



ANSELMUS COLLOQUIUM

PIJN LEIJDEN
Zorg bij de terminale patiënt

Samenstellers
EJ van Hoogdalem en JJ Tukker

Anselmus,

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.

Het organisatiecomité voor de themadagen bestaat uit:

dr EMG van Bommel	Octoplus bv
dr JG Fokkens	Gist-brocades nv
dr W Hespe	v/h Gist-brocades nv
dr EJ van Hoogdalem	Yamanouchi Europe bv
dr F Kadir	Nascholingsbureau POA
dr JJ Tukker	Universiteit Utrecht

Pijn Leijden, zorg bij de terminale patiënt

Samenstellers: EJ van Hoogdalem en JJ Tukker

Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium (1999)

Met lit. opg.

ISBN 90-73520-11-8

Niets uit deze uitgave mag worden overgenomen op welke wijze
dan ook, zonder voorafgaande toestemming van de auteursrechthouder
Houten, oktober 1999

INHOUDSOPGAVE

DE TERMINAAL ZIEKE PATIËNT: KLINISCH BEELD	5
WW ten Bokkel Huinink	
PALLIATIEVE ZORG EN EUTHANASIE	17
G van der Wal	
TRANSDERMALE PIJNBESTRIJDING	27
JA Bouwstra	
INVASIEVE BEHANDELING VAN PIJN: VOOR KLINIEK, THUIS EN ONDERWEG	45
PJ Roos	
VERPLEEGKUNDIGE ASPECTEN VAN DE PIJNBEBANDELING THUIS	53
CP Mentink	
MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN PIJN BIJ KANKER	65
WJ Meijler	

DR WW TEN BOKKEL HUININK

Wim ten Bokkel Huinink is geboren in 1943, en doorliep de studie Geneeskunde aan de universiteit van Amsterdam, waar hij in 1968 het artsexamen behaalde. Hij volgde de opleiding tot internist aan het Amsterdams Medisch Centrum AMC.

Vanaf 1975 is hij verbonden aan het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoekhuis en leidt hier tezamen met prof JH Beijnen en prof JHM Schellens de afdeling voor Klinische Farmacologie.

Hij is lid van diverse beroepsorganisaties, en is (co)auteur van meer dan 150 publicaties.

WW ten Bokkel Huinink

WAT IS EEN TERMINALE PATIËNT?

En waarom die vraag aan een internist-oncoloog gesteld? Een oudere broer van mij, eveneens internist, attaqueerde mij in het verleden toen ik net als internist in het Nederlands Kanker Instituut werkzaam was geworden, wekelijks met de vraag: 'En hoeveel heb je er deze week weer beter gemaakt?' In het begin antwoordde ik bedremmeld, mij bewust dat ik voornamelijk patiënten met mammacarcinoom, ovariumcarcinoom, longcarcinoom en dergelijke had gezien, bij wie ik eigenlijk niet veel anders dan palliatieve maatregelen had weten te treffen, palliatieve chemotherapie, maar ook pijnbestrijding en dergelijke. Later realiseerde ik mij dat hij niet en nooit patiënten genas (het stamt uit het tijdperk voor de *Helicobacter eradication*) en ik wel. De behandeling met curatieve chemotherapie van patiënten met kwaadaardige ziekten heeft volgens sommigen nauwelijks iets om het lijf. Naar mijn ervaring is in de afgelopen 20 jaar het resultaat van onze behandeling met sprongen vooruit gegaan. Mijn broer genas geen patiënten met reumatoïde artritis, lupus erythematoses, chronische nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, of ulcus duodeni. Maar ik genas wel patiënten met ovariumcarcinoom, met een choriocarcinoom van de placenta, met een testiscarcinoom, acute lymfoblasten leukemie, non-Hodgkin lymfoom of met de ziekte van Hodgkin. En ik praat niet over recente gebeurtenissen, ik praat over de periode eind zeventiger jaren.

Realiseert u zich goed dat de overlevingskans van patiënten met een 'heart failure' *decompensatio cordis* niet meer is dan 36 % volgens een recente publikatie. De overlevingskans van een patiënte met een ovariumcarcinoom evenaart dat percentage en stijgt daar in sommige gevallen overheen. Realiseert u zich dat de overleving van patiënten met een *decompensatio cordis* niet beter en niet slechter is dan die van patiënten met een ovariumcarcinoom. Met hoeveel meer égarde worden patiënten met een ovariumcarcinoom stadium III (d.w.z. uitgezaaid naar de buikholte) omringd in vergelijking met patiënten met een 'eenvoudig' ziektebeeld als *decompensatio cordis*, die eenvoudig een diureticum krijgen (vroeger een aderlating!) een beetje morfine en al of niet digoxine.

Palliatieve zorg voor patiënten is de zorg die gericht is op het weghouden van klachten ten gevolge van complicaties van ziekte en eventueel op het verminderen van de frequentie van optreden van klachten. Als men deze omschrijving leest, is dan niet het hele leven één grote palliatie? Daarop voortbouwend: is niet iedereen terminaal? Immers het leven is eindig, wij allen zullen ooit dood gaan. Het leven is terminaal, het hele leven één grote palliatie.

Wie is dan de terminale patiënt die onze palliatieve zorg behoeft? Hoe treedt een patiënt in een terminale fase van zijn ziekte de palliatieve zorg tegemoet en wat bieden wij hem of haar?

In de loop van de jaren dat ik werkzaam ben in het Nederlands Kanker Instituut/ Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis is een aantal patiënten in mijn geheugen gegrift die mogelijk illustratief zijn voor het begrip van 'terminale patiënt' en het begrip 'palliatieve zorg'. In de volgende voorbeelden zal ik de problemen van enkele patiënten met borstkanker, longkanker en coloncarcinoom bespreken. En aan de hand van deze voorbeelden zullen wij vervolgens het begrip 'terminale patiënt' van een betere definitie voorzien.

Voorbeeld 1

een 75-jarige vrouw heeft 5 jaar geleden te horen gekregen dat zij een niet operabel en niet verder te behandelen galblaascarcinoom heeft en dat de prognose ongeveer een half jaar is. Zij heeft in de loop van de jaren na de diagnose huis en haard verkocht, dan wel onder de erfgenamen verdeeld en ligt nu 5 jaar na de diagnose te wachten. Te wachten waarop? Zij heeft geen klachten, zij is moe, heeft een beetje ascites (vocht in de buik) en is 'gedoemd' te sterven. Zij ervaart dat ook als zodanig, ligt veel in bed, komt tot niets meer en heeft het leven opgegeven. De huisarts en familie, wanhopig door het uitblijven van de dood, vragen een second opinion.

Wij bevestigden de diagnose door revisie van de pathologie, bevestigden ook de uitgebreidheid van het tumorproces en de indolentie ervan. Klachten heeft patiënte niet of nauwelijks, behalve vermoeidheid en de dikker wordende buik.

Wat te doen? In de eerste plaats het bijstellen van de prognose. Natuurlijk is de ziekte in de afgelopen jaren voortgeschreden en zijn de vooruitzichten even somber als tevoren, maar niet in maanden, maar mogelijk nog in jaren uit te drukken. Contact met de familie, huisarts en sociale dienstverlenende instanties lijkt gewenst. Revalidatie is wellicht nog mogelijk, hoe zeer de zinvolheid daarvan kan worden betwijfeld gezien de uitgebreidheid van de bevindingen bij het CT-onderzoek van de buik. Dankzij deze interventie gelukt het patiënte wat op te klauteren uit het dal waarin zij was terecht gekomen en nog een anderhalf jaar een aanvaardbaar lijden/leven te leiden.

Gelukkig waren de (klein)kinderen bereid de hen toegedachte goederen weer in bruikleen af te staan. Gelukkig waren de destructieve maatregelen ten aanzien van haar woonsituatie niet onomkeerbaar, mede dankzij ingrijpen van de huisarts. Tenslotte overleed zij 6 jaar na de diagnose in een vreedzaam verlopend coma hepaticum ten gevolge van galwegobstructie.

Voorbeeld 2

een succesvol ondernemer, een drankenimporteur, lijdt aan longcarcinoom. Na bestraling is er een levermetastasering ontdekt, waarvoor hem een behandeling met chemotherapie wordt aangeraden en deze wordt uitgevoerd.

Deze behandeling leidt niet tot het gewenste resultaat, en een experimentele benadering wordt hem voorgesteld. Hierop reageert hij met een complete remissie, dat wil zeggen volledig verdwijnen van alle ziektesymptomen. Hij hervat de arbeid en pas een jaar later is er weer een teken van leven, nadat hij in de tussentijd het contact verbroken heeft; hij ligt dan met een terminaal leverlijden thuis

op de dood te wachten. De jaren na de complete remissie zijn een soort hel geweest waarbij hij steeds het zwaard van Damocles boven zich voelde en hij vluchtte in zijn werk.

Voorbeeld 3

een 36-jarige vrouw heeft een zoveelste recidief van de ziekte van Hodgkin na falende behandeling met chemo- en radiotherapie. Zij voelt zich opgejaagd, is bang haar kinderen te verliezen en evenals de patiënt in voorbeeld 2 vlucht zij. Zij vlucht in de ontkenning. Ze vlucht in het aankopen van dure kleren, laarzen van enkele honderden guldens en weigert te accepteren dat ze binnen weken zal overlijden. Identiek daaraan is het vluchtgedrag van een patiënt met een inoperabel gemetastaseerd en gerecidiveerd blaascarcinoom die een dure auto koopt en zelfs een caravan.

Waarom noem ik u deze voorbeelden van terminale patiënten? Welnu, het begrip 'terminaal' is betrekkelijk, zoals boven al is aangegeven. Natuurlijk kennen wij maar al te goed de patiënt met een pancreascarcinoom die binnen maanden, zo niet weken, dood gaat aan snelle klinische achteruitgang, 'verval van krachten', verval van leverfunctie ten gevolge van levermetastasen, vermagering e.d. Natuurlijk kennen wij patiënten met longcarcinoom die binnen maanden, zo niet weken worden afgebroken door hun ziekte. Daar tegenover staan patiënten met een indolent niercarcinoom die bij de ziekte, ondanks het ontbreken van therapeutische mogelijkheden voor de heel langzaam progressieve longmetastasering, nauwelijks klachten hebben en hun werk na de turbulente periode van de diagnosestelling van primaire ziekte en daarna metastasering weer hebben opgevat.

Ik heb patiënten met een kleincellig-longcarcinoomrecidief die opgenomen waren in een studie met een tegen deze ziekte effectief bewezen medicament (topotecan), leren vrezen. Iedere week was er een nieuwe complicatie, iedere week moest opnieuw de diagnostiek worden uitgebreid, en iedere week moest de behandeling worden veranderd.

Hoe dan een terminale patiënt te definiëren? Betekent 'terminaal' geen behandelingsmogelijkheden meer? Betekent 'terminaal' een bepaalde tijdspanne? Is die dan in weken, of in maanden uit te drukken?

WIE IS DAN 'DE TERMINALE PATIËNT' (1)?

Voor de verdere discussie lijkt het goed de terminale patiënt te definiëren als die patiënt voor wie geen maatregelen meer te treffen zijn die de oorzaak van zijn lijden kunnen terugdringen. Hier geldt dus hetzelfde voor de patiënt met reuma als voor de patiënt met kanker; de ziekte gaat door zonder dat er nog middelen zijn de ziekte te remmen. De klachten die door de ziekte worden veroorzaakt zijn niet meer te bestrijden door terugdringen van de ziekte, en alleen maar symptomatisch te behandelen. Daar hoort dan nog bij dat de algemene conditie geleidelijk achteruit gaat.

Wij hebben dus de terminale patiënt gedefinieerd als iemand voor wie geen rationale mogelijkheden meer bestaan om de ziekte waaraan hij/zij lijdt terug te dringen en daarmee de ziekteverschijnselen te bestrijden. Wij komen hier later op terug. Wat kunnen we dan nog doen? Wat is dan onze benadering?

WIE IS DAN 'DE TERMINALE PATIËNT' (II)?

De overlevingskans van patiënten met gemetastaseerde maligniteit zoals een longcarcinoom, mammacarcinoom en pancreascarcinoom, daalt tenslotte tot heel lage waarden, maar bij lange follow-up eigenlijk zelden volledig tot 0. De palliatieve chemotherapie heeft derhalve, zij het heel zelden, een curatief aspect. De zeldzaamheid van lange overleving zal ons echter niet mogen leiden om de vaak zware en ziekmakende chemotherapie met dit argument te 'verkopen' aan de patiënten. Desalniettemin zijn de resultaten van chemotherapie van solide tumoren zo zeer aan verandering onderhevig dat de literatuur op de voet moet worden gevolgd. Natuurlijk, het succesverhaal van patiënten met een gemetastaseerd testiscarcinoom bij wie de prognose van de ene dag op de andere door de invoering van cisplatin veranderde van 25% overleving naar 75% overleving, zal niet gauw worden geëvenaard. De sprong vooruit bij patiënten met gemetastaseerd ovariumcarcinoom (stadium III, ziekte beperkt tot de buikholte) van 5 naar ongeveer 30% door invoering van hetzelfde medicament, mag ook niet onvermeld blijven. Toevoeging van paclitaxel aan cisplatin heeft in vergelijking met de combinatie cisplatin/carboplatin en cyclofosfamide ook een duidelijke verbetering bewerkstelligd. Er is waarschijnlijk geen andere solide tumorsoort waarbij de overleving in de loop van 20 jaar gestegen is van 5 naar ongeveer 35%: de vrucht van de invoering van twee nieuwe medicamenten: cisplatin en, later paclitaxel.

Bij de voorlichting van patiënten met gemetastaseerde solide tumoren, bij wie de indicatie chemotherapie zal worden gesteld, is de benadering dus die van palliatie, gericht op tijdelijk terugdringen van de ziekteverschijnselen. Dat wil zeggen, de benadering is die van een terminale patiënt: uiteindelijk zal de ziekte overwinnen. Bij de voorlichting van patiënten met uitgezaaide solide tumoren hoort de voorlichting dus het aspect van het tijdelijke effect te bevatten en is bij de diagnose 'gemetastaseerde ziekte' het terminale karakter van de ziekte een gegeven.

Toch is het goed nog eens te benadrukken dat de overlevingskans van patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom, gemetastaseerd weke-delensarcoom, klein-cellig-longcarcinoom (zogenaamde palliatieve chemotherapie indicaties) niet tot 0 daalt. Bij langdurige follow-up is er een zeer kleine subgroep van de patiënten voor wie de prognostische criteria niet goed zijn gedefinieerd, en die hun ziekte overleven.

GEMETASTASEERD LONGCARCINOOM (NIET-KLEINCELLIG LONGCARCINOOM)

Deze ziekte is volkziekte #1, en is natuurlijk het beste te bestrijden door profylaxe: het niet roken van tabak. Tot enkele jaren terug was de benadering van deze patiënten zeer terughoudend en werden zij eigenlijk altijd bij een stadium IV (metastasen op afstand, of aantasting van nabijgelegen orgaansystemen als pleura en pericard) als terminale patiënten benaderd. De toepassing van combinatie-chemotherapie op basis van cisplatin, en met name de combinatie van cisplatin en gemcitabine, heeft daarin verandering gebracht. Toepassen van een op cisplatin gebaseerde combinatie-chemotherapie laat de overleving van deze patiënten met gemiddeld enkele maanden toenemen en lijkt ook in de kosten-batenanalyse voordeel te bieden. De rol van gemcitabine en andere nieuwe, nog verder te bestuderen medicamenten als paclitaxel lijkt nog niet helemaal uitgekristalliseerd. De hoge verbeteringspercentages (remission rates) bij patiënten met een iets lager stadium (stadium IIIA-B) van de combinatie gemcitabine/cisplatin zijn echter zoveel belovend, met name in de combinatie met radiotherapie en/of chirurgie, dat ook voor stadium IV (de vroeger terminaal geachte patiënten voor wie slechts palliatieve maatregelen en supportieve care leek weggelegd) de behandelingsindicaties veranderd zijn. Dat verder voortzetten van onderzoek naar verdere verbetering van palliatieve chemotherapie ook bij longcarcinoompatiënten stadium IV zinvol kan zijn, wordt uit dit voorbeeld wel duidelijk.

