomans L, Anand JP, Porter V, Sobczyk-kojiro K, Traynor JR, Jutkiewicz EM. Development of a bioavailable μ opioid receptor (MOPr) agonist, δ opioid receptor (DOPr) antagonist peptide that evokes antinociception without development of acute tolerance. *J Med Chem* 2014; 57: 3148–53.

Mosberg HI, Yeomans L, Harland AA, Bender AM, Sobczyk-kojiro K, Anand JP, Clarck MJ, Jutkiewicz EM, Traynor JR. Opioid Peptidomimetics: Leads for the Design of Bioavailable Mixed Efficacy μ Opioid Receptor (MOR) Agonist/ δ Opioid Receptor (DOR) Antagonist Ligands. *J Med Chem* 2013; 56: 2139–49

Parikh N, Goskonda V, Chavan A, Dillaha L. Single-Dose Pharmacokinetics of Fentanyl Sublingual Spray and Oral Transmucosal Fentanyl Citrate in Healthy Volunteers: A Randomized Crossover Study. *Clinical Therapeutics* 2013; 35: 236-43.

Plante GE, VanItallie TB. Opioids for cancer pain: the challenge of optimizing treatment. *Metabolism Clinical and Experimental* 2010; 59 (Suppl 1): S47–S52.

Power I. Fentanyl HCl iontophoretic transdermal system (ITS): clinical application of iontophoretic technology in the management of acute postoperative pain. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 98: 4–11.

Rauck R, North J, Gever LN, Tagarro I, Finn AL. Fentanyl buccal soluble film (FBSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of Oncology* 2010; 21: 1308-14.

Rudy AC, Coda BA, Archer SM, Wermeling DP. A multiple-dose phase I study of intranasal hydromorphone hydrochloride in healthy volunteers. *Anesth. Analg.* 2004; 99: 1379-86.

Sathyan G, Jaskowiak J, Evashenk M, Gupta S. Characterisation of the Pharmacokinetics of the Fentanyl HCl Patient-Controlled Transdermal System (PCTS). *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44 (suppl 1): 7-15.

Smith HS. The metabolism of opioid agents and the clinical impact of their active metabolites. *Clin.J.Pain* 2011; 27: 824-38.

Smith HS. Rapid onset opioids in palliative medicine. *Ann. Palliat. Med* 2012a; 1: 45-52.

Smith H. A comprehensive review of rapid-onset opioids for breakthrough pain. *CNS Drugs* 2012b; 26: 509-35.

Turgeon J, Gröning R, Sathyan, Thippawong J, Richarz U. The pharmacokinetics of a long acting OROS hydromorphone formulation. *Exp Opin Drug Deliv* 2010; 7: 137-44.

Van Ojik AL, Jansen PAF, Brouwers JRB, van Roon EN. Treatment of chronic pain in older people: evidence-based choice of strong-acting opioids. *Drugs Aging* 2012; 29: 615-25.

Vissers KCP. Doorbraakpijn bij kanker. *Modern Medicine* 2010; 34 (5A): 1-4.

Walter C, Felden L, Lötsch J. Bioequivalence criteria for transdermal fentanyl generics, do these need a relook? *Clin Pharmacokin* 2009; 48: 625-33.

Watts P, Smith A. PecSys: in situ gelling system for optimised nasal drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2009; 6: 543-52.

Wermeling DP, Clinch T, Rudy AC, Dreitlein D, Suner S, Lacouture PG. A multicenter, open-label, exploratory dose-ranging trial of intranasal hydromorphone for managing acute pain from traumatic injury. *The Journal of Pain* 2010; 11: 24-31.

Woerdenbag HJ, Dillingh JH, Wanders JTM, Boer EJ, Frijlink HW, Kosterink JGW, Schellekens RCA. Elastomeer-infuuspompen getest voor de praktijk. *PW Wetenschappelijk Platform* 2011; 5: 58-64.

DRS JMP VAN BOMMEL



Marjo van Bommel (1953) volgde de opleiding tot huisarts aan de Katholieke Universiteit Nijmegen. Van 1982 tot 2000 was zij als huisarts werkzaam in Maastricht en Tilburg en vervolgens als waarnemend huisarts in Vught en de Bommelerwaard. Al vanaf 1999 is zij SCEN-arts (Steun en Consultatie bij Euthanasie in Nederland). Daarnaast is zij opgeleid tot kaderhuisarts-palliatieve zorg. Sinds 2004 is zij lid van het Palliatief Advies Team (PAT)

van het Integraal Kankercentrum Zuid nu IKNL-locatie Eindhoven. Dit betekent dat zij veel adviseert en veel onderwijs verzorgt aan diverse disciplines. Daarnaast treedt Marjo van Bommel op als docent bij de kaderopleiding palliatieve zorg en begeleidde zij diverse projecten op het gebied van palliatieve zorg.

Zij was redacteur van het Richtlijnenboek Palliatieve Zorg, uitgegeven door de Vereniging Integrale Kankercentra.(2009), wat nu ook nu ook digitaal te vinden is op www.pallialine.nl.

Marjo van Bommel is auteur van diverse publicaties op het gebied van palliatieve zorg.

PALLIATIEVE (TERMINALE) ZORG: HOE STAAN WE EEN JAAR NA TUITJEHORN?

JMP van Bommel

De praktijk van stervensbegeleiding in relatie tot proactieve zorgplanning, toegelicht aan de hand van de nieuwe Zorgmodule palliatieve zorg 1.0.

Inleiding

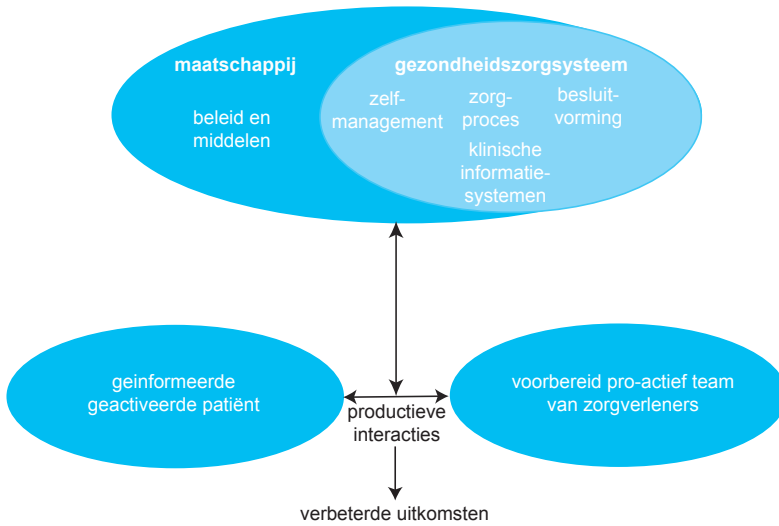
Oktober 2013 werd huisartsgeneeskundig Nederland opgeschrikt door allerlei berichten uit Tuitjehorn. Een huisarts heeft zich gesuïcideerd nadat hij door het Openbaar Ministerie (OM) is verhoord en vervolgens op non-actief is gesteld. Hij heeft het leven beëindigd van een patiënt in diens laatste levensdagen, maar niet volgens de regelen der kunst. Een aanwezige coassistent heeft zijn handwijze op de Opleiding besproken en vervolgens heeft het opleidingsinstituut het OM verwittigd. Grote onzekerheid onder huisartsen: bij handelen in de laatste levensdagen van een patiënt kun je zomaar door het OM 'van je bed worden gelicht', coassistenten 'klikken' op de universiteit over je praktijkvoering en zonder wederhoor wordt dan justitie ingeschakeld... We zijn een jaar later, de gemoederen zijn wat tot bedaren gekomen en in Medisch Contact zijn artikelen verschenen die proberen de lessen die we uit de casus kunnen halen, voor het voetlicht te brengen.

In dezelfde periode, de laatste maanden van 2013, is de zorgmodule palliatieve zorg versie 1.0 aangeboden aan het Kwaliteitsinstituut College voor Zorgverzekeringen (CBO website, 2014). In deze zorgmodule wordt het proces van zorg rond palliatieve patiënten beschreven, te beginnen bij de markering: wanneer komt iemand in aanmerking voor palliatieve zorg. Vervolgens wordt een onderscheid gemaakt in de palliatieve fase en de palliatief terminale fase, waarbij de palliatieve fase in engere zin kwaliteit van leven en voorbereiding op het naderend einde betreft, terwijl de palliatief terminale fase juist de kwaliteit van sterven betreft. In de module staan de voorbereiding van zorg (proactieve zorgplanning) en heldere communicatie erg voorop. Dit om crisissituaties en ongeplande opnames of noodgrepen zoveel mogelijk te voorkomen.

Wat moeten we doen om Tuitjehorn-achtige taferelen te voorkomen?

De Zorgmodule

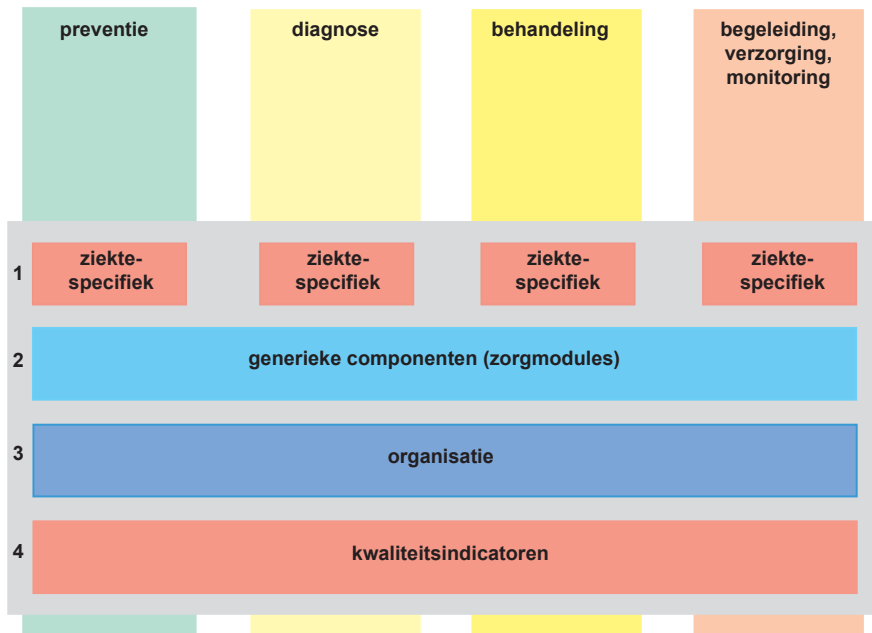
Plaatsbepaling



Figuur 1. Model van zorgstandaarden en -modules.

De zorgmodule is een uitwerking van het algemene model (figuur 1) voor alle zorgstandaarden dat het Coördinatieplatform Zorgstandaarden (CPZ) in 2010 heeft aangereikt (ZonMw-CPZ, 2010). Een zorgstandaard is een vanuit patiëntperspectief geschreven, actuele en zo mogelijk wetenschappelijk onderbouwde functionele beschrijving van multidisciplinair georganiseerde individuele preventie en zorg bij een chronische ziekte (NPCF, 2011). Daarbij hoort ook de ondersteuning bij zelfmanagement gedurende het complete zorgcontinuüm, alsmede een beschrijving van de organisatie van de betreffende preventie en zorg en de relevante kwaliteitsindicatoren. Zorgstandaarden geven hiermee praktische invulling aan het door Wagner ontwikkelde en door de WHO geadopteerde (Expanded) Chronic Care Model (figuur 2) en beschrijft niet welke professional wat doet (Wagner, 1998; NFK, 2012).

De zorgmodule palliatieve zorg (CBO website, 2014) is geschreven als overkoepelend kader voor de beschrijving van de zorg in de palliatieve fase in zorgstandaarden. De module is primair bestemd voor formele zorgverleners. Dit betekent niet dat palliatieve zorg wordt beschouwd als alleen een zaak van formele zorgverleners; de rol van informele zorgverleners zoals mantelzorgers, naasten en vrijwilligers is immers vaak belangrijker.