Wat te doen bij deze patiënten wanneer geen therapeutische mogelijkheden, bij falen van de palliatieve chemotherapie, meer voorhanden lijken? Het ziektebeeld van de 'uitbehandelde' (terminale) longcarcinoom patiënt wordt gekenmerkt door het voortschrijden van zijn lokale ziekte (lokale recidieven zijn zeer frequent) en de metastasen op afstand. Lokale recidieven leiden vaak tot aanvreten van bloedvaten en de daarmee gepaard gaande hemoptoë (ophoesten van bloed), soms massale hemoptoë de dood ten gevolge hebbend. De ruimte-innemende kenmerken van een lokaal recidief leiden ook tot (opnieuw) optreden van het vena cava superior syndroom, een ziektebeeld met stuwings van de aderen in de bovenste helft van het lichaam, de armen, schouders, nek en het hoofd, oedeem van de oogleden. Hierdoor is de patiënt benauwd en dreigt een trombose van de gestuwde venen. Een stent in de vena cava superior hoort tegenwoordig tot de mogelijkheden van de interventie-radiologie. De indicatie wordt echter zelden gesteld, mogelijk te zelden. De ervaring, met name in de handen van ervaren radiologen als in de Daniël den Hoed Kliniek, wettigt wellicht veelvuldiger toepassen van deze interventie.

Een ander probleem bij longcarcinoompatiënten ligt vaak in het metastaseringspatroon dat behalve naar het skelet en de hersenen, ook metastasen in de bijnieren inhoudt. Palliatieve radiotherapie op de bijnierstreek is hier soms noodzakelijk, ter beheersing van pijnklachten en ter voorkoming van ingroei en van meer pijnklachten. Hersenmetastasen treden bij latere fasen van het longcarcinoom (niet-kleincellig) veelvuldig op en zullen leiden tot palliatieve maatregelen als hoge doseringen dexamethason en radiotherapie.

Tenslotte gaan meestal patiënten met een longcarcinoom toch ten onder aan de onderliggende ziekte, met name door het optreden van obstructie-atelectase (atelectase = gebrekkige ontplooiing van de longblaasjes) en de daarbijbehorende infecties. Ook het evenzeer bij tabaksmisbruik horende chronisch obstructieve longlijden eist vaak zijn tol, mede door de ten gevolge van de radiotherapie verminderde longfunctie.

VOLKSZIEKTE NUMMER 2: MAMMACARCINOOM

De benadering van een patiënt met een gemetastaseerd mammacarcinoom - op-nieuw een patiënt die niet direct terminaal is - maar bij wie de behandeling toch palliatief gericht is, is zo divers dat een uitvoerige bespreking daarbij past. Ook hier zijn de ontwikkelingen positief, en betreffen nieuwe medicamenten en nieuwe behandelingsmodaliteiten.

Geen ander ziektebeeld is zo divers en is het probleem van de zogenaamde terminale patiënt zo wisselend.

Aan de ene kant van het spectrum is daar de patiënt bij wie de ziekte zich na 40 jaar met één enkele littekenmetastase, later gevolgd door systemische metastasering weer manifesteert. Aan de andere kant de patiënt die zich presenteert met een zogenaamd locally advanced mammacarcinoom met al aanwezige levermetastasen. Aan de ene kant staat de oudere patiënt met een ontbrekende lokale behandelingsoptie door de slechte algemene conditie door andere ziekten. Aan de andere kant is de patiënt met een mammacarcinoom die binnen 1 jaar na de primaire diagnose skeletmetastasen ontwikkelt. Al deze patiënten zijn in principe terminaal, de diagnose mammacarcinoom met metastasen op afstand staat gelijk aan een ter dood veroordeling (opnieuw: na chemotherapie daalt de overlevingskans niet tot 0). Het zal duidelijk zijn dat de palliatieve maatregelen bij deze diverse patiëntengroep even divers zijn als de presentatie en dat met name de benadering van deze patiënten een (genees)kunstige benadering behoeft.

HORMONALE BEHANDELING BIJ HET GEMETASTASEERDE MAMMACARCINOOM

De hormonale behandeling van patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom bij wie de oestrogenreceptorbepaling positief is, is de laatste jaren uitgebreid door nieuwe aromataseremmers als anastrozol (Arimidex®) en letrozol (Femara®). Deze middelen voegen zich bij de mogelijkheden van hormonale manipulatie zoals de ovariële ablatie (ovariëctomie, radiotherapie c.q. röntgencastratie), gosereline (Zoladex®), tamoxifen (Nolvadex®), progestativa, en het vaak met veel bijwerkingen gepaard gaande aminoglutethimide (Orimetan®).

Bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom is een grondige evaluatie van de respons op hormonale manipulatie vereist. Treedt immers een respons op de eerste behandeling (c.q. tamoxifen) in, dan is de kans dat een 2e,

3e en zelfs 4e hormonale behandeling evenzeer effectief is (zij het met een afnemende remissieduur) zo groot, dat de toepassing van deze behandelingen gerechtvaardigd lijkt. Nauwkeurige evaluatie van de respons op hormonale behandeling is dan ook een eerste vereiste. De valkuil van de 25% vals-positief, progressief geduide skeletscintigrafie die veelvuldig wordt gehanteerd als 'progressie', geeft wel aan dat hier echte oncologisch geïnteresseerde internisten c.q. chirurgen nodig zijn.

CHEMOTHERAPIE BIJ HET GEMETASTASEERDE MAMMACARCINOOM
Toepassing van combinatie-chemotherapie bij patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom leidt bij ongeveer 50-70% van de patiënten tot een 50% reductie van de tumormassa (een partiële remissie) en in een kleiner percentage tot complete remissie gedurende maanden. Het is nog steeds onduidelijk of de overleving van patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom toeneemt door toepassing van combinatie-chemotherapie; wel is het palliatieve effect duidelijk. Invoering van nieuwe cytostatica als paclitaxel en docetaxel vordert geleidelijk. Deze hebben een nog niet-aangetoonde waarde in de toename van de overleving van deze patiënten, wel in de kans op een remissie. De nabije toekomst zal ons leren of combinatie van doxorubicine met één van de nieuwe taxanen, hetzij docetaxel, hetzij paclitaxel, de voorkeur verdient boven de huidige standaard van doxorubicine met cyclofosfamide (en/of 5-fluorouracil).

Het mammacarcinoom geldt als een chemotherapiegevoelige tumor. Dit leidt ertoe dat eerstelijns behandeling met standaard combinatie-chemotherapie als CMF (cyclofosfamide, methotrexaat en 5-fluorouracil) naadloos wordt opgevolgd door doxorubicine (met en zonder cyclofosfamide), eventueel in 'lage doseringen' en 5-fluorouracil en leucovorin. Ook mitomycine C, mitoxantron, gemcitabine, topotecan en andere cytostatica worden in sequentie toegepast. Men dient vraagtekens te zetten bij deze sequentiële tweede-, derde- en vierdelijns chemotherapie met een zo kleine kans op effect dat de waarde in twijfel kan worden getrokken. Bij tweedelijns chemotherapie hetzij met doxorubicine, hetzij met 5-fluorouracil en leucovorin, is de kans op een remissie na falen van CMF e.a. zo klein (< 25%), met een zo geringe remissieduur (< 6 maanden) dat deze behandeling twijfelachtig is. Alleen docetaxel biedt een aangetoonde overlevingswinst in vergelijking met zogenaamde tweedelijns chemotherapie van mitomycine C en vinblastine.

Nieuwe behandelingsmodaliteiten behelzen onder meer toepassing van herceptin. Herceptin is een monoclonale antistof tegen tumorcellen die HER-2 neu antigeen tot expressie brengen. Het is effectief gebleken als enkelvoudige stof, maar ook in combinatie met doxorubicine (met toegenomen cardiotoxiciteit) en vooral met paclitaxel! Herceptin is tot nu toe niet in Nederland geregistreerd, maar is wel op compassionate basis beschikbaar. Van belang lijkt te vermelden dat herceptin alleen werkzaam is bij patiënten bij wie het tumorproces HER-2 neu tot expressie brengt (ongeveer 10% van de patiënten).

Bij de palliatieve maatregelen bij het gemetastaseerde mammacarcinoom met name bij skeletmetastasen, dient de toepassing van bisfosfonaten te worden

genoemd. In een Nederlandse studie met pamidronaat is aangetoond dat het optreden van complicaties ten gevolge van skeletmetastasen daardoor lijkt af te nemen, evenals de pijn ten gevolge van deze metastasen. De indicatie tot radiotherapie wordt dan minder gesteld. Pamidronaat 1x per 3-4 weken in een dosis van 60-90 mg intraveneus in een infuus gedurende 1-3 uur toegediend, geeft meestal nauwelijks bijwerkingen. Soms gaat het gepaard met griepachtige verschijnselen op dag 2 (koorts, algemene malaise, spierpijnen).

GEMETASTASEERD COLONCARCINOOM

Bij geen tumorsoort is de vooruitgang anno 1999 zo duidelijk als bij patiënten met een gemetastaseerd coloncarcinoom. Een tweetal nieuwe, recent beschikbaar gekomen medicamenten, irinotecan en oxaliplatin, lijken de mogelijkheden van palliatieve chemotherapie als met 5-fluorouracil en leucovorin, sterk te verbeteren, zonder de bijwerkingen ernstig te laten toenemen. Noch oxaliplatin, noch irinotecan zijn echter op dit moment voor de eerstelijnsbehandeling in combinatie met 5-fluorouracil en leucovorin in Nederland al geregistreerd.

Duidelijk is geworden dat de tot dusver gehanteerde indicatie voor 5-fluorouracil en leucovorin, namelijk bij het optreden van klachten, achterhaald is. In een elegant onderzoek toonden Noorse onderzoekers aan dat direct bij de diagnosesstelling aangevangen behandeling met de combinatie van 5-fluorouracil en leucovorin meer effectief was en leidde tot een langere overleving dan bij behandeling pas aangevangen bij tekenen van ziekte. De winst is echter marginaal: ongeveer 3 maanden overleving. Te verwachten is dat combinatie chemotherapie met 5-fluorouracil, leucovorin, CPT11 (irinotecan) en oxaliplatin een belangrijke rol gaan spelen bij de palliatieve chemotherapie van patiënten met een coloncarcinoom.

Een andere ontwikkeling moet worden genoemd. De opname van 5-fluorouracil uit het maagdarmkanaal is zeer wisselend. Modificatie daarvan door beïnvloeding van enzymsystemen die de opname tegengaan lijkt effectief en leidt tot orale toepassing van 5-fluorouracil in een veel lagere dosering met behoud van effectiviteit en vermindering van de bijwerkingen, met name diarree. Een groot scala van oraal toegediende 5-fluorouracil derivaten in combinatie met de opname en afbraak modulerende agentia is te verwachten. Te verwachten is dat een groot aantal patiënten in de komende jaren in het kader van vergelijkend onderzoek met dergelijke nieuwe combinatiebehandelingen zal worden benaderd. De apotheker zij gewaarschuwd.

WAT IS DAN 'EEN TERMINALE PATIËNT' (III)?

Terugkomend op de oorspronkelijke omschrijving van 'een terminale patiënt (I)' zijn er ook positieve ontwikkelingen aan te geven bij longcarcinoom, mammacarcinoom en coloncarcinoom voor patiënten bij wie geen andere therapeutische mogelijkheden meer bestaan om het onderliggende ziekteproces te beïnvloeden en bij wie alleen palliatieve maatregelen ter bestrijding van symptomen ons ter beschikking staan. Dit heeft geleid tot een hele aparte discipline binnen de geneeskunde: de palliatieve geneeskunde.

Het begrip palliatieve zorg heb ik nooit helemaal kunnen begrijpen. In iedere fase van een ziekte, ook van kanker, zal worden nagestreefd om de klachten van een patiënt te palliëren. Neem als voorbeeld een patiënte met pijn in haar stuitje ten gevolge van een lokaal recidief van een rectumcarcinoom. Of je nu probeert met radiotherapie de uitgroei van het lokale recidief waardoor zij pijn heeft te bestrijden, of je dat doet met chemotherapie, een windring in de rolstoel of met spinale anesthesie; het maakt niet uit. Palliatie van de klachten is het doel waar je naar streeft. De deling in palliatieve zorg tussen windring en radio-chemotherapie kan ik eigenlijk niet volgen. Aan deze vraag wil ik in deze bijdrage voorbijgaan.

Een ander aspect van de palliatieve zorg bij de zogenaamde terminale patiënt wil ik toch nog gaarne belichten. Door de toegenomen mogelijkheden van behandeling bij patiënten met solide tumoren met metastasen schuift de indicatie voor behandeling naar voren op en zal eerder tot behandeling worden besloten zonder dat de patiënt veel klachten van zijn/haar ziekte ervaren heeft. Dit houdt dus ook in dat patiënten soms eerder 'uitbehandeld/terminaal' zijn dan zij denken en zij voelen. Het ontbreken van verdere therapeutische mogelijkheden komt dan vaak als een schok over. Toepassen van experimentele chemotherapie in het kader van geneesmiddelenonderzoek, als bijv. fase I en fase II onderzoek, heeft dan vaak op zich palliatieve waarde doordat de patiënten het onomkeerbare en het onvermijdelijke daarmee beter lijken te kunnen verwerken. Vanzelfsprekend stelt zich hierbij de eis van uitermate nauwgezette voorlichting van de patiënt over de te verwachten winst en bijwerkingen. Bij fase I dient het vrijwel ontbreken van therapeutische intentie te worden benadrukt. Desalniettemin is het palliatieve effect van behandeling in het kader van fase I onderzoek mij heel duidelijk.

Als voorbeeld wil ik een patiënte behandelen met een gemetastaseerd ovariumcarcinoom, waarbij de zogenaamde standaardbehandeling met carboplatin en paclitaxel niet het gewenste effect had (hetgeen overigens zelden optreedt). Ook een behandeling in het kader van fase II onderzoek met een elders actief gemeld cytostaticum (Caelyx®) had niet het gewenste effect. Klachten had zij niet, de zwelling onder in de buik die bij klinisch onderzoek duidelijk was, werd door haar ternauwernood ervaren. Toepassen van fase I en fase II medicatie met uitvoerige informatie over de zin en onzin van die behandeling leidde tot een goede acceptatie van de irreparabele toestand bij patiënte. De terminale begeleiding was daarmee vergemakkelijkt.

WIE IS DAN 'DE TERMINALE PATIËNT'?

Is dat de patiënt waarbij de indicatie voor palliatieve chemotherapie wordt gesteld? Is het de patiënt bij wie palliatieve chemotherapie faalt? Is het de patiënt bij wie na fase I of fase II medicatie het arsenaal der behandelingsmogelijkheden uitgeput is, die zich vaak zeer bewust is van de eindigheid van het leven, en van wie de toekomst beperkt is? Of is het de patiënte die, geconfronteerd met metastasen van haar mammacarcinoom, en na falen van de eerstelijns hormonale manipulatie met tamoxifen, afziet van palliatieve chemotherapie?

Het moge duidelijk zijn dat het behandelen van patiënten met gemetastaseerde ziekte en het begeleiden van deze patiënten in de (on)mogelijkheden van de verdere behandelingen alleen vruchtbaar is in de handen van specialisten die ervaring hebben met de resultaten van palliatieve chemotherapie. Regelmatig contact met de eerstelijns geneeskunde, en met de bij de behandeling van deze patiënten betrokken verpleegkundigen is een eerste vereiste. Anders verwatert één en ander al gauw tot 'behandelen' in termen van 'de kop in het zand steken', de dokter doet wat, en de patiënt gelooft er wonderen van.

Al met al is de definitie van 'de terminale patiënt' moeilijk te geven. Niet de dokter, maar de patiënt dient deze definitie voor zichzelf in te vullen na uitvoerige informatie over de mogelijkheden van behandeling door de behandelend specialist. Begeleiding van de zogenaamde terminale patiënt behoort tot de grote uitdagingen van de medische professie.