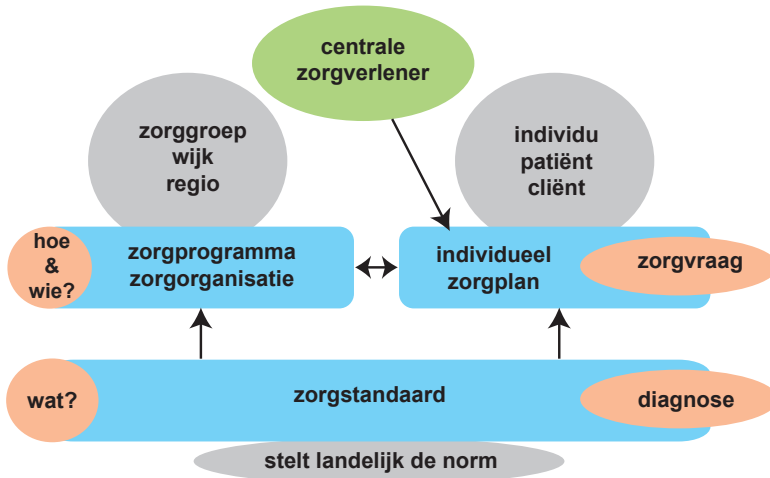


Figuur 2. Schematisch overzicht van de basiselementen in de patiëntenzorg; het Chronic Care Model (Wagner, 1998).

Het uitgangspunt voor deze zorgmodule is dat formele zorgverleners aandacht besteden aan de samenwerking met en de bejegening van alle betrokkenen, inclusief de informele zorgverleners (Visser, 2008; Visser, *et al*, 2012; Kuyper *et al*, 2009; Fennes, 2011). Zij houden daarbij rekening met de dubbele rol van bijvoorbeeld mantelzorgers die zorgverlener en naaste tegelijk zijn.

De zorgmodule vormt een kader voor de kwaliteitsbewaking en -bevordering van de zorgverlening aan patiënten met een chronische aandoening -inclusief kanker- in de laatste levensfase. De zorgmodule besteedt geen aandacht aan bijzondere groepen, zoals patiënten met dementie, langdurige ernstige psychische problematiek en kinderen. Het is wenselijk dat de palliatieve zorg voor deze specifieke groepen in een latere fase wordt uitgewerkt.

Zorgstandaarden (figuur 3) worden zodanig beschreven dat zij een basis kunnen vormen voor de contractering van de zorgverleners met zorgverzekeraars. Daarom dient ook de beschrijving van een zorgmodule als de onderhavige hiervoor bruikbaar te zijn.



Figuur 3. Zorgstandaard in de praktijk.

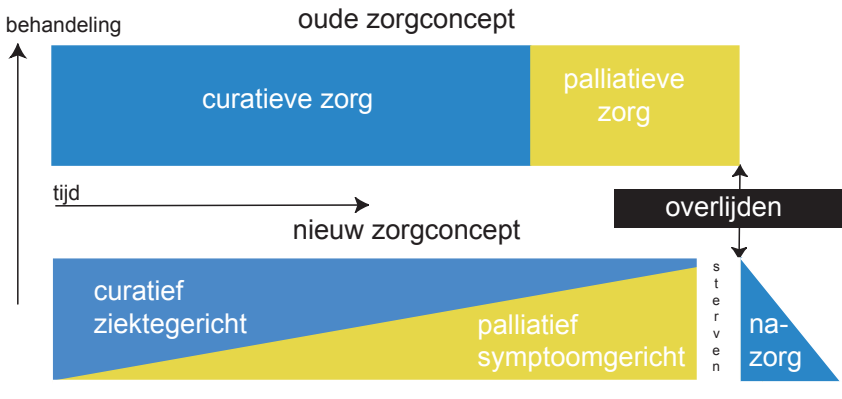
Centraal in zorgstandaarden en -modules staat gedeelde besluitvorming (*shared decision making*) waarin *evidence-based* zorgverlening dienstbaar wordt gesteld aan de doelen van de patiënt en zijn naasten. Dit gaat verder dan patiëntgerichte zorg. Uitgangspunt is dat de zorg zodanig wordt verleend dat degene die ongeneeslijk ziek is, dit zal beleven als het meest afgestemd op zijn persoonlijke situatie en realiseerbare behoeften en wensen. Essentiële voorwaarden om dit te kunnen realiseren zijn informatieverstrekking, communicatie en attitude, waardoor de patiënt daadwerkelijk in staat wordt gesteld om waar dat haalbaar is, eigen keuzes te maken. Zolang dat mogelijk is, bestaat de taak van de zorgverlener daarom uit ondersteuning en coaching en niet uit de overname van beslissingen en handelingen waartoe de betrokkene zelf in staat is.

De palliatieve fase wordt afzonderlijk genoemd binnen zorgstandaarden omdat bij elke chronische aandoening rekening moet worden gehouden met een voortijdig overlijden en een daaraan voorafgaande periode die wordt geormerkt als de palliatieve fase (Spreeuwenberg, 2011). In deze palliatieve fase maakt men onderscheid tussen de ziektegerichte fase, symptoomgerichte fase en uiteindelijk de stervensfase. Ook de (na)zorg voor nabestaanden en ondersteuning bij rouw worden als onderdeel van de palliatieve fase gezien.

Palliatieve zorg wordt volgens de World Health Organisation (WHO, 2002) gedefinieerd als multidimensionele zorg die alleen daarom al multidisciplinair (Mickan en Rodgers, 2005) wordt aangeboden.

Inhoudelijke aspecten van de Zorgmodule

Allereerst: wanneer begint nu eigenlijk de palliatieve fase? Waar in de vorige eeuw de palliatieve fase begon als de medisch specialist zei “we kunnen niets meer voor u doen”, is het nu algemeen geaccepteerd dat al vroeg in een traject van een in principe levensbedreigende ziekte plaats is voor palliatieve zorg in de zin van multidimensionele begeleiding van patiënt en naasten (figuur 4). Deze zorg zal in de loop van de tijd intensiever worden (Lynn en Adamson, 2003).



Figuur 4. Van traditioneel naar nieuw zorgmodel: van cure naar care (naar Lynn en Adamson, 2003).

Markering begin palliatieve fase in de zorgmodule

Maar dan nog speelt dat een aantal ziektebeelden een enorm langdurig, voortslepend beloop kennen (mammacarcinoom, prostaatcarcinoom, hartfalen, COPD Gold IV); de module zou dan jaren moeten gelden. In de zorgmodule hebben we derhalve expliciet gekozen om aandacht te geven aan het moment waarop met patiënt en naasten in ieder geval gesproken moet worden over het naderend einde, maar zeker ook over de kwaliteit van het laatste stuk leven. Het traject van palliatieve zorg, zoals vastgelegd in de zorgmodule, is in een aantal stappen verdeeld (figuur 5).

Stap 1.

We formuleren daartoe de *surprise question* (Murray en Boyd, 2011): “Zou het u als behandelaar verbazen als de patiënt binnen een jaar is overleden?” Indien nee, dan dient een markeringsgesprek met patiënt en naaste plaats te vinden.

hoe komt de surprise question aan de orde?	negatief antwoord op de surprise question: "Zou het u verbazen als deze patiënt binnen een jaar zou overlijden?"
door vraag van patiënt	waarom stelt de patiënt de vraag aan de orde over mogelijk overlijden?
	toenemende symptomen en klachten
	niet meer opknappen van bijkomende aandoeningen
	geen verbetering na eerdere behandelingen
	zorg over zijn situatie
op initiatief behandelend arts / zorgverlener vanwege signalen en indicaties	verzamel informatie om te bevestigen dat de verwachting van een overlijden binnen 1 jaar reëel is.
	schat het verwachte beloop in
	indien op initiatief van andere zorgverlener: neem contact op met behandelend arts

Tabel 1. Start van de markering van het palliatieve zorgtraject met de 'surprise question' (stap 1 en 2, zie figuur 5)

Stap 2.

De vraag kan gesteld worden door behandelaar of een andere hulpverlener, maar ook door patiënt zelf.

Stap 3.

Het gesprek, gevoerd in aanwezigheid van een naaste, is in feite een slechtnieuws-gesprek, waarbij de patiënt tijd nodig heeft om het slechte nieuws goed te laten doordringen en te begrijpen. Dit vraagt vaak om meerdere contactmomenten (zie tabel 2).

Daarnaast moet de patiënt de gelegenheid krijgen om zijn vragen en zorgen te uiten. Zeker als de patiënt er nog niet aan toe is om het slechte nieuws te horen, moet deze boodschap gedoseerd worden gebracht. Indien blijkt dat de patiënt het slechte nieuws écht niet wil horen, dan heeft hij volgens de WGBO (Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst) het recht op niet-weten. Deze wens wordt schriftelijk vastgelegd. De behandelend arts dient wel regelmatig na te gaan of dit nog steeds het geval is (KNMG, 2012a; KNMG, 2012b).

markering van palliatieve fase door middel van gesprek

1 Start met surprise question

negatief antwoord op de surprise question: "Zou het u verbazen als deze patiënt binnen een jaar zou overlijden?"

hoe komt de surprise question aan de orde?
door een vraag van patiënt

2 Wie stelt de vraag? Bij wie moet deze terechtkomen?

aandachtspunten:

-waarom stelt de patiënt de vraag aan de orde over mogelijk overlijden?

-aandachtspunten op komende symptomen en klachten;

-opknappen van bijkomende aandoeningen;

-verbetering na eerdere behandelingen;

-zorg over zijn situatie;

op initiatief behandelend arts/zorgverlener vanwege signalen en indicaties

-Verzamel informatie om te bevestigen dat de verwachting van een overlijden binnen 1 jaar reëel is;

-Schat het verwachte beloop in;

-Indien op initiatief van andere zorgverlener: neem contact op met behandelend arts;

aandachtspunten om het gesprek goed te voeren

-behandelend arts voert gesprek over de boodschap n.a.v. de surprise question en zorgt ervoor dat de patiënt vergezeld wordt door een naaste;

-regel op korte termijn vervolggesprekken, indien noodzakelijk;

-houd rekening met wat eerder met patiënt besproken is en wat al bekend is;

-ga na wat de boodschap bij de patiënt oproept en wat deze voor de patiënt betekent;

-begin met multidisciplinaire anamnese (gericht op lichamelijke, psychische, sociale en spirituele aspecten);

-start zo nodig een zorganamnese;

-let op begrip en veerkracht van de patiënt en de mantelzorgverlener;

-let op hoe de patiënt de situatie verwerkt;

-Probeer helder te krijgen wat voor de patiënt van betekenis is in zijn resterende tijd en wat hij hierin nog wil en kan bereiken;

-bepaal de verdere handelwijze en afspraken;

-maak met patiënt afspraken over de vervolggesprekken en over continuïteit van de zorgverlening;

-spreek af wie hoofdbehandelaar en wie de centrale zorgverlener is en hoe hun taakverdeling is;

-bespreek, als patiënt dat aan de orde stelt, beslissingen rond levenseinde;

-spreek af welke andere zorgverleners door de behandelaar over de situatie van de patiënt worden geïnformeerd;

-ga na wat de betrokkenheid van informele zorgverleners kan zijn in de zorg voor de patiënt;

-organiseer dat de informatieverstrekking via de centrale zorgverlener verloopt;

-regel de taken van de centrale zorgverlener (zie figuur 6);

vaststellen doelen met de patiënt

start met opstellen van individueel zorgplan

5. Analyseer en beschrijf organisatie.

organiseer

Figuur 5. Markering van het palliatieve traject. Het palliatieve traject wordt per stap uitgelegd in tabellen 1-3.

aandachtspunten om het gesprek goed te voeren	behandelend arts voert gesprek over de boodschap n.a.v. de surprise question en zorgt ervoor dat de patiënt vergezeld wordt door een naaste. Regel op korte termijn vervolgesprekken, indien noodzakelijk
	houd rekening met wat eerder met patiënt besproken is en wat al bekend is
	ga na wat de boodschap bij de patiënt oproept en wat deze voor de patiënt betekent
	begin met multidisciplinaire anamnese (gericht op lichamelijke, psychische, sociale en spirituele aspecten)
	start zo nodig een zorganamnese
	let op begrip en veerkracht van de patiënt en de mantelzorger
	let op hoe de patiënt de situatie verwerkt
vaststellen doelen met de patiënt	probeer helder te krijgen wat voor de patiënt van betekenis is in zijn resterende tijd en wat hij hierin nog wil en kan bereiken
	stel met patiënt de haalbare behandel- en zorgdoelen vast

Tabel 2. Aandachtspunten voor het voeren van het gesprek over start palliatief zorgtraject (stap 3, zie figuur 5)

Men probeert na te gaan welke hulpverleners en naasten betrokken zijn en wat de patiënt nodig heeft om tot gedeelde besluitvorming (*shared decision making*) te kunnen komen, en om te inventariseren welke acties kunnen worden ondernomen om crises te voorkomen.

Naast de gespreksonderwerpen is ook de manier waarop het gesprek wordt gevoerd erg belangrijk. Het vraagt om empathie, betrokkenheid en inlevingsvermogen. Er dient steeds samen met de patiënt te worden vastgesteld wat op dat moment zijn wensen, behoeften en haalbare doelen zijn en wat deze betekenen voor de behandeling en de te leveren zorg.

Stap 4.

Men start met het opstellen van een individueel zorgplan (tabel 3). Het resultaat van dit proces wordt zichtbaar in een individueel zorgplan (IZP). Dit is een dynamisch, door patiënt en zorgverlener gezamenlijk opgesteld document dat regelmatig bijstelling vereist (ZonMw CPZ, 2012; Van de Akker en Luijkx, 2005).

start met opstellen van individueel zorgplan	bepaal de verdere handelwijze en afspraken
	maak met patiënt afspraken over de vervolggesprekken en over continuïteit van de zorgverlening
	spreek af wie hoofdbehandelaar en wie de centrale zorgverlener is en hoe hun taakverdeling is
	bespreek, als patiënt dat aan de orde stelt, beslissingen rond levenseinde
	spreek af welke andere zorgverleners door de behandelaar over de situatie van de patiënt worden geïnformeerd.
	ga na wat de betrokkenheid van informele zorgverleners kan zijn in de zorg voor de patiënt
organiseer	organiseer dat de informatieverstrekking via de centrale zorgverlener verloopt
	regel de taken van de centrale zorgverlener (zie figuur 6)

Tabel 3. Markering van het palliatieve zorgtraject: individueel zorgplan en organisatie (stap 4 en 5, zie figuur 5)

Een aantal regels hierbij zijn vastgelegd:

- spreek af wie hoofdbehandelaar en wie centrale zorgverlener is en hoe hun taakverdeling is (Voogdt-Pruis *et al*, 2011);
- bespreek, als de patiënt dat aan de orde stelt, beslissingen rond het levenseinde;
- spreek af welke andere zorgverleners door de behandelaar over de situatie van de patiënt zullen worden geïnformeerd;
- ga na wat de betrokkenheid van informele zorgverleners kan zijn in de zorg voor de patiënt;
- zorg ervoor dat het individueel zorgplan beschikbaar is voor de patiënt en de betrokken zorgverleners en regelmatig wordt bijgewerkt.

Stadia in palliatieve zorg

We onderscheiden een aantal stadia in de zogenaamde palliatieve fase om daarmee aan te geven dat de behandeldoelen verschillen, afhankelijk van levensverwachting. Deze stadia zijn geplaatst in een tabel (zie figuur 6) en worden hieronder puntsgewijs toegelicht.

SOEP-systeem	fase-onafhankelijke palliatie	meer ziektegerichte palliatie	meer symptoomgerichte palliatie	morg in de stervensfase	nazorg
Subjectieve bevindingen	-check op begrip bij patiënt van ontwikkelingen -begrip over diagnose, prognose -de veerkracht van patiënt -actuele wensen en doelen van patiënt -aanwezigheid -wilsverklaringen	-check op ziekte-specifieke elementen -stel zorg- en behandeldoelen vast -laat vragen en zorgen voor als het niet goedkomt aan de orde komen	-check op symptomen -stel zorgdoelen vast, gericht op kwaliteit van leven -toets zinvolheid van behandeling -stel vragen rond voorbereiding op sterven -vraag mantelzorgers over hun behoeften	-zorg is gericht op comfort -vraag naar storende symptomen -geef aandacht aan afscheid en rouw	-geef ruimte voor rouw -geef blijk van medeleven -vraag naar beloop van rouw -bespreek gevolgen van afwezigheid
Objectieve bevindingen	-veranderingen sinds vorig contact -voer gepast klinisch onderzoek uit -beoordeel aard en ernst van klachten	-beoordeel aard en ernst van bijwerkingen -beoordeel algemene conditie en voedingsstatus	-onderzoek gericht op symptomen -houdt algemene toestand in de gaten	-let op signalen die wijzen op sterven -let op symptomen	-observeer effecten van rouw
Evaluatie	-stel diagnose -bepaal mogelijke scenario's en gevolgen -check met patiënt -toets zinvolheid van behandeling -check of andere zorg nodig is			-stel stervensproces vast en monitor het zorgplan	-evalueer behoefte aan verdere zorg voor mantelzorgers en naasten
Planning	-geef adviezen over zelfmanagement -monitor eerder afgesproken beleid -zorg voor begrijpelijke informatie -maak afspraken over ieders rol -leg reanimatie- en IC-beleid vast	-besteed aandacht aan ziekte-specifieke elementen -geef advies over optimale voeding en bewegenRegel evt revalidatie	-geef advies over omgaan met bijwerkingen -stel haalbare wenslocatie vast -ga over op comfortvoeding -spreek af over uitvoering evt levenseinde	-monitor het stervensproces -geef advies over houding en (stoppen met) voeding -geef ruimte voor rituelen	-plan en organiseer verdere nazorg
organisatie	-organiseer informatieverstrekking	-maak afspraken op langere termijn	-anticipeer op te verwachten problemen -maak praktische afspraken	-realiseer praktische afspraken -stel vast wie nazorg geeft	-organiseer nabespreking met mantelzorgers

Figuur 6. Aandachtspunten voor goede palliatieve zorg in de verschillende stadia van palliatieve zorg.

SOEP-systeem

We gaan in ieder stadium uit van het zogenaamde SOEP-systeem:

- S:** Subjectieve parameters; (subjectieve) doelen, waarden, wensen, verwachtingen en zorgbehoeften van de patiënt;
- O:** Objectief meetbare parameters, waarmee de eerste parameters worden aangevuld;
- E:** Evaluatie wordt op basis hiervan uitgevoerd en conclusies worden getrokken die voor behandelaar en patiënt begrijpelijk zijn;
- P:** Planning van de zorg op basis van deze conclusies.

Daarbij dient gezorgd te worden voor een goede organisatie van de zorgelementen. Zeker naarmate de dood nadert, is het van belang om beslismomenten te hebben voorzien en de zorg dan goed geregeld te hebben: *advanced care planning*.

Stadium-onafhankelijke palliatie

Er zijn stadiumonafhankelijke kwesties die regelmatig aan de orde moeten komen, zoals:

- de betekenis van recente ontwikkelingen voor de patiënt;
- begrip bij de patiënt over diagnose, prognose en mogelijk ziekteverloop;
- de zorgvraag en problemen;
- ziekteverloop sinds het vorige contact;
- de ondersteuningsbehoefte van de patiënt rondom het behoud van eigen regie;
- de veerkracht van de patiënt;
- de actuele wensen en doelen van de patiënt;
- de haalbaarheid van doelen (NPCF, 2012);
- verkenning en verdieping van resterende vragen en zorgen van patiënt en mantelzorger.

Patiënten variëren in hun zelfmanagementvaardigheden en behoeften aan eigen regie. Deze moeten worden geëxploreerd, zodat de zorgverlening hierop kan worden afgestemd. Dit is een voorwaarde voor gedeelde besluitvorming (*shared decision making*) en voor de beslissingen die over tijdige planning rondom het levenseinde moeten worden genomen. De Last-meter en andere meetinstrumenten zijn ontwikkeld om lijden te blijven volgen en analyseren (IKNL, 2010).

De zorgverlener moet ook aandacht hebben voor mogelijke overbelasting van de mantelzorger. Er zijn diverse instrumenten waarmee de belasting van de mantelzorger

kan worden gemeten. Behandelbeslissingen, levenseinde beslissingen en gewenste plaats van zorg en overlijden moeten tijdig met de patiënt besproken worden. De zorgverlener moet vragen naar de aanwezigheid van wilsverklaringen.

Afhankelijk van het stadium waarin de patiënt verkeert, zal er aan specifieke punten nog aandacht gegeven moeten worden.

Fase-specifieke palliatieve zorg

Fase-specifieke palliatieve zorg varieert van meer ziekte- dan symptoomgerichte palliatie, meer symptoomgerichte palliatie, palliatie tijdens de stervensfase en de nazorg.

Ziektegerichte palliatie

Bij meer ziekte gerichte palliatie ligt het accent op de behandeling van de onderliggende ziekte. Hier geldt het afstemmen van hoop, reële verwachtingen en kwaliteit van leven als specifiek aandachtspunt.

Symptoomgerichte palliatie

Tijdens de symptoomgerichte palliatie, als ziektegerichte behandeling meer nadelen oplevert, wordt expliciet besproken welke symptoomgerichte behandeling nog mogelijk is en of deze passen in het totale psychosociale en spirituele functioneren van patiënt. Snelle adequate evaluatie van behandeling is gepast. Hier past ook, naast goede informatie, de *advanced directive* waarbij mogelijke scenario's worden besproken. Ingeval van gewenste actieve levensbeëindiging is het goed de patiënt te informeren dat dit niet à la minute kan, maar tijd kost in verband met de zorgvuldigheidscriteria (KNMG, 2003; KNMG, 2011). Ook geldt dat er een goede gedocumenteerde informatie gegeven moet worden over andere hulp tijdens het stervensproces waaronder palliatieve sedatie.

Stervensfase

In de stervensfase zoeken we naar comfort en verlichting van lijden van de patiënt, en wordt de aandacht voor de naasten nog intensiever en ondersteunend als voorbereiding op rouw. Maak over de kwaliteit van de farmaceutische zorg tijdig lokale multidisciplinaire afspraken.

Nazorgfase

Na het overlijden wordt na 6 weken door centrale hulpverlener contact gezocht voor een evaluerend gesprek.

Kwaliteitsindicatoren

Omdat de zorgmodule moet leiden tot verbetering van zorg en tot een verzekeraar product, heeft de zorgmodule een aantal kwaliteitsindicatoren (meetbare elementen van de zorgverlening die een aanwijzing geven over de mate van de kwaliteit van de geleverde zorg) benoemd (Brandt *et al*, 2009; Claessen *et al*, 2009; Claessen *et al*, 2013; Woitha *et al*, 2013):

- communicatie met de patiënt en gedeelde besluitvorming;
- multidimensionele en multidisciplinaire zorg;
- aanspreekpunt en coördinatie van de zorg;
- zorgplan, documentatie;
- (na)zorg voor naasten.

Een indicator heeft een signaalfunctie en geeft aanleiding tot nader onderzoek. Een gevalideerde indicator die voldoet aan de nodige eisen kan ook gebruikt worden voor het beoordelen van de kwaliteit van geleverde zorg. Het betreft indicatoren van het proces, de uitkomst ervan, maar ook de organisatie van zorg (Speck, 2006).