Samenvattend dient het adagium te zijn dat volgens Sir Francis Drake al in de 16e eeuw gold 'These are bad discoverers who think that there is sea only if they see sea and sea only'.

Gerrit van der Wal werd in 1947 geboren, en volgde de studie Geneeskunde aan de VU te Amsterdam. Van 1975 tot 1985 was hij huisarts in Amsterdam en tevens consultatiebureau-arts. Van 1985 t.m 1996 was hij Geneeskundig Inspecteur in Noord-Holland. Na de opleiding Sociale Geneeskunde begon hij zijn promotie-onderzoek, dat uitmondde in het proefschrift 'Euthanasie en hulp bij zelfdoding door huisartsen' (1992).

In 1995 werd hij benoemd tot bijzonder hoogleraar 'Kwaliteit van zorg', met een speciale taak als medeprojectleider van het evaluatieonderzoek meldingsprocedure euthanasie. In 1997 is hij benoemd tot hoogleraar Sociale Geneeskunde aan de Vrije Universiteit van Amsterdam. Hij is lid van diverse commissies, en (co)auteur van meer dan 100 publicaties.

G van der Wal

INLEIDING

Als gevolg van de vergrijzing zal in de komende decennia het aantal stervenden in ons land flink toenemen. Dit jaar zullen er zo'n 140.000 Nederlanders overlijden; elk volgend jaar zullen dat er ruim 2000 meer zijn. Het relatieve aandeel in de sterfte als gevolg van kanker zal nog sterker stijgen. Van de totale sterfte is zo'n 30% plotseling en onverwacht, bijv. door een ongeval, beroerte of hartinfarct (van der Wal en van der Maas, 1996). Bij deze sterfgevallen is er per definitie geen sprake van terminale of palliatieve zorg, noch is er de mogelijkheid voor of noodzaak tot het nemen van medische beslissingen rond het levenseinde. Bij de overige sterfgevallen wordt het overlijden vrijwel altijd vooraf gegaan door een korter of langer durend ziekteproces. Dat betekent dat er voorafgaand aan ongeveer 70% van alle overlijdens, dit is bij zo'n 100.000 mensen per jaar, korter of langer, meer of minder intensieve zorg dient te worden verleend. Over de aard en omvang van deze zorg, bijvoorbeeld waar en wanneer deze overgaat van curatieve zorg in palliatieve zorg, en hoe palliatieve zorg en euthanasie zich tot elkaar verhouden, is nog weinig bekend. Over de epidemiologie van medische beslissingen rond het levenseinde zijn meer gegevens beschikbaar (van der Wal en van der Maas, 1996, van der Maas *et al*, 1991, van der Wal en van der Maas, 1998).

In dit hoofdstuk zal de relatie tussen palliatieve zorg en euthanasie en andere medische beslissingen rond het levenseinde nader worden verkend. Daarbij wordt aandacht besteed aan conceptuele, empirische en ethische aspecten van deze relatie. Nader zal worden ingegaan op de vraag of met het toepassen van de dubbel-effectdoctrine en terminale sedatie in de palliatieve zorg, euthanasie en hulp bij zelfdoding kunnen worden vermeden. Tenslotte wordt getracht een antwoord te geven op de vraag of de kwaliteit van de palliatieve zorg van invloed is op de praktijk van euthanasie.

De arts kan om meerdere redenen een medische beslissing rond het levenseinde nemen. Bijvoorbeeld omdat de patiënt er om verzoekt, of omdat de patiënt ondraaglijk en uitzichtloos lijdt respectievelijk een ontluisterend sterfbed heeft; een combinatie van deze redenen is uiteraard ook mogelijk. De handelwijzen waar het om gaat zijn: het staken of niet-instellen van een behandeling en het toedienen, verstrekken of voorschrijven van middelen.

Bij het staken of niet-instellen van een levensverlengende behandeling gaat het bijvoorbeeld om kunstmatige beademing of kunstmatige toediening van voedsel en vocht; maar het kan ook betrekking hebben op een operatie of antibiotica-kuur. Bij het verstrekken of voorschrijven van middelen met het doel de patiënt op diens verzoek in staat te stellen zijn leven te beëindigen gaat het om hulp bij zelfdoding. Bij het toedienen van een middel kan het gaan om opzettelijk of onopzettelijke bespoediging van het overlijden. Pijn- en symptoombestrijding kan met zodanige

doses morfine e.d. plaatsvinden, dat daardoor het leven waarschijnlijk wordt bekort zonder dat dit het doel is. Opzettelijk levensbeëindigend handelen door een arts kan zonder of op uitdrukkelijk verzoek van de patiënt; op verzoek noemen we euthanasie.

INTERMEZZO: BEGRIPPEN

CURATIEVE ZORG BIJ EEN PATIËNT MET EEN POTENTIEEL DODELIJKE AANDOENING IS GERICHT OP GENEZING OF LEVENSVRENGING; DE SYMPTOMATISCHE BEHANDELING VAN KLACHTEN EN VERSCHIJNSELEN IS DAAR ONDERDEEL VAN.

PALLIATIEVE ZORG IS NIET MEER OP GENEZING OF LEVENSVRENGING GERICHT, MAAR OP VERLICHTING VAN PIJN EN ANDERE SYMPTOMEN, MET VEEL AANDACHT VOOR PSYCHOSOCIALE, EMOTIONELE EN SPIRITUELE NODEN.

MET MEDISCHE BESLISSINGEN ROND HET LEVENSEINDE WORDEN BEDOELD ALLE BESLISSINGEN VAN ARTSEN OVER HANDELSWIJZEN DIE TOT DOEL HEBBEN HET LEVENSEINDE VAN DE PATIËNT TE BESPOEDIGEN OF WAARBIJ DE ARTS REKENING HOUDT MET DE WAARSCHIJNLIJKHEID OF ZEKERHEID DAT DAARDOOR HET LEVENSEINDE WORDT BESPOEDIGD (VAN DER WAL, 1991).

HULP BIJ ZELFDODING IS HET OPZETTELIJK VERLENEN VAN HULP BIJ LEVENSBEEINDIGEND HANDELEN DOOR DE BETROKKENE OP DIENS VERZOEK.

EUTHANASIE IS HET OPZETTELIJK LEVENSBEEINDIGEND HANDELEN DOOR EEN ANDER DAN DE BETROKKENE OP DIENS VERZOEK.

IN DE DUBBEL-EFFECTDOCTRINE WORDT EEN NIET-BEOOGD EFFECT VAN EEN BEHANDELING (BIJV. EERDER OVERLIJDEN) GEACCEPTTEERD ALS BIJWERKING VAN HET BEOOGDE EFFECT (BIJV. PIJNBESTRIJDING).

Epidemiologie van euthanasie en andere medische beslissingen rond het levenseinde In Nederland was in 1995 2.4% van de sterfte het gevolg van euthanasie en 0.3% van hulp bij zelfdoding. Het percentage waarin levensbeëindigend werd gehandeld zonder uitdrukkelijk verzoek van de patiënt was 0.7. In 18.5% van de sterfgevallen vond de pijn- en symptoombestrijding in een zodanige dosering plaats, dat daarmee het leven van de patiënt waarschijnlijk werd bekort. Het niet-instellen of staken van een levensverlengende behandeling was in 20% van alle sterfgevallen de belangrijkste medische beslissing rond het levenseinde. De niet-behandelbeslissing ging vaker, namelijk in 30% van alle sterfgevallen vooraf aan het overlijden, maar werd in 10% van alle sterfgevallen nog voorafgegaan of gevolgd door één van de eerder genoemde medische beslissingen rond het levenseinde (van der Wal en van der Maas, 1998).

Ongeveer 2% van alle sterfte betrof een grensgebied tussen euthanasie en levensbeëindigend handelen zonder verzoek enerzijds en intensivering van pijn- en symptoombestrijding anderzijds. In 0.6% van de gevallen gaf de arts aan levensbeëindigend te hebben gehandeld zonder uitdrukkelijk verzoek van de patiënt, maar daarbij niet het uitdrukkelijke doel te hebben gehad het levenseinde te bespoedigen. In 1.4% van de gevallen werd pijn- en/of symptoombestrijding geïntensiveerd met het uitdrukkelijk doel het levenseinde te bespoedigen (van der Wal en van der Maas, 1996 en 1998).

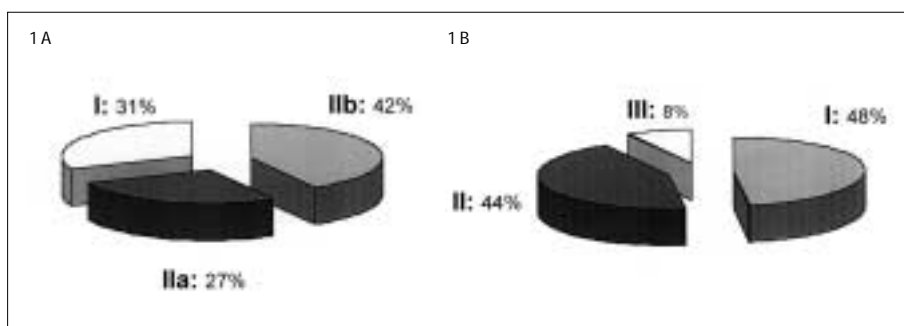
De omvang van medische beslissingen rond het levenseinde verschilde niet veel voor leeftijdsklassen en geslacht, maar wel voor de doodsoorzaak. Zo werd in 61% van de gevallen waarin kanker de doodsoorzaak of hoofdaandoening was een medische beslissing rond het levenseinde genomen, terwijl dat maar in 20% van de sterfgevallen als gevolg van hart- en vaatziekten het geval was. Ook waren er verschillen tussen de soorten medische beslissingen. Zo waren patiënten bij wie euthanasie was uitgevoerd of aan wie hulp bij zelfdoding was verleend, relatief jong; euthanasie en hulp bij zelfdoding kwamen bij hoogbejaarden relatief zelden voor. Bij hoogbejaarden kwam het niet-instellen of staken van een levensverlengende behandeling het vaakst voor. Euthanasie en hulp bij zelfdoding betrof voornamelijk patiënten met kanker: 80%, terwijl het aandeel van kanker in de totale sterfte 27% was; voor hart- en vaatziekten bijvoorbeeld waren deze cijfers 3% en 29% (van der Wal en van der Maas, 1996 en 1998). De belangrijkste redenen voor patiënten om te verzoeken om euthanasie of hulp bij zelfdoding waren: ondraaglijk en uitzichtloos lijden (40%), voorkomen van ontluistering (24%), pijn (11%), voorkomen van stikken (9%), voorkomen van erger/verder lijden (8%), zinloos lijden (6%) en levensmoeheid (2%) (van der Wal en van der Maas, 1996).

PALLIATIEVE ZORG, CURATIEVE ZORG EN LEVENSEINDEBESLISSINGEN

Van de totale sterfte in Nederland was, in 1995, 69% niet plotseling en niet onverwacht. Voorafgaand aan 61% van deze verwachte sterfte, dit is 42% van alle sterfgevallen, werden een of meerdere medische beslissingen rond het levenseinde genomen. Voorafgaand aan 39% van de verwachte sterfte, d.i. 27% van alle sterfte, werden dergelijke beslissingen niet genomen (van der Wal en van der Maas, 1996). In deze laatste gevallen werd dus tot het einde toe curatief resp. levensverlengend behandeld (inclusief symptomatische behandeling), of is nooit (of lang geleden) sprake geweest van curatieve behandeling, maar uitsluitend van palliatieve (of geen) behandeling of zorg. Meer exacte gegevens hierover zijn niet voorhanden.

Medische beslissingen rond het levenseinde hebben weliswaar als gemeenschappelijk kenmerk dat ze potentieel het overlijden verhaasten, maar mogen voor het overige niet op één hoop worden gegooid -noch klinisch, noch psychologisch, noch moreel, noch juridisch. Het afzien van kunstmatige vochttoediening bij een patiënt met eindstadium dementie, die kennelijk geen behoefte meer aan eten of drinken heeft, is een geheel andere beslissing dan het honoreren van een

uitdrukkelijk verzoek van een jonge vrouw met borstkanker in een terminaal stadium om een dodelijke intraveneuze injectie. Dit betekent dat ook de verhouding tussen palliatieve zorg en medische beslissingen rond het levenseinde verschillend is voor de verschillende soorten beslissingen. Klinisch bijvoorbeeld is er pas nadat de beslissing om niet (meer) curatief (inclusief levensverlengend) te behandelen is genomen sprake van een palliatieve fase. De overgang kan glijdend zijn, met name wanneer wordt afgezien van een behandeling (bijvoorbeeld operatie), maar een andere behandeling nog wordt voortgezet (kunstmatige toediening van vocht). Intensivering van de pijn- en symptoombestrijding kan de gehele palliatieve fase omspannen en/of het einde daarvan markeren als het overlijden erdoor wordt verhaast. Opzettelijke actieve levensbeëindiging, al dan niet op uitdrukkelijk verzoek van de patiënt, sluit per definitie de palliatieve-zorgperiode af (zie figuur 1).



FIGUUR 1 STERFTEGEDEGENS IN NEDERLAND OVER 1995 (NAAR VAN DER WAL EN VAN DER MAAS, 1996).

1A VERDELING NAAR DE MATE VAN MEDISCHE BESLISSING BIJ STERFTEBEGELEIDING:

I: ONVERWACHT OVERLIJDEN

IIA: VERWACHT OVERLIJDEN, WAARBIJ CURATIEVE OF PALLIATIEVE ZORG WERD GEBODEN EN GEÉN MEDISCHE BESLISSING ROND HET LEVENSEINDE PLAATSVOND

IIb: ALS ONDER B, MAAR WAAR WÉL MEDISCHE BESLISSINGEN PLAATSVONDEN.

1B VERDELING OVER DE ZORG BIJ STERVEN WAARBIJ WÉL EEN MEDISCHE BESLISSING MEESPEELT

(DIT IS SUBGROEP IIb IN FIGUUR 1A):

I: BIJ 48% VAN DEZE SUBGROEP WORDT GEÉN LEVENSVRELENGENDE BEHANDELING INGESTELD, OF IS DEZE GESTAAKT

II: BIJ 44% WORDT DE PIJN- EN SYMPTOOMBESTRIJDING GEÏNTENSIVEERD

III: BIJ 8% VAN DEZE SUBGROEP (DUS BIJ 3,4% VAN HET TOTAAL AANTAL STERVENDEN) WORDT ACTIEVE LEVENSBEEINDIGING TOEGEPAST.

DUBBEL-EFFECTDOCTRINE EN PALLIATIEVE ZORG

In de palliatieve zorg wordt vaak een beroep gedaan op de 'dubbel-effectdoctrine' om te beredeneren waarom het een arts is toegestaan om bij een terminale patiënt pijn en andere symptomen met bijvoorbeeld hoge doses morfine weg te nemen, ook al overlijdt de patiënt daardoor mogelijk eerder (Quill, 1997). De handeling moet qua aard 'goed' zijn (pijnbestrijding) en niet 'slecht' (levensbeëindiging). De

intentie (het beoogde doel) moet gericht zijn op het 'goede' effect en niet op het 'slechte'; de arts mag het overlijden van de patiënt niet beogen. De verhouding tussen het middel en het doel moet proportioneel zijn: hoe ernstiger het lijden van de patiënt, des te meer valt een (snellere) toediening van een hoge(re) dosis en het risico van (eerder) overlijden te rechtvaardigen. Het eerdere overlijden is dan een niet-bedoeld neven-effect.