Bestaande richtlijnen

In de zorgmodule worden de bestaande, reeds ontwikkelde praktische richtlijnen benoemd. De belangrijkste zijn:

- Oncologische revalidatie versie 1.0. Landelijke richtlijn van Programma Herstel na kanker VIKC. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL); 2011;
- Richtlijn Uitvoering euthanasie en hulp bij zelfdoding. Utrecht/Den Haag: KNMG/KNMP 2012;
- Richtlijnen voor oncologische zorg. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) via www.oncoline.nl;
- Richtlijnen voor palliatieve zorg. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) via www.pallialine.nl;
- Zorgpad stervensfase. Thuiszorgversie versie 2.0. Verpleeghuisversie 2.0 en Ziekenhuisversie Utrecht/Rotterdam: Integraal Kankercentrum Nederland, Erasmus MC (IKNL Erasmus MC); 2011.

Beschouwing

De zorgmodule probeert in versie 1.0 het proces van palliatieve zorg te beschrijven. Daarbij zijn we uitgegaan van de gedeelde besluitvorming waarbij een goed geïnformeerde patiënt, samen met diens naasten, zelf, na markering van het waarschijnlijk laatste levensjaar, mee vorm kan geven. Dit is afhankelijk van zijn eigen mogelijkheden, wensen, behoeftes. In een goede, tijdige afstemming met professionele hulpverleners wordt dit vastgelegd in een individueel zorgplan, waarbij duidelijk is wie behandelaar en wie centrale hulpverlener (aanspreekpunt) is.

De rol van naasten en van vrijwilligers dient door hulpverleners hierin te worden betrokken, en er moet ruimte zijn voor rouwverwerking en evaluatie met nabestaanden. Dit alles vereist goede informatievoorziening, samenwerking in een netwerk, een proactieve houding en bovenal heldere respectvolle communicatie. Ook onderscheidt de zorgmodule duidelijk de palliatieve zorg van de palliatief terminale fase. De laatste weken van het leven kunnen beter begeleid worden en aanvaard door patiënt en naasten, als zij door goede proactieve zorgplanning zich veilig omringd weten door voorbereide hulpverleners.

De rol van de apotheker

Omdat de zorgmodule een functionele procesbeschrijving betreft, kan ook de apotheker zijn rol in samenspraak met artsen hieruit destilleren. Hierbij valt te denken aan afspraken over tijdige signalen waar euthanatica en sedativa nodig zijn, afspraken over hoe euthanatica geleverd kunnen worden, goede voorlichting over de inzet van opiaten, adviezen over de bestrijding van bijwerkingen van ziektegerichte palliatieve behandeling. Ook overleg bij off-label-prescriptie of bijzondere applicaties (KNMG, 2012c; KNMG 2009; KNMP 2011; KNMG / KNMP 2012). Door inzicht in het proces kan de apotheker beter advies en voorlichting op maat bieden. Het zou goed zijn in FTO-verband nadere samenwerkingsafspraken te maken voor de verschillende stadia. Terugkijkend op Tuitjehorn signaleer ik vooral een gebrek aan proactief denken, handelen en samenwerken, waarbij in ieder geval matig tot niet is gecommuniceerd. Dat dit ertoe heeft geleid dat alle partijen, en zeker huisarts Tromp en de nabestaanden van de patiënt, de dupe zijn geworden. Voor de apothekers valt op dat er blijkbaar een mogelijkheid bestaat om ongecontroleerd grote hoeveelheden opiaten in de huisartspraktijk te verzamelen. Wellicht een aanbeveling ook hier in FTO-verband afspraken over te maken.

Referenties

Akker van de, P en Luijckx, K. Rapport: Waar wilt u doodgaan, Onderzoeksinstituut IVA Tilburg, 2005; ISBN 90-683554108.

Brandt HE, Franck AL, Pasman HRW, Claessen SJJ, Van der Putten MJA, Deliëns L. Palliatieve Zorg. Ontwikkeling en toetsing van een set kwaliteitsindicatoren voor de palliatieve zorgverlening, ISBN, 978-90-6905-985-3, NIVEL, 2009.

Centraal BegeleidingsOrgaan voor de intercollegiale toetsing (www.CBO.nl), Zorgmodule palliatieve zorg versie 1.0, 2014.

Claessen SJJ, Francke AL, Sixma H, Brandt HE, Van der Putten MJA, De Veer AJE, Deliëns L. Op weg naar een CQ-index Palliatieve Zorg: meetinstrumentontwikkeling. ISBN, 978-90-6905-986-0, NIVEL, 2009.

Claessen SJ, Francke AL, Engels Y, Deliëns L. How do GPs identify a need for palliative care in their patients? An interview study. *BMC Fam Prac* 2013; 14: 42.

Fennes K. Werkwijzer mantelzorgondersteuning in de palliatieve fase, Vrijwilligers Palliatieve Terminale Zorg, Mezzo, 2011.

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Detecteren behoefte psychosociale zorg versie 1.0. Landelijke richtlijn van Werkgroep Richtlijn detecteren behoefte psychosociale zorg, 2010.

KNMG. Standpunt Federatiebestuur KNMG inzake euthanasie, 2003.

KNMG. Richtlijn Palliatieve sedatie van Commissie landelijke richtlijn palliatieve sedatie, 2009.

KNMG. Standpunt KNMG over rol van de arts bij het zelfgekozen levenseinde, 2011.

KNMG. Handreiking voor artsen: Tijdig spreken over het levenseinde, 2012a.

KNMG. Handreiking voor patiënten Spreek op tijd over uw levenseinde. Handreiking om met de dokter te praten over grenzen, wensen en verwachtingen rond uw levenseinde. KNMG, NFK, NPV, NPCF, NVVE, ANBO, PCOB, Unie KBO, 2012b.

KNMG. Een nadere uitleg van het standpunt Euthanasie 2003, uitg 2012c.

KNMP. Richtlijn Farmaceutische Palliatieve Zorg, 2011.

KNMP/ KNMG. RichtlijnUitvoering euthanasie en hulp bij zelfdoding, 2012.

Kuyper, MB, Hesselman, GM, Prins JB. Landelijke richtlijn Mantelzorg versie 2.0, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), 2009.

Lynn J, Adamson DM. Living well at the end of life: adapting health care to serious chronic illness in old age. ISBN 0-8330-3455-3, RAND Health; 2003.

Mickan S, Rodger S. Effective health care teams: a model of six characteristics developed from shared perceptions. *J Interprof. Care* 2005; 19:358-70.

Murray S, Boyd K. Using the 'surprise question' can identify people with advanced heart failure and COPD who would benefit from a palliative care approach. *Palliat Med* 2011; 25: 382.

Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK). Kwaliteitscriteria voor de zorg aan mensen geraakt door kanker, 2012.

Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF). Kwaliteit in Zicht. Basisset Kwaliteitscriteria. Het patiënten perspectief op de zorg voor chronische ziekten. Versie 2.0, 2011.

Nederlands Patiënten Consumenten Federatie (NPCF). Zorgzine #5, levenseinde, 2012.

Speck P ed. Teamwork in palliative care. Fulfilling or frustrating? Oxford: Oxford University Press; 2006.

Spreeuwenberg C. Rapport van een verkenning over een mogelijke Zorgmodule palliatieve zorg. Coördinatieplatform Zorgstandaarden (CPZ), 2011.

Visser G. Factsheet Mantelzorg in de palliatief terminale fase, Expertisecentrum Mantelzorg, 2008.

Visser G, Verdonschot A, Royers T. Formulier Mantelzorg in het zorg(leef)plan, Expertisecentrum Mantelzorg/Vilans, BRIZ, 2012.

Voogdt-Pruis H, Visserman E, Spreeuwenberg C, Strijbis A-M, Vrijhoef B. Inventarisatie centrale zorgverlener. Welke ervaringen zijn er met de centrale zorgverlener? Een verkennend literatuuronderzoek. Platform Vitale Vaten, 2011.

Wagner, EH. Chronic disease management. What will it take to improve care for chronic illness? *Eff. Clin. Practise* 1998; 1: 2-4.

WHO. Definition of Palliative Care, 2002 www.who.int/cancer/palliative/definition/ en geraadpleegd op 11okt 2013.

Woitha K, Van Beek K, Ahmed N, Jaspers B, Mollard JM, Ahmedzai SH. Validation of quality indicators for the organisation of palliative care: a modified Rand Delphi study in seven European countries (The Europall project). *Pall Med* 2013 (geaccepteerd voor publicatie).

ZonMw. Coördinatieplatform Zorgstandaarden. Rapport over het model voor zorgstandaarden bij chronische ziekten, 2010.

ZonMw. Coördinatieplatform Zorgstandaarden. Raamwerk Individueel Zorgplan, 2012.

DRS JH DILLINGH



Jan Dillingh (1967) studeerde in 2004 af als apotheker aan de Rijksuniversiteit Groningen. In de daaraan voorafgaande jaren was hij werkzaam in het wetenschappelijk onderzoek naar diverse vormen van kanker aan dezelfde universiteit, binnen het vakgebied wat tegenwoordig bekend staat als stamcelbiologie. Na zijn afstuderen ging hij aan de slag bij de afdeling Bereidingen van de ziekenhuisapotheek (afdeling Klinische Farmacie en

Farmacologie) van het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Als apotheker bereidingen houdt hij zich met name bezig met de technische aspecten van de apotheekbereidingen: ontwikkeling van nieuwe producten en productiemethodes, het voldoen aan cGMP- en andere regelgeving, ontwikkeling en productie van medicatie voor trials enzovoorts, zowel op voorraad als ad-hoc bereidingen. Noemenswaardig is bijvoorbeeld de verwezenlijking van de aseptische productie van duizenden medicatiecassettes per jaar (op voorraad) ten behoeve van de epidurale pijnbestrijding na chirurgie binnen het UMCG.

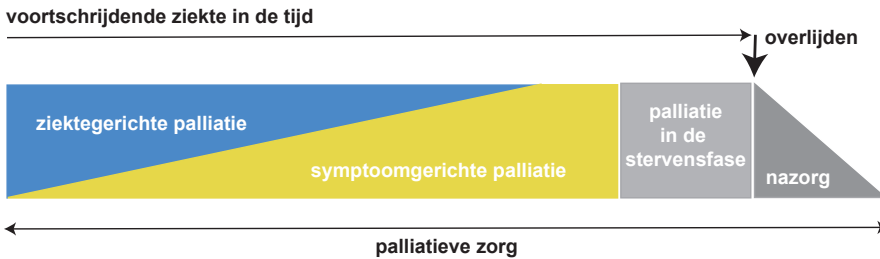
Ter ondersteuning van deze ontwikkelingstrajecten heeft hij de nodige studies uitgevoerd naar diverse verpakkingsmaterialen. Dit heeft onder andere geleid tot zijn medewerking aan het Addendum Z3 van de GMP-z over aseptische bereidingen.

DE FINALE TOEDIENINGSVORM, FARMACEUTISCHE ZORG TIJDENS DE ALLERLAATSTE LEVENSFASE

JH Dillingh

Deficit omne quod nascitur – Alles wat geboren wordt, komt ook tot een einde (Marcus Fabius Quintilianus, 35 na C). Toch is de opleiding tot verloskundige aanzienlijk populairder dan die tot verpleeghuisarts. Begrijpelijk, maar toch ook wel jammer. Het is namelijk vooral in de laatste levensfase, dat men als zorgprofessional enorm veel invloed kan uitoefenen op de kwaliteit van leven. Het gaat hier om de allerlaatste weken en dagen van iemands leven, bij gebrek aan beter hier aangeduid als de terminale fase. In het kader van de palliatieve zorg wordt wel gesproken van de stervensfase.

Nu zijn wij als zorgprofessional doorgaans sterk gericht op de ziekte. Als een ziektebeeld niet te genezen blijkt, moet men de doelen van de behandeling bijstellen. Een zware curatief bedoelde behandeling kan de patiënt op een gegeven moment meer schade toebrengen dan goed doen. Om de hoogst haalbare mate van kwaliteit van leven te bereiken zal de nadruk bij de meeste ziektebeelden geleidelijk verschuiven van ziektegericht behandeling naar behandeling van de door de patiënt ervaren symptomen. Men heeft dan het gebied van de palliatieve zorg betreden (figuur 1).



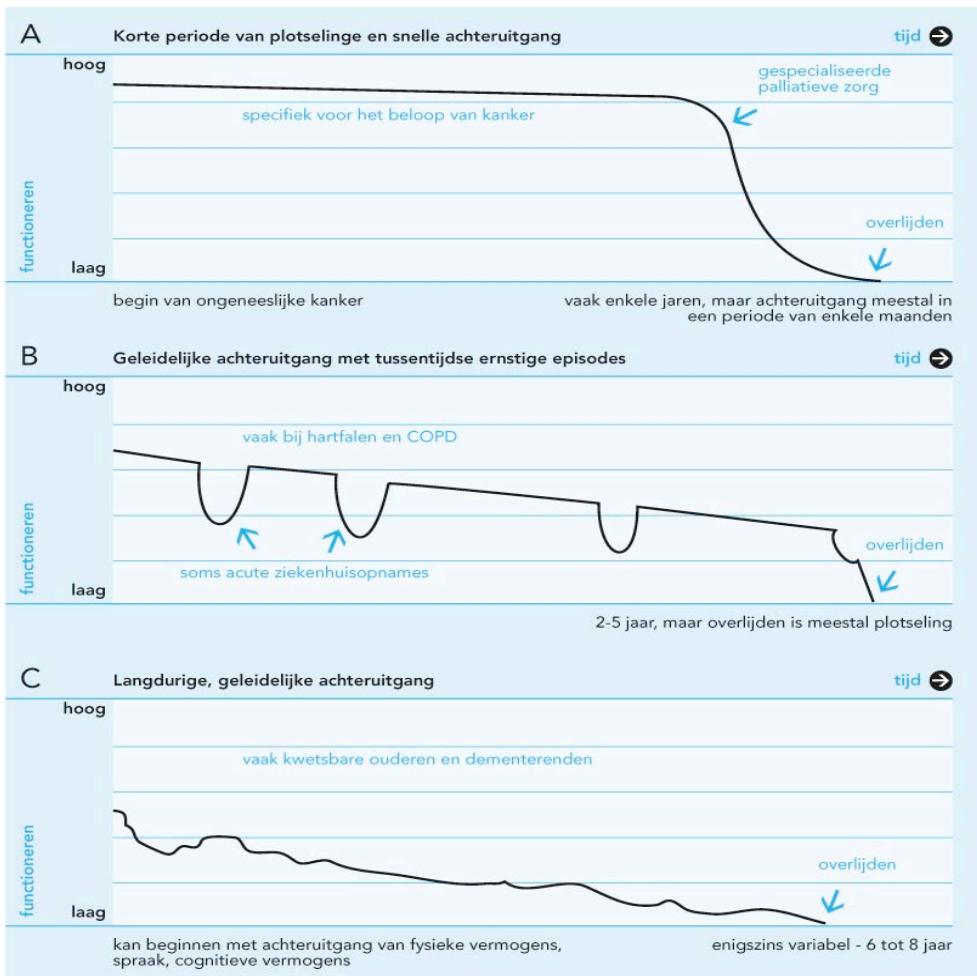
Figuur 1. Het spectrum van de palliatieve zorg (bron: Pallialine).

Op een gegeven moment zal de grens worden bereikt van wat men met ziektegerichte behandeling kan betekenen. Vanaf dat moment heeft verdere ziektegerichte behandeling doorgaans geen zin meer en is men uitsluitend de symptomen van de patiënt aan het behandelen. De symptoomgerichte behandeling heeft tot doel de kwaliteit van leven zo goed en zo lang mogelijk te behouden, zonder de pretentie te hebben iets aan het ziekteverloop en de overleving te veranderen. Met name het zoveel mogelijk behouden van de cognitieve functies van de patiënt is van belang in dit stadium.

De allerlaatste weken en dagen van de patiënt, wanneer duidelijk is dat het stervensproces onomkeerbaar is, zal het accent van de behandeling verschuiven van het behoud van de kwaliteit van leven naar een goede kwaliteit van sterven. Daarbij gaat het om het verlichten van het lijden, niet om verkorten van het leven. Dit kan

noodgedwongen gepaard gaan met een verminderd bewustzijn, zoals bij continue palliatieve sedatie. Het komt hierbij aan op sterk op de individuele patiënt toegesneden therapie, echte 'personalised medicine'.

Het is niet altijd even duidelijk wanneer precies men de terminale fase heeft bereikt. Ziektebeelden kunnen aanzienlijk uiteen lopen en kennen soms een heel geleidelijk verloop (figuur 2). Dat kan lastig zijn wanneer men enerzijds proactief een zo goed mogelijke behandeling wil bieden, maar anderzijds ook behoudend wil zijn om situaties te voorkomen waarbij de dosis opiaten omhoog vliegt of continue palliatieve sedatie wordt gestart waarna de patiënt nog vele weken blijft leven.



Figuur 2. Verschillende ziekte-trajecten (bron: Pallialine).

Hoewel afhankelijk van het ziektebeeld, is in de meerderheid van de gevallen tijdens de terminale fase de orale medicatie niet langer voldoende. Doorgaans zal men een sterk werkend opiaat –meestal morfine– willen toedienen waarbij men graag een maximum aan ruimte wil hebben qua dosering en zondig het snel kunnen aanpassen van de dosering. Binnen een ziekenhuis zal men vaak kiezen voor de intraveneuze route. Buiten het ziekenhuis en andere grote instellingen zijn het de draagbare infuuspompjes met medicatiecassettes voor subcutane infusie die de meest praktische oplossing bieden (figuur 3).



Figuur 3a en b. Infuuspompje met medicatiecassette.

De toepassing van subcutane infusie is weinig complex waardoor de techniek laagdrempelig kan worden ingezet. De pompsnelheid wordt voor subcutane infusie ingesteld op 0.5 – 2.0 ml/uur. Een infusiesnelheid van maximaal 4 ml/uur is haalbaar voor korte tijd. Vaak worden meerdere geneesmiddelen in één medicatiecassette gecombineerd. Het nadeel daarvan is dat men de dosering van de geneesmiddelen niet meteen onafhankelijk van elkaar kan instellen. Dit is de reden dat men tegenwoordig vaak kiest voor meerdere pompjes bij één patiënt.

Steeds meer infuuspompen bieden de mogelijkheid voor *Patiënt Controlled Analgesia* (PCA, figuur 4). Bovenop de ingestelde continue infusie kan de patiënt zichzelf met één druk op de knop een extra dosering pijnmedicatie toedienen. Daarna zal voor een ingestelde tijd een druk op dezelfde knop geen effect hebben. Deze 'lockout time' voorkomt overdosering. De extra dosis pijnmedicatie komt vaak overeen met de



Figuur 4. Met PCA heeft de patiënt invloed op de mate van pijnstilling.

afgegeven dosering van 0.5 uur continue infusie. De PCA resulteert in de hoogste mate van tevredenheid van de patiënt met de pijnmedicatie.

Midazolam is nummer twee van de meest toegepaste middelen tijdens de laatste levensfase. Toegediend via subcutane infusie met infuus pompje wordt het middel ingezet voor onder andere continue palliatieve sedatie of intermitterende sedatie. Continue palliatieve sedatie wordt gestart wanneer een ernstig symptoom niet langer beheersbaar blijkt én de verwachte overlevingsduur korter is dan twee weken. De beslissing om continue palliatieve sedatie als behandeling te starten is een vrij ingrijpende en dient met de nodige omzichtigheid te worden genomen. Als alternatief kan men een intermitterende sedatie starten om de vermoeide patiënt enige rust te bieden.

Organisatorische ontwikkelingen

De kennis en kunde rond de zorg in de terminale fase zijn sterk in ontwikkeling geweest de afgelopen 10 jaar. Zo zijn in de Nederlandse gezondheidszorg de professionele inzichten verdiept en de nodige specifieke kennis is toegenomen, verbreed en toegankelijker gemaakt. De rol van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) mag in dit verband niet onbenoemd blijven, met de uitstekende website www.pallialine.nl. Op deze website zijn alle palliatieve richtlijnen te vinden. De zorg rond de terminale patiënt is regionaal georganiseerd. Zo kan de behandelend

arts en apotheker gebruik maken van de specifieke kennis en ervaring van pijnteams en palliatieve teams van de regionale 2^e- en 3^e-lijnsinstellingen. Verder is het aantal hospices de afgelopen 10 jaar toegenomen. Naast het bieden van een meer huiselijke omgeving voor de terminale patiënt is binnen een hospice ook de nodige specialistische kennis en ervaring aanwezig.

Op praktisch niveau heeft de ontwikkeling van de specialistische thuiszorg een grote impact gehad op de mogelijkheden binnen 1^e-lijnszorg. De specialistische thuiszorg faciliteert meer complexe farmaceutische zorg bij de patiënt thuis, de toepassing van de subcutane infuuspompjes is daarvan een goed voorbeeld. Ruim 10 jaar geleden kon vrijwel iedere openbare apotheek op ieder gewenst moment een medicatiecassette verzorgen, maar was het nog wel eens een opgave om een infuuspompje te regelen. Vandaag lijkt het omgekeerde het geval: de infuuspompjes worden eenvoudig en snel verzorgd door gespecialiseerde commerciële bedrijven. Vele openbare apotheken hebben hun activiteiten op het gebied van de steriele bereidingen echter gestopt en het verzorgen van de medicatiecassettes is daarmee ingewikkelder geworden.

Andere medicatie tijdens de terminale fase

Aan de hand van de meest voorkomende symptomen gedurende de terminale fase wordt hier een samenvatting van de toegepaste medicatie gegeven.

Ernstige vermoeidheid, uitputting

Men kan ernstige vermoeidheid behandelen met dexamethason of methylfenidaat. De keuze hangt samen met de mogelijke oorzaak: bij anorexie geeft men dexamethason, bij sufheid door opiaten kiest men voor methylfenidaat.

Als alternatief kan men rust geven door middel van slaapmedicatie of intermitterende sedatie met midazolam of levomepromazine.

Misselijkheid en braken

Liefst gaat men voor een behandeling gericht op de oorzaak. Het is de vraag of daarvoor de benodigde tijd rest. Misselijkheid en braken als gevolg van de behandeling met opiaten is een voor de hand liggende oorzaak. Medicamenteus heeft men een ruime keuze:

- dopamine-antagonisten: metoclopramide, domperidon en haloperidol;
- serotonine-antagonisten: ondansetron, granisetron en tropisetron;
- corticosteroïden: prednis(ol)on en dexamethason;

- antihistaminica / anticholinergica: cyclizine, scopolamine, butylscopolamine, levomepromazine, olanzapine.

Benauwdheid

De behandeling van benauwdheid als symptoom hangt sterk samen met de oorzaak. Zo kan dyspnoe het gevolg zijn van nierfalen of van COPD. Een eenduidig advies valt buiten het bereik van deze samenvatting, maar voor COPD bestaat er een specifieke palliatieve richtlijn (www.pallialine.nl).

Delier

Een delier komt vaak voor in de terminale fase, maar is lastig te herkennen. Medicamenteuze behandeling: haloperidol. Als adjuvans worden benzodiazepinen toegepast tegen onrust. Subcutane infusie van atypische antipsychotica (clozapine, olanzapine, risperidon) wordt ook regelmatig toegepast. Bij Parkinson: clozapine. Een niet langer behandelbaar delier is vaak aanleiding voor het starten van continue palliatieve sedatie.

Jeuk

Jeuk kan als symptoom ernstige vormen aannemen met grote impact op het welbevinden. Therapie kan bestaan uit niet-actieve dermatica zoals koelzalf, uit paroxetine (rustig opbouwen in verband met misselijkheid) of mirtazapine. Bij jeuk door opiaten: ondansetron. Bij cholestatische jeuk: subcutane infusie met naloxon.