De dubbel-effectdoctrine -die van Rooms-Katholieke origine is- heeft veel artsen geholpen over hun aarzelingen heen te stappen om bij hun terminale patiënten voldoende morfine toe te dienen. Niettemin blijft de dubbel-effectdoctrine conceptueel en psychologisch ingewikkeld. De doctrine leunt namelijk wel erg zwaar op de intentie, en op een dichotome goed-slecht invulling daarvan. De intentie kent soms meer lagen, is ambivalent of zelfs tegenstrijdig en is daarnaast moeilijk extern te valideren. Dat blijkt bijvoorbeeld uit het eerdergenoemde onduidelijke grensgebied tussen levensbeëindigend handelen en intensivering van de pijn- en symptoombestrijding, en uit enkele kwalitatieve studies (van der Wal en van der Maas, 1996 en 1998, Pool, 1996, The, 1997). De doctrine houdt bovendien onvoldoende rekening met wat en waarom de arts doet of nalaat, en het verzoek daartoe of de instemming ermee van de patiënt. Voorts heeft het effect van het doen of laten van de arts te weinig gewicht in de doctrine. Immers, niet alleen voor het beoogde, maar ook voor het niet-beoogde (neven)effect draagt een arts verantwoordelijkheid. Ook als zo'n neveneffect niet wordt beoogd, kan het immers worden voorzien of zelfs verwacht en moet er dus rekening mee worden gehouden. Overigens is onduidelijk of en in welke doseringen opiaten het overlijden versnellen, met name bij patiënten die al opiaten gebruiken. Tenslotte biedt een strikte toepassing van de doctrine aan andersdenkenden, bijvoorbeeld degenen die onder bepaalde omstandigheden geen tegenstander zijn van een beoogd eerder overlijden op uitdrukkelijk verzoek van de patiënt, geen ruimte. Daardoor is de waarde voor de praktijk van de palliatieve zorg toch beperkt. Dat is met name het geval als er, ondanks de beste palliatieve zorg, toch pijn of benauwdheid blijft of anderszins ondraaglijk en uitzichtloos lijden ontstaat en de patiënt om euthanasie of hulp bij zelfdoding verzoekt.

TERMINALE SEDATIE EN PALLIATIEVE ZORG

Voor situaties waarin de palliatieve zorg tekortschiet, wordt in de hospice-beweging 'terminaal sederen' gepropageerd (Mount en Hamilton, 1994). In de Angelsaksische literatuur heet dit 'terminal sedation', 'terminal coma', of 'anaesthetic coma'. (Mount en Hamilton, 1994, Quill *et al*, 1997, Emanuel, 1998).

Waarschijnlijk wordt terminaal sederen in Nederland weinig toegepast, maar exacte gegevens hierover ontbreken. Men kan het zien als een bijzondere vorm van intensivering van pijn- en symptoombestrijding, maar evenzeer als een afzonderlijke medische beslissing rond het levenseinde. De patiënt wordt in een bewusteloze toestand gebracht, meestal door continue toediening van benzodiazepines of barbituraten. Omdat de patiënt geen voedsel en vocht meer tot zich kan nemen,

sterft hij als gevolg van uitdroging of een intercurrente complicatie, bijvoorbeeld een longontsteking (tenzij er kunstmatige vochttoediening plaatsvindt of antibiotica worden gegeven). Het overlijden is onontkoombaar, maar kan dagen tot weken op zich laten wachten, afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt. Omdat de patiënt in bewusteloze toestand verkeert, wordt verondersteld dat hij niet lijdt.

Betoogd kan worden dat het overlijden in geval van terminale sedatie wel kan worden voorzien, maar niet wordt beoogd. Terminale sedatie past dan nog binnen de 'dubbel-effectdoctrine'. Immers, de sedatie is primair bedoeld om het lijden te verlichten, het overlijden is het secundaire gevolg. Het overlijden is echter wel onvermijdelijk, omdat de patiënt als gevolg van de sedatie niet meer kan eten en drinken. Emanuel geeft, vanwege de bovengenoemde problemen met de dubbel-effectdoctrine, er de voorkeur aan om terminaal sederen te rechtvaardigen zonder een beroep te doen op deze doctrine (Emanuel, 1998). Overigens vermijdt zij liever de term 'terminal sedation' ten gunste van 'anaesthetic coma'. Voldoende basis voor terminaal sederen zijn volgens haar het tweetal algemeen aanvaarde morele principes: dat individuen behandelingen mogen weigeren (in casu kunstmatige voedsel- en vochttoediening) en dat zij recht hebben op maximale bestrijding van lijden (in casu sederen). In haar visie moet systematische en volledige implementatie van deze principes in de palliatieve praktijk voorkomen dat eventuele verzoeken om euthanasie en hulp bij zelfdoding worden ingewilligd.

EUTHANASIE OF HULP BIJ ZELFDODING EN PALLIATIEVE ZORG

Is de palliatieve zorg voorafgaand aan overlijden zonder euthanasie of hulp bij zelfdoding beter (geweest) dan in sterfgevallen met euthanasie of hulp bij zelfdoding? Er zijn anekdotische gegevens over verzoeken om euthanasie die verdwijnen na verbetering van de palliatieve zorg, alsook over onbehandelbaar lijden zonder ingewilligd euthanasieverzoek. Bekend is dat ten tijde van het besluit om het verzoek om euthanasie of hulp bij zelfdoding in te willigen, de behandeling in $\approx 90\%$ van de gevallen was gericht op palliatie en in $\approx 10\%$ op levensverlenging. In 83% van de gevallen van euthanasie of hulp bij zelfdoding waren er volgens de behandelend arts geen reële behandelalternatieven meer; in vrijwel alle overige gevallen (16%) wenste de patiënt af te zien van behandelalternatieven. Er werden meer uitdrukkelijke verzoeken om levensbeëindiging niet dan wel ingewilligd (6100 niet tegenover 3600 wel). Van de niet tot uitvoering gekomen verzoeken berustte bijna de helft op een weigering van de arts. Bijna een derde van de verzoeken werd geweigerd omdat er volgens de arts nog behandelalternatieven waren (van der Wal en van der Maas, 1996). Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat de kwaliteit van de palliatieve zorg voorafgaand aan euthanasie en hulp bij zelfdoding systematisch van onvoldoende kwaliteit is, zijn ter beantwoording van de eerder gestelde vraag deze retrospectief door artsen zelf gerapporteerde gegevens van beperkte waarde en is nader onderzoek nodig.

Is de palliatieve zorg in landen waar euthanasie in het geheel niet is toegestaan resp. veel minder voorkomt, beter dan in Nederland? Het is niet onmogelijk dat

dit hier en daar het geval is, bijvoorbeeld in landen waar gespecialiseerde 'palliatieve care centers' zijn. Daar waar patiënten onvoldoende verzekerd zijn (zoals in de Verenigde Staten, maar ook in vele tweede en derde wereldlanden) is dit wellicht juist het omgekeerde het geval. In feite kunnen we ook deze vraag niet beantwoorden, zonder goed internationaal vergelijkend onderzoek, waarbij gebruik wordt gemaakt van adequate uitkomstmaten en rekening wordt gehouden met verschillen in gezondheidszorgsysteem, sociale verzekering en wetgeving.

SLOTBESCHOUWING

Een op wetenschappelijke gegevens gebaseerde uitspraak over de relatie tussen euthanasie en hulp bij zelfdoding enerzijds, en de kwaliteit van de palliatieve zorg anderzijds, is dus niet zonder meer mogelijk. Naar onze mening is deze relatie waarschijnlijk beperkt. De belangrijkste beweegredenen voor artsen om euthanasie toe te passen zijn a) compassie met het ondraaglijk en uitzichtloos lijden van de patiënt, en b) het inwilligen van een uitdrukkelijk verzoek uit respect voor de autonomie van de patiënt.

Ondraaglijk en uitzichtloos lijden valt voor een belangrijk deel te verlichten door palliatieve zorg. Goede palliatieve zorg kan een verzoek om euthanasie of hulp bij zelfdoding wegnemen. Het is evenwel de vraag of goede palliatieve zorg, zelfs als dit terminaal sederen in zou houden, elk verzoek om euthanasie of hulp bij zelfdoding kan voorkomen (van der Wal en van der Maas, 1996, di Mola et al, 1996). Er zullen klinische situaties blijven waar ondanks terminaal sederen bepaalde symptomen aanwezig blijven, zoals wanneer een patiënt met dikke darmkanker faecaal blijft braken of een AIDS-patiënt refractaire diarree houdt. Hoewel gesedeerde c.q. comateuze patiënten zich waarschijnlijk niet van zo'n situatie bewust zullen zijn, is een dergelijk sterfbed ontluisterend.

Bovendien zijn er patiënten die weigeren hun laatste dagen iatrogeen gesedeerd door te brengen, omdat ze dit als een zinloze of onwaardige afsluiting van hun leven zien. Er is niet alleen behoefte aan een 'zachte dood', maar in toenemende mate ook aan 'gecontroleerd sterven'. Behalve dat men creperen wil voorkomen, wenst men waardig en bij vol bewustzijn afscheid te nemen (Pool, 1996, The, 1997, Chabot, 1998). Hier stuiten we op een cultureel/maatschappelijk verschijnsel dat, los van goede of slechte palliatieve zorg, van invloed is op het handelen van de arts, die het zelfbeschikkingsrecht van zijn patiënt wil respecteren.

In diverse westerse landen is gedocumenteerd dat een (grote) meerderheid van het publiek het aanvaardbaar vindt dat een arts euthanasie toepast of hulp bij zelfdoding verleent als een terminale patiënt die ondraaglijk en uitzichtloos lijdt daarom vraagt. In Nederland zijn ook artsen deze mening toegedaan. Artsen in andere landen zijn over het algemeen terughoudender, hoewel dat voor hulp bij zelfdoding minder geldt, met name in de Verenigde Staten (van der Maas et al, 1995, Emanuel et al, 1996, Steinberg, 1997, Suarez-Almazor et al, 1997).

Dezelfde middelen die in de palliatieve zorg worden gebruikt bij intensivering van pijn- en symptoombestrijding (meestal morfine) of terminaal sederen (onder

meer barbituraten), kunnen ook bij euthanasie (meestal barbituraten intraveneus, gevolgd door een curare-preparaat) en hulp bij zelfdoding (doorgaans barbituraten oraal) worden toegepast. In de laatstgenoemde situaties zijn de doses gewoonlijk hoger, maar niet altijd. Het daadwerkelijk effect hangt niet alleen af van de soort middelen, maar ook van de toestand van de patiënt, de (eventueel eerder) gebruikte dosering en de wijze en snelheid van toediening. Het motief is meestal hetzelfde, namelijk opheffen van het lijden. De belangrijkste verschillen zijn gelegen in a) de intentie, om het lijden verlichten en de (eerdere) dood op de koop toenemen tegenover het (eerder) overlijden bewerkstelligen om daardoor het lijden op te heffen, en b) de aan- of afwezigheid van informed consent c.q. een uitdrukkelijk verzoek van de patiënt.

Intensivering van pijn- en symptoombestrijding wordt algemeen gezien als normaal medisch handelen en als geaccepteerd onderdeel van palliatieve zorg. In de hospice-beweging geldt hetzelfde ook voor terminaal sederen. Het moet worden betwijfeld of terminaal sederen voor de gemiddelde Nederlandse patiënt en arts een reëel alternatief is voor euthanasie of hulp bij zelfdoding. De laatstgenoemde medische beslissingen rond het levenseinde maken geen onderdeel uit van de reguliere palliatieve zorg. Zij kunnen evenwel worden gezien als een aanvaardbaar sluitstuk van stervensbegeleiding, als ondanks de best mogelijke palliatieve zorg een patiënt toch persisteert in het verzoek om zijn leven te helpen beëindigen.

REFERENTIES

- Chabot BE. *Het zelfgekozen overlijden van ouderen en de rol van de arts: een toekomstverkenning.* In: Legemaate J, Dillmann RJM. *Levensbeëindigend handelen door een arts: tussen norm en praktijk.* Bohn Stafleu Van Loghum, Houten/Diegem (1998)
- Di Mola et al. *Attitudes toward euthanasia of physician members of the Italian Society for Palliative Care.* *Annals of Oncology* 7: 907-11 (1996)
- Emanuel EJ et al. *Euthanasia and physician assisted suicide: attitudes and experiences of oncology patients, oncologists, and the public.* *Lancet* 347: 1805-10 (1996)
- Emanuel LL. *Facing requests for physician assisted suicide.* *JAMA* 280: 643-7 (1998)
- Maas PJ van der et al. *Medische beslissingen rond het levenseinde. 's-Gravenhage: Sdu (1991)* Maas PJ van der et al. *Changes in Dutch opinions on active euthanasia, 1966 through 1991.* *JAMA* 273: 1411-1414 (1995)
- Mount BM, Hamilton P. *When palliative care fails to control suffering.* *J Pall Care* 10: 24-6 (1994)
- Pool R. *Vragen om te sterven. Euthanasie in een Nederlands ziekenhuis.* Rotterdam: WYT Uitgeefgroep (1996)
- Quill TE. *The rule of double effect - A critique of its role in end-of-life decision making.* *New Engl J Med* 337: 1768-71 (1997)
- Quill TE et al. *Palliative options of last resort.* *JAMA* 278: 2099-2104 (1997)
- Steinberg MA et al. *End-of-life decisionmaking: community and medical practitioners' perspectives.* *MJA* 166: 131-5 (1997)
- Suarez-Almazor E et al. *Euthanasia and physician-assisted suicide: a comparative survey of physicians, terminally ill cancer patients, and the general public.* *J Clin Oncol* 15: 418-27 (1997)
- The AM. *'Vanavond om 8 uur...' Verpleegkundige dilemma's bij euthanasie en andere medische beslissingen rond het levenseinde.* Bohn Stafleu Van Loghum, Houten/Diegem (1997)

Wal G van der, Maas PJ van der. Euthanasie en andere medische beslissingen rond het levenseinde. De praktijk en de meldingsprocedure. Sdu Uitgevers, Den Haag (1996)

Wal G van der, Maas PJ van der. Empirisch onderzoek naar euthanasie en andere medische beslissingen rond het levenseinde en naar de meldingsprocedure euthanasie. In: Legemaate J, Dillmann RJM. Levensbeëindigend handelen door een arts: tussen norm en praktijk. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten/Diegem (1998)

Joke Bouwstra studeerde chemie aan de Rijksuniversiteit Utrecht van 1975 tot 1980. Aan dezelfde Universiteit promoveerde zij in de richting fysische chemie. In 1985 begon zij als Universitair docent bij het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research (LACDR) aan de Leidse Universiteit. In 1987 startte zij haar onderzoek op het gebied van (trans)dermale toediening van farmaca. Centraal in dit onderzoek staat de interactie tussen toedieningsvorm en huid in relatie tot de verhoging van het geneesmiddel transport door de huid. Sinds 1998 is Dr Joke Bouwstra Universitair hoofddocent bij het LACDR. Zij publiceert zeer regelmatig in internationale tijdschriften.

JA Bouwstra

INLEIDING

ALTERNATIEVE TOEDIENINGSROUTES

Hoewel de orale route de meest gebruikelijke route is voor toediening van geneeskrachtige stoffen, kan deze route voor verschillende groepen van geneesmiddelen ook nadelen hebben. Dit geldt vooral voor geneesmiddelen met een geringe therapeutische breedte en een hoog first-passmetabolisme, zoals veel peptiden en proteïnen. Daarom heeft men toedieningsvormen voor alternatieve routes ontwikkeld, zoals de nasale, rectale en ook de transdermale route. Dit hoofdstuk zal voornamelijk gericht zijn op de transdermale route. De transdermale route is met name interessant voor geneeskrachtige stoffen met een korte halfwaardetijd, een sterke werkzaamheid, een lipofiel karakter en een laag moleculair gewicht ($MW < 1200$).

Nieuw aan transdermale toediening is dat niet een dosis gegeven wordt, maar dat de geneeskrachtige stof met een bepaalde snelheid toegediend wordt. Vandaar dat een transdermale pleister terecht een therapeutisch systeem genoemd wordt. Passieve transdermale diffusie, waarbij de concentratie gradiënt van de geneeskrachtige stof de drijvende kracht is, is vooral interessant voor dië geneesmiddelen, waarvoor een constante plasmaspiegel gewenst is. Tegenwoordig zijn er pleisters op de markt, die gedurende een lange tijd (maximaal 7 dagen) een constante hoeveelheid geneesmiddel in het lichaam kunnen afgeven. Voor actieve diffusie, zoals iontoforese waarbij een potentiaalverschil de drijvende kracht is, is ook een sturing mogelijk. In dat geval kan naar behoefte van de patiënt minder of meer geneesmiddel toegediend worden. Dit heeft vooral voordelen voor dië geneesmiddelen die een korte plasma-halfwaardetijd hebben, waardoor een snelle aanpassing van de plasmaspiegel mogelijk is.

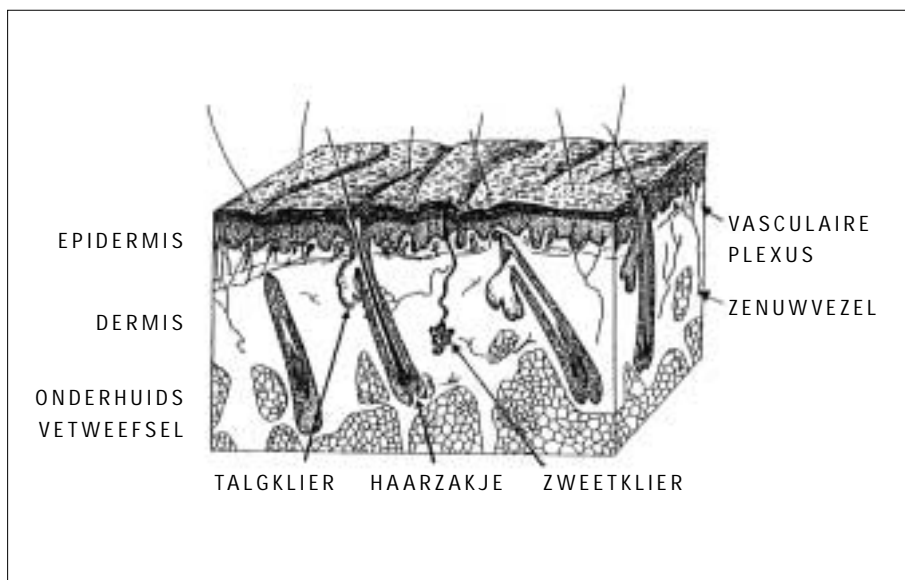
Commercieel verkrijgbare pleisters voor transdermale toediening bevatten onder andere fentanyl: Duragesic® (Janssen); scopolamine: Scopoderm® TTS (Novartis); nicotine: Nicorette® (Pharmacia, Upjohn), Nicodon® (Byk); estradiol: Estraderm® TTS/Estraderm® Matrix (Novartis), Sandrena® (Organon); nitroglycérine: Deponit® (Byk), Transiderm-Nitro® (Novartis).

Een belangrijk criterium voor een therapeutische pleister is dat de pleister de snelheid waarmee de geneeskrachtige stof afgegeven wordt zelf stuurt en dat dit niet gestuurd wordt door de huid, die een natuurlijke barrière vormt voor stoffen. Echter niet alle op de markt zijnde pleisters hebben een dergelijk sturend membraan ingebouwd. Soms moeten aan de pleisters ook hulpstoffen toegevoegd worden die de barrièrefunctie van de huid verlagen, de zogenaamde penetratiebevorderaars.

STRUCTUUR VAN DE HUID

De huid is ontwikkeld als een barrière om het lichaam te beschermen tegen invloeden uit de omgeving. Ook is het gedurende de evolutie 'ontwikkeld' om het

het lichaam tegen afkoeling en uitdroging te beschermen. In de huid bestaande uit de dermis en epidermis, bevinden zich zweetklieren, vetklieren en haarfollikels. Transport van stoffen door de huid kan plaats vinden via de haarfollikels en/of via de zweetklieren, de zogenaamde 'shuntroute', of via de interfolliculaire route, de epidermis (zie figuur 1).

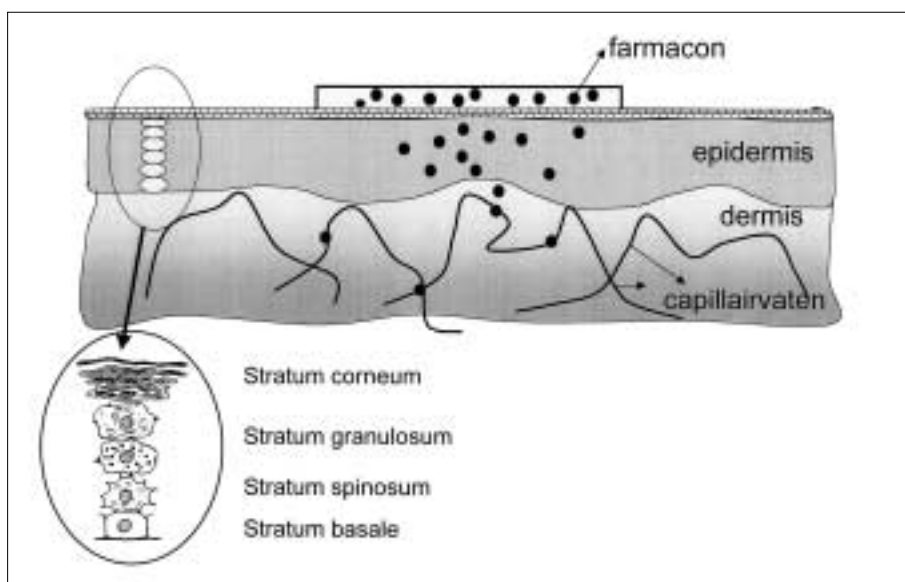


FIGUUR 1 SCHEMATISCHE DWARSDOORSNEDE DOOR DE HUID WAARIN DE VERSCHILLENDE ANATOMISCHE LAGEN TE ZIEN ZIJN, EN OOK DE DIVERSE ONDERDELEN ZOALS ZWEETKLIEREN, HAARZAKJES EN TALGKLIEREN AANGEGEVEN ZIJN.

Echter omdat de haarfollikels en zweetklieren gezamenlijk slechts 0.1 % van het totale huidoppervlak innemen, wordt algemeen aangenomen dat het transport van stoffen voornamelijk plaats vindt door de epidermis (interfolliculaire gedeelte van de huid). De barrièrefunctie van de huid is het belangrijkste obstakel voor transdermale toediening van geneeskrachtige stoffen. Of anders gezegd, een tijdelijke verlaging van de barrièrefunctie van de huid is de grootste uitdaging bij het ontwikkelen van een transdermale toedieningsvorm. Het is belangrijk om eerst iets te vertellen over de structuuropbouw van de huid, alvorens over te gaan naar de verschillende toedieningsvormen die voor transdermale pijnbestrijding belangrijk zijn.

De huid bestaat uit een epidermis en dermis. In de dermis bevinden zich de bloedvaten en de lymfeklieren. Voor transdermale toediening zullen de bloedvaten of de lymfeklieren de uiteindelijke targets zijn. Om deze targets te bereiken zullen de geneesmiddelen door de epidermis moeten penetreren. De epidermis bestaat uit verschillende cellagen, van de diepere lagen in de huid richting van het opper-

vlak zijn dit het stratum basale, het stratum spinosum, het stratum granulosum en tenslotte het stratum corneum, de hoornlaag (figuur 2A). In het stratum basale worden voortdurend cellen aangemaakt. Deze cellen differentiëren en worden in de richting van het huidoppervlak getransporteerd. Gedurende dit differentiatieproces verandert de functie en vorm van de cellen voortdurend. Op het grensvlak stratum granulosum-stratum corneum vindt apoptose (celdood) plaats en verdwijnen alle celorganellen. In het stratum corneum zijn de cellen voornamelijk gevuld met keratine. Gedurende de epidermale differentiatie vinden er ook karakteristieke veranderingen in de lipidsamenstelling plaats. Vormen in het stratum basale en stratum spinosum fosfolipiden nog een belangrijk deel in de lipidsamenstelling, in het stratum granulosum wordt de fractie fosfolipiden kleiner en maken deze stoffen gradueel plaats voor neutrale lipiden, zoals ceramides, cholesterol en vrije vetzuren. In het stratum corneum treedt er nagenoeg geen verdere verandering van de lipidsamenstelling op.

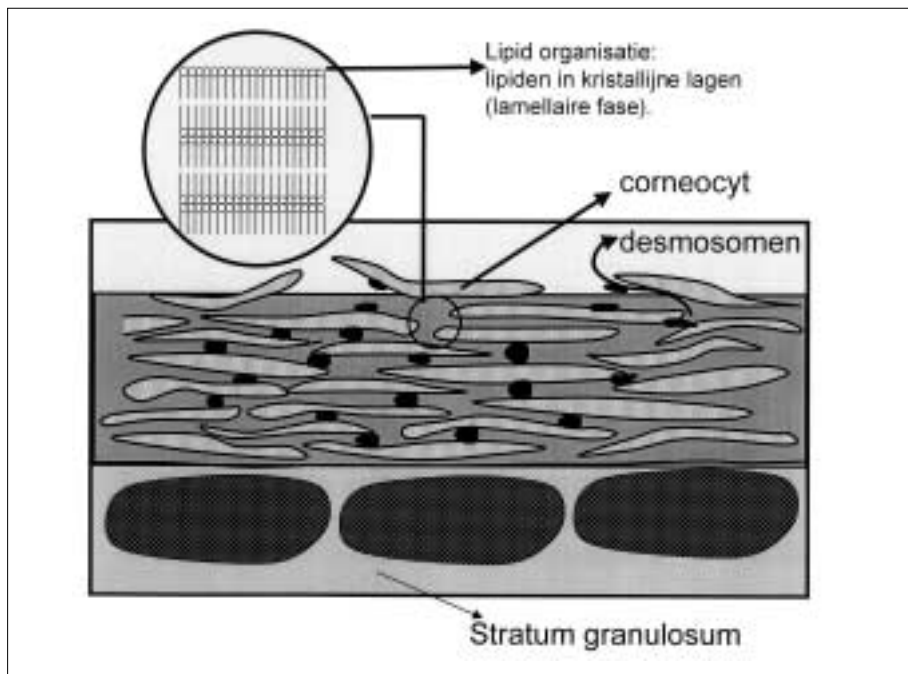


FIGUUR 2A BIJ TRANSDERMALE TOEDIENING MOET HET GENEESMIDDEL DOOR DE EPIDERMIS PENETREREN. DE EPIDERMIS BESTAAT UIT VIER LAGEN. HET AFVOEREND BLOEDVATBED IS IN DE ONDERGELEGEN DERMIS AANWEZIG.

HET STRATUM CORNEUM

De fysieke barrière voor penetratie van stoffen door de huid is voornamelijk gelocaliseerd in de hoornlaag, het stratum corneum. De hoornlaag heeft een zeer compacte structuur en bestaat uit met keratine gevulde cellen (de corneocyten). Deze cellen zijn dakpansgewijs gestapeld en zijn ingebed in een lipidenmatrix. De cellen zijn met elkaar verbonden door desmosomen (figuur 2B). De buitenste laag van de

cellen bestaat uit gepolymeriseerde eiwitten en wordt de “corneocyte envelope” genoemd. Deze “corneocyte envelope” zorgt ervoor dat cellen nagenoeg impermeabel zijn voor stoffen en stoffen voornamelijk via de intercellulaire ruimtes zullen diffunderen (Boddé et al, 1989, van Kuyk-Meuwissen et al, 1998). Dit is de reden waarom de lipiden in de intercellulaire lipidenmatrix in het stratum corneum een grote rol spelen in de barrièrefunctie van de huid. In zieke huid, zoals psoriasis, lamellar ichtyosis en x-linked ichtyosis is de lipidsamenstelling afwijkend van die in gezonde huid. Dit gaat in alle gevallen gepaard met een verminderde barrièrefunctie van de huid.

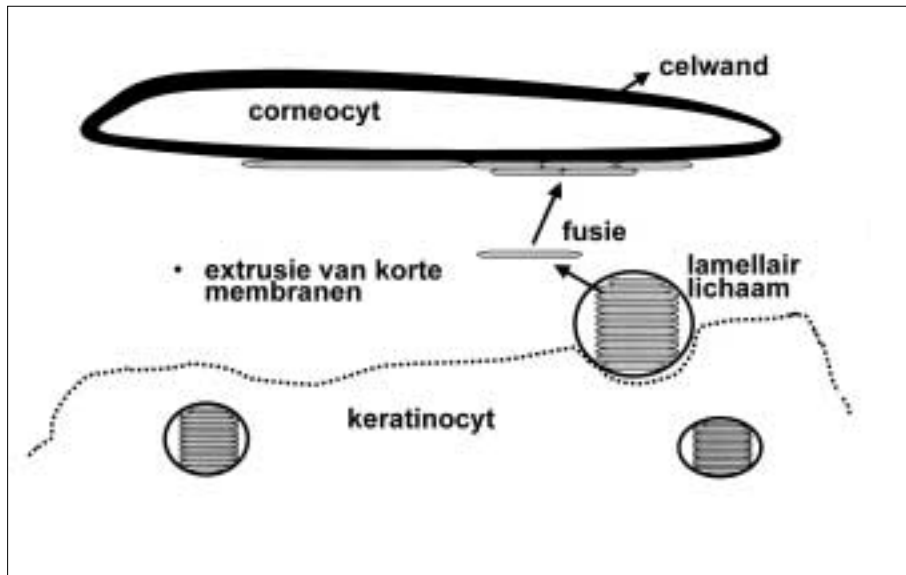


FIGUUR 2B IN HET STRATUM CORNEUM ZIJN DE LIPIDEN GERANGSCHIKT IN ZEER DICHT OPEENGEPACKE LAGEN, DIE EEN GROTE BARRIÈRE VORMEN VOOR PENETRATIE VAN STOFFEN DOOR DE HUID.

De lipiden in deze matrix zijn regelmatig gerangschikt in lagen (lamellen), figuur 2B. In levende cellen bestaan de celmembranen meestal uit fosfolipiden en cholesterol, waarin proteïnen ingebed zijn. In levende cellen is communicatie van de cel met de ‘buitenwereld’ van essentieel belang. Vandaar dat de celmembraan een bijna ongelemmerd transport tussen cel en buitenwereld mogelijk moet maken. De functie van de lipiden in het stratum corneum is bijna tegengesteld. Deze lipiden zijn voornamelijk aanwezig om de permeatie van stoffen te vertragen. Het essentiële verschil tussen de fosfolipiden en ceramides is tweeledig, namelijk de alkylstaarten van fosfolipiden zijn vaak onverzadigd en relatief kort, bestaande uit 16

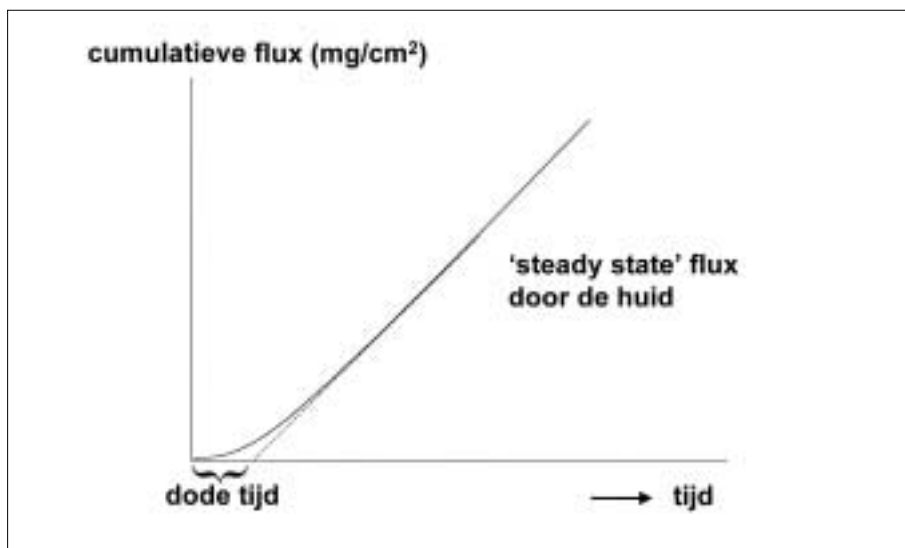
tot 18 C-atomen. Bovendien kan de hydrofiele kopgroep vrij groot zijn en een lading hebben. Deze karakteristieken zorgen er voor dat de fosfolipiden gemengd met cholesterol een zogenaamde vloeibare fase vormen, wat de permeabiliteit van stoffen door de membranen bevordert. Geheel anders is het met de ceramides die een belangrijk bestanddeel van de hoornlaag-lipiden vormen. Deze ceramides hebben een kleine kopgroep en erg lange alkylstaarten. Bovendien zorgen de zuurstof- en hydroxy-groepen ervoor dat er tussen de kopgroepen bindingen via waterstofbruggen gevormd kunnen worden. Deze ingrediënten, d.w.z. een lange alkylstaart, een kleine kopgroep en de vorming van waterstofbruggen, zorgen ervoor dat deze lipiden in de lipidlagen zeer dicht gepakt zijn en een zogenaamde kristallijne fase vormen (Bouwstra et al, 1991, Bouwstra et al, 1992). Dit heeft tot gevolg dat de permeabiliteit van deze lipidstructuur in het stratum corneum erg laag is, wat uiteraard essentieel is voor de barrièrefunctie van de huid.