Droge mond

Behandeling met specifieke producten, bijvoorbeeld Biotene Oralbalance.

Medicatie specifiek voor terminale fase

Er zijn maar weinig geneesmiddelen zodanig specifiek dat men aan de toepassing de terminale patiënt kan herkennen. Enkele geneesmiddelen worden wel regelmatig tijdens de terminale fase toegepast, zoals ondansetroninjecties en de intraveneuze toediening van protonpompremmers in 100 ml NaCl 0.9%. Soms wordt octreotide (Sandostatine®) per injectie toegepast om de maagsapsecretie helemaal te stoppen. Ook wordt medicatie in de vorm van druppels toegepast: delier wordt behandeld met haloperidoldruppels. Doorbraakpijn kan men behandelen met fentanyl injectievloeistof, sublinguaal toegepast als druppels. Midazolam wordt ook wel in de vorm van

druppels in de wangzak gegeven, maar de smaak van midazolam is onaangenaam bitter.

Slotbeschouwing

De kwaliteit van sterven in Nederland is de afgelopen jaren aanzienlijk toegenomen door adequate symptoombestrijding. Niet bij iedere patiënt zal men het Westerse ideaalbeeld weten te bereiken van een rustig en waardig heengaan, bij het volle bewustzijn en omringd door dierbaren. Men weet echter het lijden aanzienlijk te verlichten en men bewijst daarmee de patiënt en zijn omgeving een belangrijke dienst, die zeer gewaardeerd wordt. De zorg voor de terminale patiënt is zonder meer één van de meest belonende onderdelen van ons vak.

De continuïteit van de zorg rond de terminale patiënt veronderstelt een intensieve samenwerking tussen huisarts, specialistische verpleegkundige, apotheker en specialist. De kennis van en de toegang tot de techniek is daarbij anno 2014 niet de beperkende factor. Wel blijkt voortdurend het belang van effectieve communicatie tussen de verschillende betrokkenen. Stelt u zich daarom in gedachten geregeld de volgende vraag: "Hebben wij bij de behandeling van deze patiënt voldoende helder en eenduidig met elkaar van gedachte gewisseld?"

Referenties

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL): [http // www.pallialine.nl](http://www.pallialine.nl)

De Graef A *et al* (red.). Palliatieve zorg: Richtlijnen voor de praktijk. Vereniging van Integrale kankercentra (VIKC), Utrecht, 2010.

Wanrooij BS, Koelewijn M (red.). Palliatieve zorg: De dagelijkse praktijk van huisarts en verpleeghuisarts. Bohn Stafleu van Loghum, Houten, 2007.

Palliativedrugs.com Ltd: [http // www.palliativedrugs.com](http://www.palliativedrugs.com)

Hanks G, Cherny NI *et al* (ed.). Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford University Press, 4th edition, 2011.

DRS S VISSER



Saskia Visser (1975) studeerde aan de universiteit van Utrecht. Na stage's in apotheek Haagse ziekenhuizen, apotheek Stevenshof en Transvaal apotheek is zij in 2000 gaan werken in de Transvaal apotheek. Tijdens de opleiding is haar interesse in bereidingen begonnen: uit een aantal stoffen een op maat gemaakt product maken en dit kunnen afleveren. Sinds 2004 is zij betrokken als consulent bij de palliatieve helpdesk regio Haaglanden. Iets

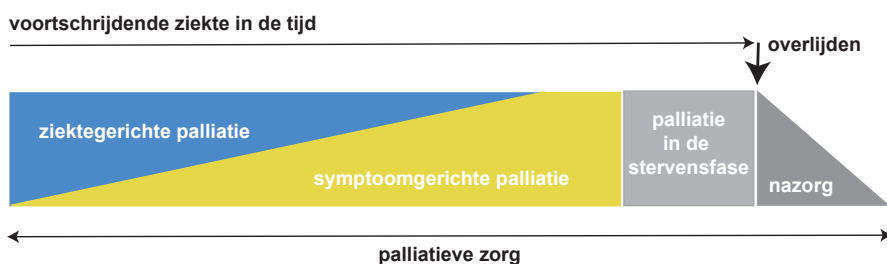
kunnen betekenen voor zowel patienten als artsen en verpleegkundigen vind zij belangrijk.

WAT KAN DE OPENBAAR APOTHEKER BETEKENEN VOOR EEN PALLIATIEVE PATIËNT?

S Visser

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft in 2002 een vernieuwde definitie van palliatieve zorg opgesteld: 'Palliatieve zorg is een benadering die de kwaliteit van leven verbetert van patiënten en hun naasten die te maken hebben met problemen die gerelateerd zijn aan een levensbedreigende aandoening, door het voorkómen en verlichten van lijden, door middel van vroegtijdige signalering en zorgvuldige beoordeling en behandeling van pijn en andere problemen van lichamelijke, psychosociale en spirituele aard.'

De palliatieve zorg kan in 3 fases worden onderverdeeld. Doorgaans worden onderscheiden de palliatieve fase, de stervensfase en de nazorgfase (zie figuur 1).



Figuur 1. Het spectrum van de palliatieve zorg (www.palliatie.nl).

In de palliatieve fase vindt behandeling plaats, bijvoorbeeld met medicijnen om klachten te verminderen, de ziekte onder controle te houden en de kwaliteit van leven te verbeteren. Behandeling is hier niet gericht op genezing (curatie) maar op vermindering en verlichting van de klachten (palliatie). De geschatte laatste drie maanden van leven in de palliatieve fase wordt de terminale fase genoemd. Veel van de zorg staat dan in het teken van (het voorbereiden op) het sterven. De stervensfase gaat in als een patiënt nog maar een aantal dagen te leven heeft. Nazorg vindt plaats na het overlijden van de patiënt en richt zich op de omgeving van de overleden patiënt. In deze fase wordt ingespeeld op wat familie en naasten nodig hebben op praktisch, psychosociaal en spiritueel gebied.

Een huisarts heeft ongeveer 5 palliatieve patiënten per jaar, een gemiddelde apotheek zal er ongeveer 20 hebben. Bij deze patiënten zal het traject niet altijd hetzelfde verlopen. Vaak is er naast de huisarts een specialist, een thuiszorgverpleegkundige of verzorgende en een mantelzorger betrokken. Al deze mensen hebben een eigen aandeel in de behandeling en verzorging van de patiënt. Het belangrijkste is een goede samenwerking. Denk in oplossingen en mogelijkheden!

Netwerk palliatieve zorg Haaglanden

Sinds 2004 is er in de regio Haaglanden een netwerk palliatieve zorg. Een onderdeel hiervan is de palliatieve helpdesk. De helpdesk wordt vertegenwoordigd door huisartsen die de kaderopleiding palliatieve zorg gevolgd hebben, specialisten ouderengeneeskunde, verpleegkundigen van specialistische technische thuiszorgteams, internisten, anaesthesisten, psychologen, geestelijk verzorgers en apothekers. Maandelijks is er overleg, waarbij er casuïstiek besproken wordt en waarbij een onderwerp uit de palliatieve zorg centraal staat.

De helpdesk is opgericht om zorgverleners, die te maken krijgen met vragen en problemen in de laatste levensfase van een ongeneeslijk zieke cliënt, de mogelijkheid te geven om met een consulent te overleggen. Onderwerpen waarover een zorgverlener kan bellen zijn onder andere:

- moeilijk behandelbare symptomen zoals: pijn, verwardheid, misselijkheid, dyspnoe, angst of depressie;
- beslissingen rondom het levenseinde: stop zetten van vocht en voeding, staken van behandelingen, indiceren en uitvoeren van palliatieve sedatie;
- bijzondere medicatietoepassingen, doseringen, toedieningwijzen;
- problemen op existentieel of spiritueel gebied;
- organisatie van zorg, overbelasting van de mantelzorg, sociale kaart.

Vanaf het begin zijn de apothekers van de Transvaal apotheek betrokken bij de palliatieve helpdesk. Soms kan een andere kijk op een casus door de apotheker een arts of verpleegkundige een aanvulling op de behandeling zijn. Een apotheker kan meedenken, weet welke geneesmiddelvormen er beschikbaar zijn, welke rotaties er uitgevoerd kunnen worden en of iets bijvoorbeeld door een sonde kan.

Geneesmiddelen in de palliatieve zorg

In de palliatieve (terminale) fase komen ziekteverschijnselen voor als: angst, delier, depressie, diarree, droge mond, dyspnoe, hik, ileus, jeuk, oedeem, misselijkheid en braken, mondklachten, obstipatie, pijn, reutelen en vermoeidheid. Het aantal verschillende geneesmiddelen dat gebruikt wordt om deze verschijnselen te behandelen is beperkt. Enkele veel gebruikte middelen zijn: paracetamol, morfine, oxycodon, hydromorfon, fentanyl, pregabaline, diclofenac, dexamethason, haloperidol, metoclopramide, domperidon, ondansetron, scopolaminebutyl, octreotide, midazolam, lorazepam, macrogol en lactulose. Een aantal middelen wordt off-label gebruikt. Een

middel als haloperidol kan gebruikt worden bij misselijkheid, onrust, hik, maar ook bij een delier. Dexamethason bij transpireren, neuropatische pijn, misselijkheid en braken, hoest, dyspnoe, ileus en anorexie.

Omdat naar het juiste werkzame geneesmiddel gezocht moet worden, kan het zijn dat een geneesmiddel onvoldoende werkt en er snel gewisseld wordt naar een alternatief. Het is daarom verstandig om niet hele grote hoeveelheden te verstrekken. Een aantal middelen kan als tablet of drank ingenomen worden, andere als pleister of injectievloeistof. Als een apotheker weet dat een patiënt moeilijk kan slikken, wordt er gekeken of er een andere toedieningsvorm beschikbaar is die de patiënt wel kan innemen.

Bij het afleveren van ampullen is de manier van toedienen van belang. Wordt het subcutaan gegeven, wordt het intraveneus gespoten? Welke hoeveelheid moet gegeven worden? Als dit duidelijk wordt vermeld kan het juiste formaat spuiten, naalden, vlindernaald met de ampullen meegegeven worden (zie figuur 2).



Figuur 2. Wat lever je af: spuiten, opzuignaalden, sc naalden, vlindernaald en ampullen of alleen een ampul?

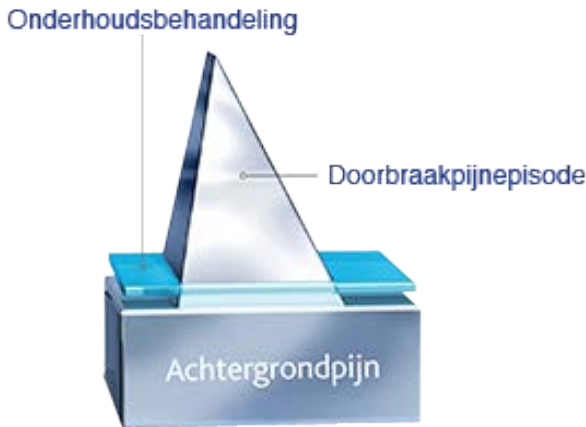
De behandeling van pijn in de palliatieve fase

De laatste jaren zijn er veel middelen op de markt gebracht in verschillende toedieningsvormen voor de behandeling van pijn (zie figuur 3).



Figuur 3. Enkele opiaten die de afgelopen jaren op de markt gekomen zijn.

Er dient onderscheid gemaakt worden tussen achtergrondpijn en doorbraakpijn. Achtergrondpijn is een continue, langdurige pijn. Doorbraakpijn is een plotselinge toename van pijn die door de pijnmedicatie heen breekt. Een schematische weergave van achtergrondpijn en doorbraakpijn is weergegeven in figuur 4.



Figuur 4. Schematische weergave achtergrond en doorbraakpijn.