De lipidlagen worden gevormd aan het grensvlak tussen stratum granulosum en stratum corneum. In het stratum granulosum worden de zogenaamde 'lamellar bodies' gevormd. Deze lamellar bodies bevinden zich in de cel en bestaan uit zeer korte membranen. Aan het grensvlak tussen stratum granulosum en stratum corneum wordt de inhoud van deze lamellar bodies geëxtrudeerd in de intercellulaire ruimten onder vorming van lamellen. Deze lamellen fuseren tegen de onderkant van de cellen, zoals aangegeven in figuur 3 (van den Bergh et al, 1997). Hierdoor ontstaan opeengestapelde lipidlagen, die een uitstekende barrière vormen voor penetratie van stoffen door de huid.



FIGUUR 3 HET 'LAMELLAR BODY EXTRUSION PROCESS' VINDT PLAATS OP HET GRENSVLAK TUSSEN STRATUM GRANULOSUM EN STRATUM CORNEUM. DE LAMELLEN FUSEREN TEGEN DE ONDERKANT VAN DE CELLEN IN HET STRATUM CORNEUM.

VERHOGING VAN DE PERMEABILITEIT VAN HET STRATUM CORNEUM. De permeabiliteit van een stof door de huid wordt karakteriseerd door twee parameters: 1. de zogenaamde 'lag-time' of dode tijd, dit is de tijd die nodig is om een concentratiegradiënt in de huid op te bouwen, voordat de uiteindelijke flux bereikt wordt; en, 2. de flux, dit wil zeggen de hoeveelheid geneesmiddel die per tijdseenheid door de huid getransporteerd wordt (figuur 4). Beide parameters zijn uiteraard van belang voor het therapeutisch effect van het geneesmiddel. De dode tijd bepaalt mede hoe lang het duurt voordat het geneesmiddel de bloedbaan bereikt, terwijl flux bepaalt of het geneesmiddel op de werkzame plek een voldoende hoge therapeutische spiegel kan bereiken.



FIGUUR 4 TWEE PARAMETERS ZIJN BELANGRIJK VOOR DE UITEINDELIJKE DIFFUSIE. DE LAG-TIME OF DODE TIJD, DIE AFHANKELIJK IS VAN DE DIFFUSIEWEG EN DE DIFFUSIECOEFFICIENT, EN DE FLUX IN STEADY STATE, DIE AFHANKELIJK IS VAN DE CONCENTRATIEGRADIËNT, DE DIFFUSIECOEFFICIENT EN DE WEGLENGTE IN DE HUID.

De penetratie van stoffen (zowel wat betreft de flux als de dode tijd) door de huid kan op verschillende manieren veranderd worden. Twee mechanismen spelen daarbij een grote rol. Enerzijds kan de penetratie verhoogd worden door de lipidorganisatie in het stratum corneum meer permeabel te maken, aangezien de lipidorganisatie een essentiële rol speelt in de barrièrefunctie van de huid. Anderzijds kan de penetratie verhoogd worden door naast de concentratiegradiënt een extra drijvende kracht toe te voegen. Natuurlijk kan ook simultaan en de lipidorganisatie tijdelijk verstoord worden en een extra drijvende kracht toegevoegd worden.

PENETRATIEBEVORDERENDE STOFFEN

Verhoging van de huidpermeabiliteit wordt verkregen door stoffen toe te voegen die de structuur van voornamelijk de hoorlaag te veranderen. Dit kan betekenen dat deze stoffen in een formulering zoals een gel of een pleister toegevoegd worden. Deze stoffen mogen uiteraard geen toxische of irriterende werking op de huid hebben. De bekendste penetratiebevorderende stof is wel water. Dit is een zeer belangrijke en bijna natuurlijke penetratiebevorderaar. Via de huid verdampt er namelijk constant water uit het lichaam. Dat betekent dat er een voortdurende transport van water uit het vitale weefsel (dermis/epidermis) richting het huidoppervlak plaatsvindt. Indien het oppervlak van de huid d.m.v. een pleister afgesloten wordt (occlusieve applicatie) kan deze verdamping niet plaats vinden. Hierdoor wordt de hydratatie van het stratum corneum verhoogd waardoor de huidpermeabiliteit toeneemt.

Water: een van de eerste publicaties over het effect van water op de lipidorganisatie in de huid is van van Duzee (1975). Zij vond dat water het thermisch gedrag van lipiden beïnvloedt en concludeerde daaruit dat water een interactie aangaat met de lipiden in het stratum corneum. In vervolgstudies werd aangetoond dat de watermoleculen zich nagenoeg niet ophopen tussen de lipidlagen, waardoor geen zwelling van deze lipidlagen optreedt onder invloed van hydratatie. Hierdoor wordt vermeden dat er aaneengesloten penetratieroutes voor hydrofiele farmaca gevormd worden wat wel een erg drastische reductie van de barrière van de huid tot gevolg zou hebben (Hadgraft, 1993). Tevens blijkt dat ook de beweeglijkheid van de lipiden in de huid door water nagenoeg niet verhoogd wordt (Mak et al, 1991). Tenslotte is met visualisatietechnieken aangetoond, dat water zich niet alleen in de corneocyten ophoopt, maar ook aparte domeinen vormt in de intercellulaire ruimte (van Hal et al, 1996). De waterdomeinen beïnvloeden de penetratie route van stoffen door het stratum corneum, wat de permeabiliteit van de huid op een subtiele manier verhoogt.

Ethanol: doordat ethanol toegevoegd is aan commercieel beschikbare pleisters is het effect van ethanol op de lipidorganisatie in de huid ook veelvuldig onderzocht. Uit een studie met gezonde vrijwilligers blijkt dat ethanol de ordening van de lipiden in het stratum corneum verhoogt. Bovendien wordt een gedeelte van de lipiden uit de huid geëxtraheerd (Bommannan et al, 1991). Een verhoogde ordening van de lipidorganisatie kan veroorzaakt worden door een ophoping van ethanol in de buurt van de kopgroepen van de lipiden. Een voorbeeld waarbij ethanol gebruikt wordt is een estradiolgel, waarbij de ethanol na opbrengen weliswaar verdampt, maar toch nog een penetratieverhogend effect zou kunnen hebben. Bovendien is ethanol toegevoegd om voldoende estradiol in oplossing te kunnen houden. Er zijn ook pleisters bekend waarbij ethanol als penetratiebevorderaar toegevoegd is.

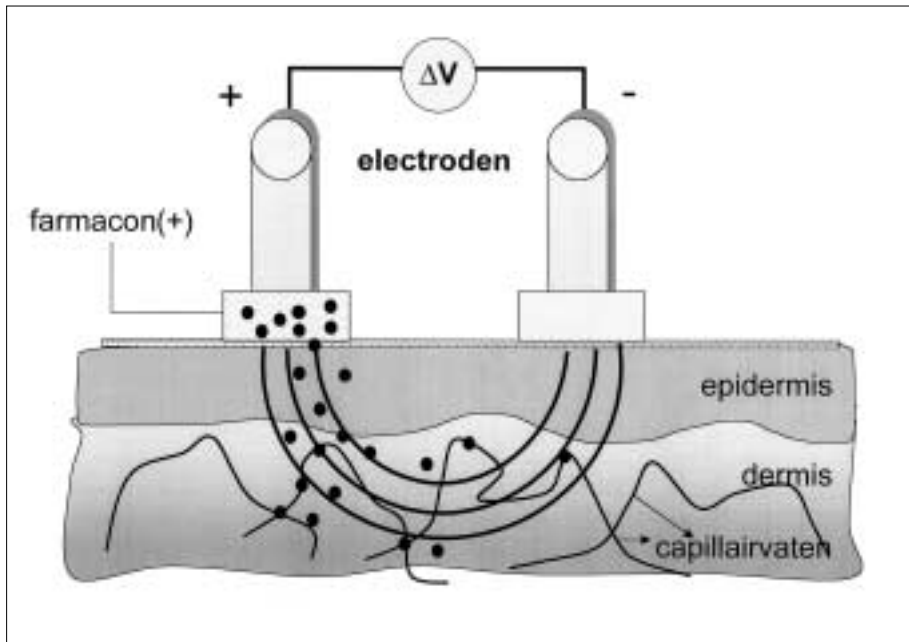
Amfifiele moleculen: amfifiele moleculen bestaan uit een hydrofiele kopgroep en een lipofiele alkylstaart. Enerzijds moeten amfifiele moleculen lipofiel genoeg zijn om in de lipofiele domeinen van het stratum corneum 'opgelost' te kunnen worden, terwijl anderzijds een te lange alkylstaart de mobiliteit van het molecuul reduceert, waardoor het penetratieverhogend effect wordt verminderd. Bijvoorbeeld

lange verzadigde vetzuren zijn niet in staat een vloeibare fase in het stratum corneum te creëren en zijn daardoor niet geschikt als penetratiebevorderaars. Vaak wordt een maximaal penetratiebevorderend effect gevonden voor een ketenlengte van 12 C-atomen (Aungst et al, 1995) of wanneer de keten een of meerdere dubbele bindingen bevat. De meest onderzochte penetratie bevorderaars zijn oliezuur, terpenen, alcoholen, azonen en vrije vetzuren (Michniak et al, 1993, Hadgraft, 1993). Oliezuur is zeer intensief onderzocht, omdat het een van de weinige amfifiele stoffen is die door de FDA goedgekeurd is om in pleisters toe te passen. Een aantal studies werd uitgevoerd om het effect van cis- en trans-oliezuur op de lipidorganisatie te onderzoeken (Naik et al, 1993, Tanojo et al, 1993). Uit infrarood- en visualisatiestudies blijkt dat oliezuur aparte vloeibare domeinen creëert in de lipidorganisatie in het stratum corneum en dat het maar in zeer beperkte mate in de bestaande lipidmatrix opgelost wordt. Het creëren van gebieden met vloeibare domeinen resulteert in een efficiëntere penetratieroute door de huid. Uit recent onderzoek is gebleken dat oliezuur zich voornamelijk ophoopt in het stratum corneum en niet getransporteerd wordt naar de vitale epidermis.

IONTOFORESE

Iontoforetische toediening wordt voornamelijk gebruikt voor geladen geneesmiddelen, waarbij passieve toediening door middel van een pleister, crème of gel onvoldoende is. Ludec (1908) demonstreerde al omstreeks de eeuwwisseling iontoforetische toediening van strychnine in konijnen. Tijdens iontoforese worden een positieve en een negatieve electrode op de huid aangebracht, zoals aangegeven in figuur 5.

Iontoforetische toediening is gebaseerd op het principe dat de ionen door de electrode met gelijke lading worden afgestoten en door de andere electrode met tegengestelde lading worden aangetrokken door middel van de electrostatistische kracht. Hierdoor ontstaat een ionen-stroom van de positieve naar de negatieve electrode en omgekeerd. Afhankelijk van de lading van het farmacon bevindt deze zich bij de positieve (anode) of negatieve (kathode) electrode en spreken we over respectievelijk anodische en kathodische toediening van het geneesmiddel. Een succesvolle klinische toediening van iontoforese moet voldoen aan de volgende voorwaarden: 1. de geneeskrachtige stoffen moeten relatief klein zijn, 2. het farmacon moet geladen zijn en 3. de stof moet zich in een daarvoor geschikte toedieningsvorm bevinden. Optimalisatie van het geneesmiddeltransport is noodzakelijk. Daarbij is de flux van de actieve stof afhankelijk van de pH en de aanwezigheid van ionen in de donor- en acceptorfase. De pH beïnvloedt de lading van het geneesmiddel, de lading van het stratum corneum en het aantal H^+ -ionen in de donorfase. Aangezien het H^+ -ion een geduchte concurrent is om de lading door de huid te transporteren, zal een verhoging van de H^+ -concentratie, vaak een verlaging van het iontoforetische geneesmiddel transport tot gevolg hebben. De stroomdichtheid in vivo zal in de regel niet meer dan 0.50 mA/cm² kunnen bedragen. Een hogere stroomdichtheid kan tot irritatie leiden en een vervelende sensatie teweeg brengen (Abrahamson en Gorin, 1990). Een zeer belangrijk aspect van iontoforetische toe-



FIGUUR 5 BIJ IONTOFORESE WORDT EEN EXTRA DRIJVENDE KRACHT TOEGEVOEGD, DE ELECTRISCHE POTENTIAAL. DEZE WORDT INGESTELD VIA TWEE ELECTRODEN OP DE HUID. HET GENEESMIDDEL WORDT TOEGEVOEGD AAN HET COMPARTIMENT, WAARVAN DE ELECTRODE DEZELFDE LADING HEeft ALS HET GENEESMIDDEL. DOOR DE AANTREKKINGSKRACHT TUSSEN HET GENEESMIDDEL EN DE TEGENGESTELD GELADEN ELECTRODE WORDT DE PENETRATIE VAN HET FARMACON DOOR DE HUID VERHOOGD.

diening is de mogelijkheid de flux van de werkzame stof te veranderen door de stroomdichtheid te variëren. Voor een aantal stoffen, zoals apomorfine en paraaminobenzoezuur, is inmiddels aangetoond dat er een nagenoeg linear verband bestaat tussen de hoogte van de stroomdichtheid en de flux van het farmacon (Roberts et al, 1989, van der Geest et al, 1997). Dit geeft de mogelijkheid het geneesmiddel in vivo naar behoefte te 'titreren' door de stroomdichtheid aan te passen. Dit is bijzonder belangrijk voor die patiënten waarbij de farmacokinetiek van de stof complex is en het ziektebeeld gedurende de dag niet constant is. Bovendien maakt dit een titratie van de stof naar de individuele behoefte van de patiënt mogelijk.

Wat betreft de transportroute is er een belangrijk verschil tussen passieve en iontoforetische toediening. Terwijl bij passieve diffusie het transport voornamelijk plaats vindt via het stratum corneum en de epidermis, is inmiddels aangetoond dat tijdens iontoforetische toediening de shuntroute (de haarfollikels en zweetklieren) een belangrijker rol speelt. Scott et al (1993) toonden aan dat in haarloze muis transport van $\text{Fe}(\text{CN})_6^{2-}$ na 30 minuten voornamelijk via de shunt route plaats vindt en niet via het stratum corneum.