De behandeling van doorbraakpijn

Het vóórkomen van doorbraakpijn bij mensen met kanker wordt geschat op 64-86%. De reden dat doorbraakpijn ontstaat, is niet volledig bekend. Doorbraakpijn bij kanker kan zowel in een vroeg als een gevorderd stadium van de ziekte voorkomen.

Er worden drie vormen van doorbraakpijn onderscheiden:

- incidente doorbraakpijn: doorbraakpijn als gevolg van een activiteit. Deze activiteit kan verwacht (lopen, uit bed stappen, gewassen worden) of onverwacht zijn (hoesten);
- spontane doorbraakpijn: doorbraakpijn zonder relatie met activiteiten die zelfs in rust kan ontstaan en volslagen onvoorspelbaar is;
- end-of-dose-pijn: doorbraakpijn aan het einde van het dosisinterval.

Meestal kent doorbraakpijn een plotseling begin, met na enkele minuten (3-15 minuten) een hoge piekintensiteit. De duur voor een episode van doorbraakpijn kan variëren, maar is gemiddeld 30 minuten.

De oxycodonpreparaten OxyContin®/OxyNorm® zijn in 2000 - 2003 op de markt gekomen. De OxyContin®-tabletten (oxycodon mva) worden 2 maal per dag ingenomen, OxyNorm® (oxycodon IR) is beschikbaar als gewone en orodisp-tablet, welke gebruikt kan worden bij het opbouwen naar de oxycodon met verlengde afgifte. Het is een kunstfout om deze bij spontane doorbraakpijn te geven, omdat deze capsules en oplostabletten pas na 15 tot 30 minuten in werking treden, dus na de pijnpiek. Daarnaast is de werking pas na anderhalf uur maximaal. Een volgende dosis mag pas na 4 uur ingenomen worden.

Bij incidente pijn, zoals voor een verzorgmoment kan een half uur van te voren wel een kortwerkende oxycodon smelttablet of capsule ingenomen worden, omdat vóór het optreden van de pijn de piekspiegel dan al is bereikt. De oxycodonpreparaten zonder en met gereguleerde afgifte kunnen vergeleken worden met bijvoorbeeld tramadol 50 mg capsules die 3 tot 4 keer per dag ingenomen worden en tramadol retard 100 mg dat tweemaal per dag ingenomen wordt. Een patiënt kan een voorkeur hebben om meerdere malen per dag iets in te nemen, omdat hij zo het gevoel heeft de pijnstilling meer in eigen hand te hebben. Een ander wil zo min mogelijk inname momenten per dag en gebruikt liever tweemaal per dag een tablet met gereguleerde afgifte.

Er zijn ook diverse fentanylpreparaten voor doorbraakpijn op de markt gekomen. In tabel 1 is een overzicht weergegeven van deze preparaten. Het effect van deze preparaten treedt snel op, maar over het gebruik en de verpakkingen zijn wat kanttekeningen te plaatsen.

merknaam	Actiq®	Breakyl®	Abstral®	Recivii®	Effentora®	Instanyl®	fentanyl
vorm of route	zuigtablet	buccaal	subling.	subling.	buccaal	neusspray	subling
bb	50	65	70	70	71	89	nb
effect na (min)	15	10	15	6 (duur 1 u)	nb	5-10	
volgende dosis	na 30	na 30	na 30	na 15-30	na 30		na 10
tijdens titratie (min)							
max dosering (µg)	1600	00	800	800	1200	200	
prijs per dosis (€)	7.17	6.21	6.04	5.-	6.04	6.04	0.36
kleinste verpakking	30 st	28 st	10 st	30 st	28 st	40 do	10 ml

Tabel 1. Overzicht van de kortwerkende fentanylpreparaten.
subling = sublinguaal, bb = biologische beschikbaarheid (in %).
Bron: Dtsch Arztebl Int 2013; 110 (16) 271-7; Eons, Breakthrough cancer pain guidelines 2013.

Naast een neusspray zijn er tabletten voor onder de tong (Abstral[®], Recivit[®]), een tablet (Effentora[®]) en een soort pleister die achter in de mond tussen de wang en het tandvlees geplakt kan worden (Breakyl[®]) en een zuigtablet op applicator (Actiq[®]). Voor deze laatste preparaten is voor goede werking een vochtig mondslijmvlies van belang. Bij het afleveren van deze middelen dient een duidelijke instructie plaats te vinden, omdat bij gebruik op de verkeerde manier de preparaten onvoldoende werken. De werkzame stof wordt niet via het wanglijmvlies opgenomen, maar via de maag. De verpakkingen zijn soms relatief groot en omdat er verschillende sterktes bestaan, kunnen de kosten onnodig hoog oplopen.

De verpakkingen van Instanyl[®] zijn moeilijk open te maken, want deze bevat een kinderveilige sluiting, die ook vaak door volwassenen moeilijk te openen is zonder hulpmiddelen te gebruiken. Tijdens een aanval van doorbraakpijn zal iemand er niet lang over willen doen om de spray uit de verpakking te halen. De spray zal in de meeste gevallen buiten de kinderveilige verpakking worden bewaard.

Soms zijn strips zo stug dat ze heel lastig te openen zijn. Door de fabrikant zijn deze maatregelen genomen uit veiligheidsoverwegingen, maar dit heeft een groot nadeel voor het gebruiksgemak.

Binnen de regio van onze palliatieve helpdesk wordt regelmatig gebruik gemaakt van fentanyldruppels. Een ampul fentanyl 50 µg/ml wordt met behulp van een glasfilternaald overgebracht in een druppelflacon en met een druppelpipet en/of oral-dose[®]-spuitje afgeleverd. Bij doorbraakpijn kan worden gestart met 3 druppels of 0.1 ml. De druppels worden in de wangzak gedruppeld. Via het wanglijmvlies wordt de fentanyl opgenomen en ondervindt de cliënt snelle pijnverlichting. Vaak zijn druppels voldoende, als dit onvoldoende is kan de hoeveelheid verdubbeld worden.

De toepassing van fentanyldruppels oraal wordt geschreven op www.oncoline.nl. Het wordt off-label gebruikt in kleine groepen van patiënten, die meestal geen lange levensduur meer hebben. Hierdoor is het opzetten van een studie zeer lastig. Het blijft hierdoor praktijkervaring van artsen, verpleegkundigen en apothekers die zich met de palliatieve zorg bezig houden.

Is er sprake van *end-of-dose*-pijn, dan kan de dosering van de onderhoudstabletten omhoog of het doseerfrequentie van de onderhoudstabletten van twee- naar driemaal per dag.

De behandeling van achtergrondpijn

Voor de behandeling van achtergrondpijn zijn al een langere tijd morfinetabletten en fentanyl- en buprenorfinepleisters beschikbaar. De pleisters zijn in verschillende sterkten beschikbaar. Het duurt meestal 8 - 12 uur voordat effect merkbaar is, daarom moet bij het starten van de behandeling ook andere pijnmedicatie beschikbaar zijn. De huid waar de pleister geplakt wordt, mag niet beschadigd zijn, niet rimpelig, moet schoon en droog zijn, niet gewassen met zeep en mag niet ingesmeerd zijn met een crème, lotion of zalf. Fentanylpleisters moeten op het bovenlichaam of arm geplakt worden. Bij sommige cliënten laat de pleister los. Dit kan door zweten komen. De pleister zal dan onvoldoende geneesmiddel afgeven. Er mag een transparante pleister overheen geplakt worden. Sommige cliënten kunnen niet tegen de plaklaag die op de pleister zit. Het beste kan dan gerooteerd worden naar een ander opiaat in een andere toedieningsvorm.

Indien patiënten moeilijkheden hebben met het slikken van orale medicatie of de pijnmedicatie onvoldoende helpt, kan gerooteerd worden naar een ander opiaat of naar een andere toedieningsvorm, bijvoorbeeld een subcutaan infuus met morfine.

Morfine-infuus

Bij de aanvraag van een morfine infuus wordt in onze apotheek de cliënt doorgenomen met de arts of verpleegkundige van het technisch thuiszorgteam. Naast het ziektebeeld wordt de medicatie die in gebruik is en het verloop ervan doorgenomen. Ter sprake komt bijvoorbeeld hoe snel is welke medicatie opgebouwd, wat was het effect van die ophoging, en dergelijke. In kader 1 is het aanvraagformulier weergegeven. Aan de hand van de verzamelde gegevens wordt een startdosering en een escapedosering uitgerekend. Als richtlijn wordt gebruik gemaakt van de richtlijnen die op www.oncoline.nl vermeld staan (zie tabel 2).

De behandelend arts vindt het vaak fijn om te overleggen en de mogelijkheden te bespreken. Als de arts een (veel) te hoge dosering aanvraagt, gaan wij de discussie aan, het is niet de bedoeling dat de patiënt overgedoseerd wordt.

De morfinezakjes/-cassettes maken we in de sterktes 5, 10, 20 mg/ml. Hiermee kan morfine met een acceptabel volume subcutaan worden toegediend. Standaard leveren wij 100 ml-zakjes af.

morfine	morfine	oxycodon	oxycodon	fentanyl	hydromorfon
p.o.	s.c./i.v.	p.o.	s.c./i.v.	transdermaal	p.o.
mg/24 u	mg/24 u	mg/24 u	mg/24 u	µg/24 u	mg/24 u
30	10	15	7.5	12	4 ¹
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

Tabel 2. Omrekening voor morfine, oxycodon, fentanyl en hydromorfon (bron: Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2006).

¹deze dagdosering kan in de praktijk niet worden gegeven omdat de laagste dosering van het slow-release-preparaat 4 mg is en het middel 2x per dag moet worden gegeven.

Het maximale volume dat subcutaan kan worden gegeven, verschilt per persoon. Over het algemeen wordt een maximum instroom van 2 ml per uur aangehouden. Tot een pompstand van 0.5 ml per uur = 12 ml per dag, kan een zakje of cassette van 100 ml gedurende 1 week worden gebruikt.

Indien de pompstand hoger wordt dan 0.5 ml per uur of de cliënt veel extra bolussen gebruikt bij doorbraakpijn, zal ook het volume per dag en per week omhoog gaan. Er kunnen dan grotere zakjes van 120, 140 of 160 ml worden gemaakt. Hierdoor is de belasting voor de cliënt en de thuiszorg minimaal: de wisseling van de zakjes vindt plaats op een vaste dag, hierdoor weten patiënt en verpleegkundige waar zij aan toe zijn. Bij elke aansluiting is er immers een risico op besmetting, hoe minder wisselingen, hoe kleiner de kans op besmetting. Overleg met de verpleegkundige van het technisch thuiszorgteam is hierbij van groot belang.

Palliatieve sedatie

Bij de aanvraag voor continue sedatie wordt de huisarts altijd verwezen naar de palliatieve helpdesk.

Palliatieve sedatie is normaal medisch handelen, waar geen second opinion voor nodig is. In de regio Haaglanden is er wel voor gekozen om bij een aanvraag voor continue sedatie met een consulent van de helpdesk te overleggen. In het verleden is onder druk van de familie door een arts een aantal keren een sedatie aangevraagd, waarvan de verpleegkundigen zich afvroegen of er wel aan de richtlijn palliatieve sedatie werd voldaan.



Transvaal Apotheek
Kempstraat 113
2572 GC Den Haag
Tel. 070-3469314
Fax: 070-3453569
Transvaal.apotheek@inter.nl.net

Aanvraag formulier
toediening van MORFINE
infuus thuis.

5.4.18 – FOR
Pagina 1 van 2
Opsteldatum: 11-07-2014
Revisie 2
Laatste mutatie: 15-08-2014
Opgesteld door: SV
Autorisatie: AR

Aanvraag gegevens				
Aanvraag datum	:	Thuiszorg organisatie	:	HWWZ / FLO / Careyn /
Apotheker	:	Verpleegkundige	:	
Telefoonnummer	:	Levering	:	Ophalen / Bezorgen

Clïënt gegevens	
Naam	
Geboorte datum	
Adres	
Postcode en woonplaats	
Verzekering + polis nummer	
BSN nummer	

Huisarts		
Huisapothek	Op cluster ja / nee	Indien nee; medicatie overdracht van toepassing.