(TRANS)DERMALE MOGELIJKHEDEN BIJ PIJNBESTRIJDING

OPPERVLAKKIGE PIJNBESTRIJDING: PASSIEVE DIFFUSIE

EMLA crème: de bekendste crème voor oppervlakkige pijnbestrijding is wel de EMLA crème (ASTRA), wat letterlijk staat voor 'Eutectic Mixture for Local Anaesthetics'. De EMLA crème is een mengsel bestaande uit lidocaine en prilocaine in een bijna 1:1 molaire verhouding. Hierbij zijn een emulgator en water toegevoegd. De pH is erg hoog (pH = 9.4) met het doel de actieve stof in ongeladen toestand te houden, wat de penetratie van deze stoffen door de huid bevordert. Hoewel lidocaine en prilocaine op zich vaste stoffen zijn, is hun mengsel een vloeistof (eutectisch mengsel). De mengsels zijn zodanig geformuleerd, dat lokaal een zeer hoge concentratie van de farmaca aanwezig is, wat het transport door de huid bevordert, terwijl de farmaca ook nog in een vloeistof aanwezig zijn. Dit laatste bevordert het farmacontransport vanuit de crème naar de huid. De EMLA crème wordt onder occlusie toegediend. Ook dit bevordert het transport door de huid. Immers, water is een goede penetratiebevorderaar. De crème is in een aantal studies, inclusief studies met kinderen, succesvol toegepast voor oppervlakkige behandelingen (Juhlin et al, 1989). Het nadeel van een EMLA crème is dat deze pas therapeutisch actief wordt 1 uur na occlusieve toediening. De opname van de werkzame stoffen vanuit een EMLA crème in jonge kinderen en volwassenen met een huidziekte zoals psoriasis of huideczeem is sneller. Bij deze patiënten werkt de EMLA crème ook minder lang en worden er hogere plasmaspiegels gevonden.

ACTIEVE TOEDIENING VAN ANALGETICA

Iontoforetische toediening van lidocaine.HCl: in een aantal gevallen is iontoforetische toediening gebruikt voor bestrijding van lokale pijn, zoals bij de behandeling van wijnvlekken met behulp van lasertechnieken of bij het nemen van oppervlakkige biopten. In alle studies werden 4%-lidocaine-oplossingen gebruikt (Kennard et al, 1992, Maloney, 1992) al dan niet met toevoeging van epinefrine. Deze laatste is erg effectief in het verlengen van de werkzaamheid. Het grote voordeel bij iontoforetische toediening van lidocaine is een sterk verkorte dode tijd voordat het lidocaine werkzaam is. Dit wordt gereduceerd tot zo'n 12 minuten. Er wordt voor gewaarschuwd dat een oplossing van 4% nodig is om een voldoende hoog transport te bewerkstelligen, terwijl de aanwezigheid van NaCl zoveel mogelijk vermeden moet worden, omdat de aanwezigheid van Na⁺-ionen de iontoforetische flux van lidocaine door de huid verlaagt. Als elektroden worden bij voorkeur Ag/AgCl gebruikt, omdat deze geen pH-verschuiving in het donorcompartiment tot gevolg hebben.

Toediening van lidocaine via iontoforese ter bestrijding van pijn tijdens een injectie wordt ook beschreven (Ptelenz et al, 1984). Wanneer de concentratie in het donorcompartiment 2 % was en de iontoforetische toediening slechts 12 min duurde werd er een effectieve pijnbestrijding geconstateerd. Iontoforese van lidocaine wordt door dermatologen aanbevolen voor oppervlakkige pijnbestrijding.

SYSTEMISCHE TOEPASSING: PIJNBESTRIJDING BIJ KANKERPATIËNTEN

Passieve toediening van fentanyl: volgens een onderzoek (Cleeland et al, 1994) hebben ongeveer 33% van de kankerpatiënten last van zeer hevige pijnen. Pijn wordt veroorzaakt door zowel de metastasen als de behandeling. In vergelijking met pijn zijn alleen vermoeidheid en slaapstoornissen zijn een vaker voorkomend probleem bij kankerpatiënten. Orale toediening van morfine wordt door de WHO aangewezen als de eerste keuze voor de behandeling van ernstige pijn. Echter, in de laatste jaren is gebleken dat morfine niet voor alle patiënten de beste keuze is voor bestrijding van pijn. Er is een aantal redenen om deze keuze te heroverwegen. Een belangrijke reden is wel dat andere opioïden zoals methadon, oxycodon, hydromorfine en fentanyl tot minder bijverschijnselen kunnen leiden. Bij het gebruik van opioïden kunnen de bijverschijnselen afhankelijk zijn van de toedieningsroute, omdat de route van toediening de farmacokinetiek van de stof in het lichaam beïnvloedt. Transdermale toediening heeft als voordeel dat bijwerkingen zoals misselijkheid, braken en obstipatie bij de kankerpatiënten verminderd kunnen worden.

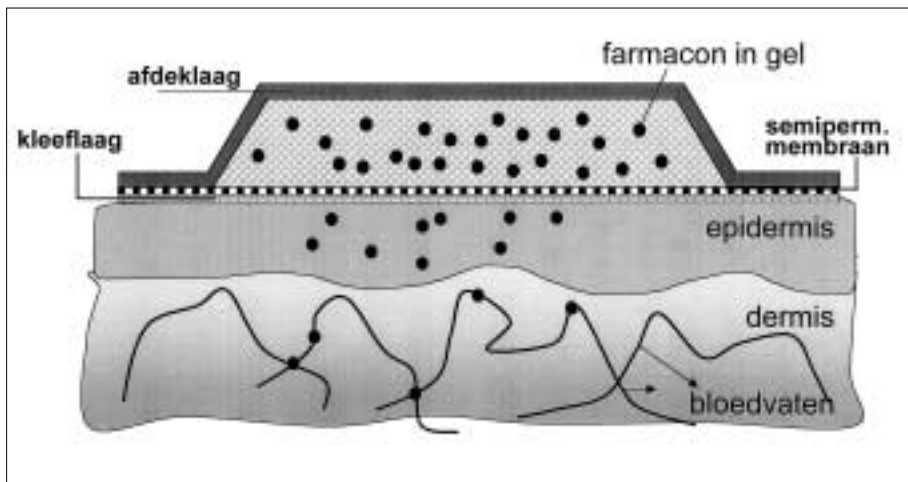
Fentanyl heeft na intraveneuze toediening na enkele minuten een maximale plasma spiegel en heeft een eliminatie halfwaarde tijd van 2 à 3 uur. De biobeschikbaarheid van fentanyl via de orale route is gering, wegens een groot first-passeffect. Verder is fentanyl lipofiel en het molecuulgewicht is gering (MW 336). Tenslotte is fentanyl zeer sterk werkzaam; fentanyl is ongeveer 80 maal potenter dan morfine. Deze eigenschappen maken fentanyl erg geschikt voor transdermale toediening. Een fentanylpleister voor chronische pijnbestrijding is al op de markt, onder de naam Duragesic® (Janssen). Ward et al (1993) toonden aan dat patiënten die overgaan van orale morfine naar transdermale toediening van fentanyl minder last van bijwerkingen hebben. Op dit moment is fentanyl het enige opioïd dat via de transdermale en transmucosale route toegediend wordt.

Waarom moet een pleister met fentanyl voldoen om goed te functioneren? In de eerste plaats, zoals reeds vermeld, moet het zo zijn dat de pleister de snelheid van toediening bepaalt en niet de hoornlaag, het stratum corneum.

Hiertoe moet de pleister een aantal ingrediënten bevatten (zie figuur 6):

- in de pleister is fentanyl opgelost in een alcoholbevattende gel. Alcohol is toegevoegd om de permeabiliteit van de huid te verhogen.
- aan de huidzijde van de pleister bevindt zich een semipermeabel of stuurmembraan om de afgiftesnelheid van fentanyl uit de pleister te sturen.
- aan de buitenkant van de pleister is een inerte steunlaag aangebracht om de pleister te beschermen.
- tenslotte is nog een adhesieve laag aangebracht om de pleister in goed contact met de huid te brengen. Deze adhesieve laag mag de afgifte van fentanyl uit de pleister niet beïnvloeden.

De aanwezigheid van alcohol, de penetratiebevorderaar, en het stuurmembraan moeten er voor zorgen dat de pleister bepaalt met welke snelheid fentanyl toege-



FIGUUR 6 SCHEMATISCHE TEKENING VAN EEN PASSIEVE TRANSDERMALE PLEISTER MET DE VERSCHILLENDE ONDERDELEN.

diend wordt, en niet de huid. Het sturend karakter vanuit de pleister zorgt er voor dat de interindividuele verschillen in kinetiek zo klein mogelijk gehouden worden.

De transdermale fentanylpleister is in vier toedieningssnelheden te verkrijgen, namelijk 25, 50, 70 en 100 mg /hr (flux per cm² huid oppervlakte). Zonder alcohol is de flux van fentanyl door de huid slechts 0.26 mg/hr.cm². Dit is veel te weinig, immers voor een 25 mg/hr pleister zou al een contact oppervlakte van $25/0.26 = 96$ cm² nodig zijn om tot deze toedieningsnelheid te komen. Dit geeft overduidelijk aan dat het essentieel is om de flux te verhogen met bijvoorbeeld penetratiebevorderaars, zoals alcohol en/of water. De flux van fentanyl uit de pleister is veel lager dan die van alcohol. Hierdoor kan alcohol in voldoende mate in de huid aanwezig zijn om als penetratiebevorderaar te dienen.

Het grote voordeel van een transdermale toediening is een constante toediening van het geneesmiddel over een lange periode, waardoor de fentanyl-plasmaspiegel voor een langere tijd constant blijft. Omdat het reservoir van de fentanylpleister voldoende is voor een constante afgifte gedurende 72 uur, zal de pleister in beginsel maar eens in de drie dagen vervangen moeten worden.

Natuurlijk heeft passieve transdermale toediening ook nadelen. Zo is de insteltijd van de fentanylpleister 12-24 uur. Dit wordt veroorzaakt door het feit dat fentanyl nogal lipofiel is en daardoor goed oplost in de lipiden in de hoornlaag. Dit heeft tot gevolg dat de insteltijd (in feite de lag-time) drastisch verlengd wordt. Het is kennelijk zo dat wegens de hoge oplosbaarheid van fentanyl in de lipidmatrix, het lang duurt voordat een constante concentratiegradiënt opgebouwd is in de huid. Dit is ook duidelijk zichtbaar bij farmacokinetische studies. In een studie uitgevoerd met 7 patiënten (Ahmedzai et al, 1994) werd de transdermale pleister met 100 mg/hr fentanylafgifte om de 3 dagen vervangen. Op dag 1 en dag 2 steeg

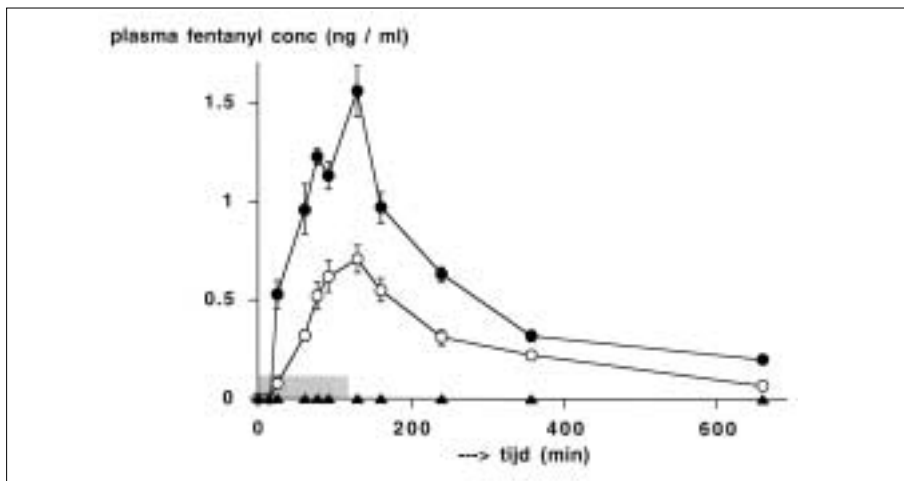
de plasmaspiegel, deze bleef nagenoeg constant over een periode van 15 dagen, waarna na verwijdering van de pleister een gradueel verval van de fentanyl-plasmaspiegel over een periode van enkele dagen gemeten werd. In een andere studie werd 125 mg/hr fentanyl toegediend aan 5 patiënten m.b.v. een transdermale pleister. Dit werd gecontinueerd gedurende een periode van 40 dagen, waarbij om de 3 dagen de pleister vervangen werd (Miser et al, 1989). Hier trad eenzelfde beeld op: een constante fentanyl-plasmaspiegel over de gehele periode.

Tevens blijkt uit recente onderzoeken dat de huidtemperatuur, de leeftijd van de patiënt en de bloedcirculatie geen effect hebben op de absorptiesnelheid van fentanyl via de huid. Dit is een groot voordeel, omdat hierdoor de interindividuele variabiliteit niet verhoogd wordt. Naast de bovengenoemde nadelen, is het natuurlijk ook een beperking dat passieve transdermale toediening van fentanyl niet gebruikt kan worden voor plotseling opkomende hevige pijnen. Het is alleen geschikt voor chronische pijnen.

Recent is ook een transmucosaal fentanyltoedieningssysteem ontwikkeld, waarbij fentanyl in een zoet smakende matrix gelijkend op een snoepje opgelost is. In de mond lost deze in het speeksel op, waarna fentanyl zeer snel via de transmucosale route geabsorbeerd wordt (Epstein et al, 1996, Macalusco et al, 1996, Ashburn et al, 1995). Therapeutische fentanyl bloedspiegels kunnen op deze manier binnen 5 tot 15 minuten bereikt worden. De transmucosale formulering heeft het voordeel van een snel effect na toediening en zal mogelijk in de toekomst goed met een transdermale toediening gecombineerd kunnen worden. Wegens het inmiddels besproken nadeel dat de transdermale pleister een lange lag-time heeft en het dus 12-24 uur duurt voordat fentanyl plasma-bloedspiegel boven de therapeutisch effectieve bloedspiegel van 1 ng/ml uit wordt afgeraden om deze pleisters te gebruiken voor 'postoperatief' pijnmanagement.

Iontoforetische toediening van fentanyl: om de problemen van de lange insteltijd te vermijden, zoals bij passieve toediening van fentanyl, is iontoforetische toediening van fentanyl onderzocht. Fentanyl is een uitstekende kandidaat voor iontoforetische toediening omdat de halfwaardetijd na intraveneuze toediening slechts enkele uren is. Deze halfwaardetijd maakt het mogelijk de plasmaconcentratie te sturen, indien een verhoging van de drijvende kracht (in dit geval het potentiaalverschil over de huid) ook leidt tot een hoger transport en daardoor tot een hogere bloedspiegel. Omdat iontoforese vooral het transport van ionen door de huid bevordert, is er gekozen voor de negatief geladen versie van fentanyl, namelijk fentanylcitraat.

In een in vivo studie werd voor een 3 mg/ml fentanyl donorconcentratie gekozen bij een pH van 4.5 (Ashburn et al, 1995). Om de relatie tussen stroomsterkte en plasmaconcentratie te onderzoeken werd voor drie condities gekozen, namelijk geen stroom, en een stroom van 1 resp 2 mA. De iontoforetische toediening vond plaats gedurende een periode van 120 minuten. Het onderzoek werd verricht in 5 vrijwilligers.



FIGUUR 7 DE FENTANYL PLASMASPIEGEL TIJDENS EN NA IONTOFORESE (120 MIN STIMULATIE: GRIJZE BALK). EEN STROOMSTERKTE VAN 2mA IS AANGEGEVEN MET DE GESLOTEN, VAN 1mA MET DE OPEN CIRELS, TERWIJL GEEN STROOM GEEN PENETRATIE TE ZIEN GEEFT –ZIE DRIEHOEKJES (NAAR ASHBURN ET AL, 1995).