Bijzonderheden En Ziektebeeld	
-------------------------------------	--

Medicatie nu in gebruik	
Fentanyl	
Morfine tablet / zetpil / injectie	
Oxycodon	
Tramadol	
Paracetamol	
NSAID	
Lyrica	



Transvaal Apotheek
Kempstraat 113
2572 GC Den Haag
Tel. 070-3469314
Fax: 070-3453569
Transvaal.apotheek@inter.nl.net

**Aanvraag formulier
toediening van MORFINE
infuus thuis.**

5.4.18 – FOR
Pagina 2 van 2
Opsteldatum: 11-07-2014
Revisie 2
Laatste mutatie: 15-08-2014
Opgesteld door: SV
Autorisatie: AR

Roteren naar: Morfine infuus / cassette.	5 mg/ml / 10 mg/ml / 20 mg/mlml	Paraaf apotheker 1^e controle
Gebruik per uur = mg = ml sc / iv		Bolus:	

Haldol druppels 2 mg/ml	3 maal per dag 5 tot 10 druppels bij misselijkheid en onrust <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee	
Haldol injectie's	Gebruik : dd mg = ml	

Forlax	1 maal per dag 1 tot 2 zakjes : ja / Nee	
--------	--	--

Toedienlijst	Ja / Nee	
--------------	----------	--

Hulpmiddelen			
Insufion stuks		
Spuit ML stuks		
Injectie naald	0.8 * 40 (groen):	1.2* 40 (roze):	0.45*12 (bruin):

**Paraaf apotheker 2^E
onafhankelijk
controle:**



Transvaal Apotheek
Kempstraat 113
2572 GC Den Haag
Tel. 070-3469314
Fax: 070-3453569
Transvaal.apotheek@inter.nl.net

Aanvraag formulier
toediening van MIDAZOLAM
infuus thuis

5.4.19 – FOR
Pagina 1 van 2
Opsteldatum: 11-07-2014
Revisie 1
Laatste mutatie: 27-7-2014
Opgesteld door: SV
Autorisatie: AR

Aanvraag gegevens				
Aanvraag datum	:	Thuiszorg organisatie	:	HWWZ / FLO / Careyn /
Apotheker	:	Verpleegkundige	:	
Telefoonnummer	:	Levering	:	Ophalen / Bezorgen

Cliënt gegevens	
Naam	
Geboorte datum	
Adres	
Postcode en woonplaats	
Verzekering + polis nummer	
BSN nummer	

Huisarts		
Huisapothek	Op cluster ja / nee	Indien nee; medicatie overdracht van toepassing.

Bijzonderheden En Ziektebeeld	
-------------------------------------	--

Roker ?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Benzo gebruiker ?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Drugs verleden ?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Gewicht ? kg



Transvaal Apotheek
Kempstraat 113
2572 GC Den Haag
Tel. 070-3469314
Fax: 070-3453569
Transvaal.apotheek@inter.nl.net

**Aanvraag formulier
toediening van MIDAZOLAM
infuus thuis**

5.4.19 – FOR
Pagina 2 van 2
Opsteldatum: 11-07-2014
Revisie 1
Laatste mutatie: 27-7-2014
Opgesteld door: SV
Autorisatie: AR

Midazolam infuus 100 ml	5 mg / ml	(Helpdesk) arts:	Paraaf apotheker 1^e controle
<input type="radio"/> Continue sedatie <input type="radio"/> Nachtelijke sedatie		Zakje / Cassette	
Start met een oplaaddosis van mg = ml sc / iv Gebruik per uur = mg = ml			
Scopoderm TTS Pleister 1.5 mg	1 keer per 3 dagen 1 pleister plakken <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee		
Haldol 5 mg/ml ampul 1 ml	Gebruik : dd mg = ml		
Nozinan 25mg/ml ampul 1 ml	<input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Ja, gebruik : dd mg = ml		

Hulpmiddelen		
Catheter	Ch 12 / 14 / 16 / 18 stuks	
Catheter set stuks	
Instilagel stuks	
Bedhaak stuks	
Catheter zakken stuks	

Insuflon stuks			
Spuit ML stuks ML stuks		
Injectie naald	0.8 * 40 (groen):	1.2* 40 (roze):	0.45*12 (bruin):	

**Paraaf apotheker 2^E
onafhankelijk
controle:**

Tijdens zo'n consult met een collega-arts (arts ouderengeneeskunde of huisarts die de kaderopleiding palliatieve zorg heeft afgerond) wordt de situatie van de cliënt doorgenomen. Er wordt gekeken of er nog behandelmogelijkheden zijn en of de aanvraag voldoet aan de richtlijn 'palliatieve sedatie'. De huidige richtlijn is opgesteld in 2009 en via www.pallialine.nl te raadplegen. Een aanvraag voldoet niet altijd aan de richtlijn, en dan kan een negatief advies gegeven voor sedatie, maar wel een advies om bijvoorbeeld de pijnbehandeling te optimaliseren.

Een aantal punten die besproken worden zijn het rookgedrag, het benzodiazepinegebruik en of er sprake is van een drugsverleden. Deze factoren kunnen ervoor zorgen dat een sedatie niet kan verlopen zoals men het zou verwachten. Meestal is in deze gevallen een hogere dosering nodig, omdat het metabolisme anders is dan bij niet-rokers en bij benzodiazepine- en drugsnaïeve patiënten (zie kader 3).

Als startdosering wordt bij een diepe sedatie meestal uitgegaan van 1 mg midazolam / kg per 24 uur. Bij het starten met de sedatie wordt ook gesproken over het aanleveren van materiaal om een katheter in te brengen. Indien een patiënt een roker is, zal de eventuele noodzaak van het plakken van een nicotinepleister, om afkickverschijnselen te voorkomen, ter sprake worden gebracht.

Het cytochroom P450-enzymstelsel (CYP) is belangrijk bij de afbraak van diverse lichaamsvreemde stoffen (waaronder diverse medicijnen), maar ook van lichaamseigen stoffen, zoals cholesterol, steroïden en vitamine D3. De hoogste concentratie wordt gevonden in de lever. Verder worden deze enzymen gevonden in de darmen, hersenen, longen en nieren. De CYP-enzymen zijn direct betrokken bij de metabolisering van psychofarmaca. Deze enzymen vertonen echter ook een grote variatie in activiteit, hetgeen de effectiviteit van bijvoorbeeld psychofarmaca sterk kan beïnvloeden. De activiteit van de cytochroom P450-enzymen neemt af met het stijgen van de leeftijd.

Sommige (genees)middelen kunnen CYP-enzymen induceren, waardoor de activiteit van het enzym toeneemt en de bloedspiegel van het middel dat een substraat is, daalt. Voorbeelden van inductoren zijn: steroïdhormonen, macrolide-antibiotica, imidazolantimycotica, barbituraten en roken. Inductie vindt plaats op het niveau van de aanmaak van het eiwit / enzym in de ribosomen. Het effect van inductie wordt niet direct zichtbaar, eerst moeten nieuwe enzymen aangemaakt worden, wat twee tot drie weken kan duren. Na staken van het inducerend (genees)middel duurt het enkele weken voordat normalisatie van de CYP-capaciteit optreedt.

Zo wordt bijvoorbeeld midazolam afgebroken door CYP3A4. Bij een roker zal daarom meer midazolam nodig zijn om een sedatie te laten slagen.

Kader 3. Invloed van roken op het slagen van een sedatie.

Euthanasie

Soms zijn er geen behandelmogelijkheden meer en kiest een patiënt voor euthanasie. Aan de hand van de 'Richtlijn Uitvoering euthanasie en hulp bij zelfdoding (2012)' hebben we in de apotheek een procedure, een checklist en bereidingsprotocol gemaakt. In kader 4 is de checklist weergegeven. Er wordt pas tot aflevering overgegaan nadat er overleg heeft plaatsgevonden tussen de betrokken arts en een van de apothekers. Als de apotheker vindt dat de zorg niet voldoende is benut, geeft hij informatie over de nog openstaande mogelijkheden van palliatieve zorg. Indien de apotheker vindt dat aan alle criteria is voldaan, wordt een tijdstip afgesproken dat de medicatie wordt geleverd. Apothekersassistenten worden niet betrokken bij de bereiding en aflevering van een euthanaticum. Dit betekent niet dat apothekersassistenten niet op de hoogte mogen zijn van een euthanasieaanvraag.

De levering vindt plaats vlak voor de uitvoering: de arts ontvangt vier kant en klare spuiten: als premedicatie een spuit met lidocaïne, een spuit met thiopental met een zwarte dop (zwart = start), een spuit met NaCl om door te spoelen en een spuit met rocuronium met een rode dop (rood = einde). Ook wordt de arts gevraagd na afloop een vragenformulier in te vullen en in te sturen naar het GIC (Geneesmiddel Informatie Centrum, KNMP). Zo kunnen de KNMP en de KNMG de adviezen in de Richtlijn Uitvoering euthanasie en hulp bij zelfdoding toetsen aan praktijkervaringen en zo nodig bijstellen. Na de uitvoering vragen we de arts contact op te nemen met de verantwoordelijke apotheker, zodat ook voor de apotheek de euthanasieprocedure afgesloten kan worden. Ook de apotheker vult het vragenformulier van de KNMP in en stuurt deze naar het GIC.

Conclusie

De begeleiding van een palliatieve patiënt is multidisciplinair.

De eerste fase is voornamelijk gericht op behandeling, geleidelijk gaat deze over in een fase waarin symptoom bestrijding een groter belang gaat spelen. In de laatste (terminale) fase het comfort van de patiënt het belangrijkste.

Om deze fasen goed te kunnen laten verlopen is van groot belang dat alle zorgverleners met elkaar kunnen overleggen en open staan voor elkaars kennis en kunde. Pas dan kunnen patiënten in de laatste fase de optimale zorg krijgen om rustig de laatste adem uit te blazen.



Transvaal Apotheek
Kempstraat 113
2572 GC Den Haag
Tel. 070-3469314
Fax: 070-3453569
Transvaal.apotheek@inter.nl.net

Checklist euthanasie aanvraag

Document 5.4.3 - FOR
Pagina 1 van 1
Revisie:0
Datum: 21-10-2011
Opgesteld door: SV
Autorisatie: PL

Datum arts

Patiënt gegevens
Naam

Geboortedatum

Is er een euthanasie verklaring (hoe oud?) en is de patiënt wilsbekwaam?

Ziektebeeld (is er lichamelijk en / of geestelijk lijden?)

Is er een reden om het niet te doen, kan de scan arts een negatief advies geven?

Wie is de scan arts, wat zijn de bevindingen en is er een verslag?

Zijn er bijzonderheden?

Wanneer vindt de euthanasie plaats? Is / wordt er van te voren een insuflon geplaatst?

Wie zijn er bij?

Is de lijkschouwer geïnformeerd?

In de rapportage goed de juiste doseringen vermelden! Bij afwijken goed beredeneren.

Bericht achteraf na uitvoering, indien na 17.30 -> geef mobiel nummer!!

Restmateriaal retour naar apotheek, NIET bij de patiënt laten liggen.

Transvaal Apotheek | Kwaliteitshandboek

Kader 4. Checklist euthanasie

Referentie's

www.oncoline.nl

www.pallialine.nl

www.knmpkennisbank.nl

www.cbg-meb.nl

www.farmacotherapeutischkompas.nl

www.agora.nl

www.hulpgids.nl

www.doorbraakpijnbijkanker.nl

Palliatieve zorg in beeld, IKNL januari 2014; ISBN 978-90-72175-42-7

Dtsch Arztebl Int 2013; 110 (16) 271-7

Eons, Breakthrough cancer pain guidelines 2013