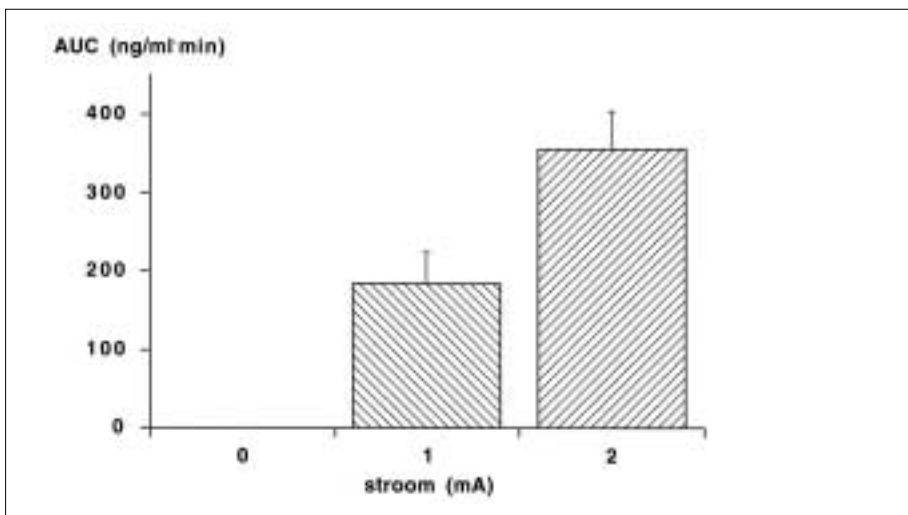
In figuur 7 is de gemiddelde fentanyl plasmaspiegel van de 5 vrijwilligers uitgezet als functie van tijd. Uit deze figuur kunnen we concluderen dat:

- de fentanyl plasmaconcentratie niet meetbaar is, indien geen iontoforese gebruikt wordt. Dit wordt mede veroorzaakt door een negatieve lading van het molecuul, wat de passieve penetratie aanzienlijk vertraagt. Dit is de rede dat voor passieve toediening d.m.v. een pleister fentanyl in neutrale vorm wordt toegediend.
- de plasmaconcentratie geleidelijk toeneemt gedurende de eerste 120 minuten. Iontoforetische toediening van fentanyl is dus meetbaar.
- de fentanyl plasmaspiegel bij een hogere stroomsterkte ook hoger is. De maximale plasmaspiegel is na 120 min iontoforese met een stroomsterkte van 1 en 2 mA respectievelijk 0.76 en 1.59 ng/ml.
- bij de hoogste stroomsterkte al na 60 minuten een therapeutische plasmaspiegel wordt bereikt. De minimale therapeutische plasmaspiegel is 1 ng/ml.
- na stopzetting van de iontoforetische toediening de fentanyl plasmaconcentratie snel daalt en fentanyl dus snel geëlimineerd wordt. De halfwaardetijd van eliminatie na 120 min iontoforese met 2 mA is ongeveer 200 minuten. Hieruit blijkt dat tijdens iontoforese in de huid (met name de hoornlaag) geen depot wordt opgebouwd. Dit is voor sturing erg belangrijk. De auteurs hebben ook de AUC waarden uitgerekend. Deze blijkt bij een totale stroom van 2mA nagenoeg 2 maal zo groot te zijn dan bij een totale stroomsterkte van 1 mA (zie figuur 8). Uit deze experimenten blijkt overduidelijk dat iontoforetische toediening van fentanyl een uitstekende kandidaat is ter bestrijding van hevige niet-chronische pijnen. Bovendien zou het een uitstekende kandidaat zijn voor postoperatieve

pijnbestrijding. Momenteel zijn studies betreffende iontoforetische transdermale toediening van fentanyl in fase 3.

CONCLUSIE

Momenteel kan transdermale toediening van fentanyl alleen passief via een pleister plaats vinden. Dit leidt tot een grote dode tijd, waardoor deze vorm niet geschikt is voor plotseling opkomende pijnen of voor post-operatieve pijn behandeling, maar wel zeer geschikt is voor de behandeling van chronische pijn. Echter er zijn een aantal interessante ontwikkelingen gaande, die het mogelijk moeten maken fentanyl in de toekomst ook voor deze toepassingen transdermaal toe te kunnen dienen.



FIGUUR 8 AUC'S NA GEEN STROOM EN 1 RESP 2MA IONTOFORETISCHE TOEDIENING VAN FENTANYL TIJDENS EN NA 120 MINUTEN (NAAR ASHBURN ET AL, 1995).

REFERENTIES

- Abrahamson HA, Gorin MH. Skin reactions. IX. The electrophoretic demonstration of the patent pores of living human skin. *J Phys Chem* 44: 1940 (1990)
- Ahmedzai S, Allan E, Fallon M. Transdermal fentanyl in cancer pain. *J Drug Dev* 6: 93-97 (1994)
- Ashburn MA, Streisand J, Zhang J, Love G, Rowin M, Nui S, Kievit JK, Mertens MJ. The iontophoresis of fentanyl citrate in humans. *Anesthesiology* 82: 1146-1153 (1995)
- Aungst BJ. Structure/effect studies of fatty acid isomers as skin penetration enhancers and skin irritants. *Pharm Res* 6: 244-247 (1989)
- Aungst BJ, Rogers NJ, Shefter E. Enhancement of naloxone penetration through human skin in vitro using fatty acids, fatty alcohols, surfactants, sulfoxides and amides. *Int J Pharm* 33: 225-234 (1995)
- Barry BW. Mode of action of penetration enhancers in human skin. *J Contr Rel* 6: 85-97 (1987)

- van den Bergh BAI, Swarzendruber DC, Bos-van Geest A, Hoogstraete JJ, Schrijvers AHGJ, Boddé HE, Junginger HE, Bouwstra JA. Development of an optimal protocol for the ultrastructural examination of skin by transmission electron microscopy. *187: 125-133 (1997)*
- Boddé H, Kruithof M, Brussee J, Koerten H. Visualisation of normal and enhanced HgCl₂ transport through human skin in vitro. *Int J Pharm 253: 13-24 (1989)*
- Bommannan D, Potts RO, Guy RH. Examination of effect of ethanol on human stratum corneum in vivo using infrared spectroscopy. *J Contr Rel 16: 299-304 (1991)*
- Bouwstra JA, Gooris GS, van der Spek JA, Bras W. Structural investigations of human stratum corneum by small-angle X-ray scattering. *J Invest Dermatol 97: 1005-1012 (1991)*
- Bouwstra JA, Gooris GS, Salomons- de Vries MA, van der Spek JA, Bras W. Structure of human stratum corneum as a function of temperature and hydration: a wide-angle X-ray diffraction study. *Int J Pharm 84: 205-216 (1992)*
- Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med 330: 592-596 (1994)*
- Cooper ER. Increased skin permeability for lipophilic molecules. *J Pharm Sci 73: 1153-1156 (1984)*
- van Duzee BF. Thermal analysis of human stratum corneum. *J Invest Dermatol 65: 404-408 (1975)*
- Epstein RH, Mendel HG, Witkowsky TA et al. Safety and efficiency of oral transmucosal fentanyl for preoperative sedation in children. *Anesth Analg 83: 1200-1205 (1996)*
- Francoeur ML, Golden GM, Potts RO. Oleic acid: its effects on stratum corneum in relation to transdermal drug delivery. *Pharm. Res. 7: 621-626 (1990)*
- van der Geest R, Danhof M, Boddé HE. Iontophoretic delivery of apomorphine I: in vitro optimization and validation. *Pharm Res 14: 1797-1802 (1997)*
- Golden GM, McKie JE, Potts RO. Role of stratum corneum lipids fluidity in transdermal drug flux. *J Pharm Sci 76: 25-28 (1987)*
- Green P, Hadgraft J. Facilitated transfer of cationic drugs across a lipoidal membrane by oleic acid and lauric acid. *Int J Pharm 37: 251-255 (1987)*
- Gupta, SK, Bernstein, KJ, Noorduyn, H, Van Peer, A, Sathyan, G, Raak, R. Fentanyl delivery from electrotransport system: delivery is a function of total current, not duration of current. *J. Clin. Pharmacol 38: 951-958 (1998)*
- Hadgraft J. Skin penetration enhancement. In: Prediction of percutaneous penetration, Volume 3. Brain KR, James VJ, Walters KA (Eds) STS Publishing, Cardiff UK (1993) pp 138-148
- van Hal DA, Jeremiase EE, Junginger HE, Spies F, Bouwstra JA. Structure of fully hydrated human stratum corneum: a freeze fracture electron microscopy study. *J Invest Dermatol 106: 89-95 (1996)*
- Juhlin L, Hagglund G, Everts H. Absorption of lidocaine and prilocaine after application of an eutectic mixture for local anesthetics (EMLA) on normal and diseased skin. *Acta Dermatol Venereol (Stockh) 69: 18-22 (1989)*
- Kennard CD, Whitaker DC. Iontophoresis of lidocaine for anesthesia during pulsed dye laser treatment of port-wine stains. *J Dermatol Surg Oncol 18: 279-283 (1992)*
- van Kuyk-Meuwissen MEMJ, Junginger HE, Bouwstra JA. Interactions between liposomes and human skin in vitro, a confocal laser scanning microscopy study. *Biochim Biophys Acta 1371: 13-39 (1998)*
- Ludec S. Electric ions and their use in medicine. London, Rohbman Ltd (1908)
- Macalusco AD, Connelly AM, Hayes WB. Oral transmucosal fentanyl citrate for premedication in adults. *Anesth Analg 82: 158-161 (1996)*
- Mak VM, Potts RO, Guy RH. Does hydration affect intercellular lipid organisation in the stratum corneum? *Pharm Res 8, 1064-1065 (1991)*
- Mak VHM, Potts RO, Guy RH. Oleic acid concentration and effect in human stratum corneum: noninvasive determination by attenuated total reflectance infrared spectroscopy in vivo. *J Control Rel 31: 263-269 (1994)*
- Maloney JM. Local anesthesia obtained via iontophoresis as an aid to save biopsy. *Arch Dermatol 128: 331-332 (1992)*

- Maloney JM, Bezzant JL, Stephen RI, Petelenz TJ. Iontophoretic administration of lidocaine anesthesia in office practice. *J Dermatol. Surg Oncol* 18: 937-940 (1992)
- Michniak BB, Player MR, Fuhrman LC, Christensen JM, Chapman JM, Sowell JW. In vitro evaluation of a series of azone analogs as dermal penetration enhancers. II (thio)amides. *Int J Pharm* 91: (1993)
- Michniak BB, Player MR, Chapman JM, Sowell JW. In vitro evaluation of a series of Azone analogs as dermal penetration enhancers. *Int J Pharm* 91: 85-93 (1993b)
- Miser AW, Narange PK, Dothagy JA. Transdermal fentanyl for pain control in patients with cancer *Pain* 37: 15-21 (1989)
- Naik A, Pechtold L, Potts, RO, Guy RH. Mechanism of skin penetration enhancement, in vivo in man. In: *Prediction of percutaneous penetration, Volume 3.* Brain KR, James VJ, Walters KA (Eds) STS Publishing, Cardiff UK (1993) pp 161-165
- Ongpipattanakul B, Burnette R, Potts RO. Evidence that oleic acid exists as a separate phase within stratum corneum. *Pharm Res* 8: 350-354 (1991)
- Ptelenz, T IAxenti, I, Petelenz TJ, Iwinski J, Dubel S Mini set for iontophoresis for topical analgesia before injection. *Int J Clin Pharmacol* 22: 152-155 (1984)
- Roberts MS, Singh J, Yoshida NH, Currie KI. In: *Prediction of Percutaneous Penetration* Scott RC, Guy RH, Hadgraft J (Eds) IBC Technical Services, London, 1, 231-2441 (1989)
- Scott ER, Laplaza AI, White HS, Phipps JB. Transport of ionic species in skin: contribution of pores to the overall skin conductance. *Pharm Res* 10: 1699-1704 (1993)
- Sheddon JM. Structure of inverted hexagonal(HII) phase, and non-lamellar phase transitions of lipids. *Biochim Biophys Acta* 1031: 1-69 (1990)
- Tanojo H, van Bos-van Geest A, Bouwstra JA, Junginger HE, Boddé HE. In vitro human skin barrier perturbation by oleic acid: thermal analysis and freeze fracture electron microscopy. *Thermochimica Acta* 293: 77-85 (1997)
- Tanojo H, Junginger HE, Boddé HE. Effects of oleic acid on human transepidermal water loss using ethanol or propylene glycol as vehicles. In: *Prediction of percutaneous penetration, Volume 3.* Brain KR, James VJ, Walters KA (Eds) STS Publishing, Cardiff UK (1993) pp 319-324
- Tsuzuki N, Wong O, Higuchi T. Effect of primary alcohols on percutaneous absorption. *Int J Pharm* 46: 19-23 (1988)
- Ward SE, Goldberg N, Miller-McCauley V. Patient related barriers to management of cancer pain. *Pain* 52: 319-324 (1993)
- Yamada M, Uda Y, Tanigawara Y. Mechanism of enhancement of percutaneous absorption of molsidomine by oleic acid. *Chem Pharm Bull* 35: 3399-3406 (1987)

Peter Roos werd geboren in 1955 en volgde de studie Farmacie aan de toenmalige Rijksuniversiteit te Leiden van 1974 tot 1982. Tijdens zijn opleiding tot ziekenhuisapotheker (Academisch Ziekenhuis Rotterdam) voltooide hij zijn proefschrift met de titel: 'Epidural administration of opioids in home care -some pharmaceutical and clinical aspects'.

Hij was ziekenhuisapotheker in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam tot 1992, waarna hij hoofd werd van de apotheek van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam; sinds 1998 is hij hoofd van de apotheek van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam.

Dr Roos is secretaris van de ZAAZ en voorzitter van de visitatiecommissie NVZA. Zijn speciale belangstelling gaat uit naar epidurale pijnbestrijding, anesthesiologie en transmurale zorg.

INLEIDING

De behandeling van kankerpatiënten en de daar vaak aan gerelateerde behandeling van pijn vond nog niet zo lang geleden uitsluitend plaats in het ziekenhuis. Thuis was de intensieve zorg die moest worden gegeven niet mogelijk. De laatste tien jaar is een tendens waarneembaar dat veel kankerpatiënten er de voorkeur aangeven om thuis te sterven. Voor een groot percentage kan deze wens worden gehonoreerd door intensieve samenwerking tussen de hulpverleners. Daarbij heeft de apotheker bij de begeleiding van de patiënt naar de thuissituatie de taak de farmaceutische aspecten te optimaliseren. De vooruitgang op medisch gebied en de introductie van de computergestuurde draagbare infusiepompen hebben het mogelijk gemaakt dat patiënten gedurende lange tijd worden behandeld met opioïden via de epidurale of intrathecale toedieningsroute.

De stabiliteit van de geneesmiddelen die met behulp van deze draagbare infuussystemen langs deze routes worden toegediend is echter nog onvoldoende onderzocht. Diverse soorten kunststof worden gebruikt bij de productie van de pomp-reservoirs. Verantwoorde therapie vereist echter dat ieder geneesmiddel stabiel is in, en verenigbaar met de gebruikte verdunningsmiddelen en soorten kunststof. Zo wordt bijvoorbeeld sufentanil gebruikt als analgeticum bij de behandeling van patiënten met ernstige pijn. De hierbij gebruikte infusiepompen (figuur 1A en 1B) kunnen op het lichaam worden gedragen, waarbij de temperatuur op kan lopen tot $\approx 32^{\circ}\text{C}$; er is echter niets bekend over de stabiliteit van sufentanil bij deze temperatuur. Overigens zijn net zo min gegevens bekend van de stabiliteit van sufentanilcitraat bij -20°C en 4°C , veel gebruikte temperaturen om de bewaartermijn te verlengen. Tijdens deze bijdrage zal een aantal farmaceutische aspecten



FIGUUR 1A



FIGUUR 1B

FIGUUR 1A VOORBEELD VAN EEN DRAAGBAAR INFUUSSYSTEEM, DE PHARMACIA PORT-A-CATH®.

FIGUUR 1B DE MEDICATIECASSETTE KAN GEMAKKELIJK VERWISSELD WORDEN.

van de opioïden sufentanil en morfine aan de orde komen. Zo zijn de verenigbaarheid met de verschillende verpakkingsmaterialen, de bewaartemperaturen en bewaartermijnen, alsmede een aantal praktische aspecten tijdens een gesimuleerde toediening van de opioïden onderzocht; hiervan zal een en ander worden besproken.

FARMACOTHERAPIE

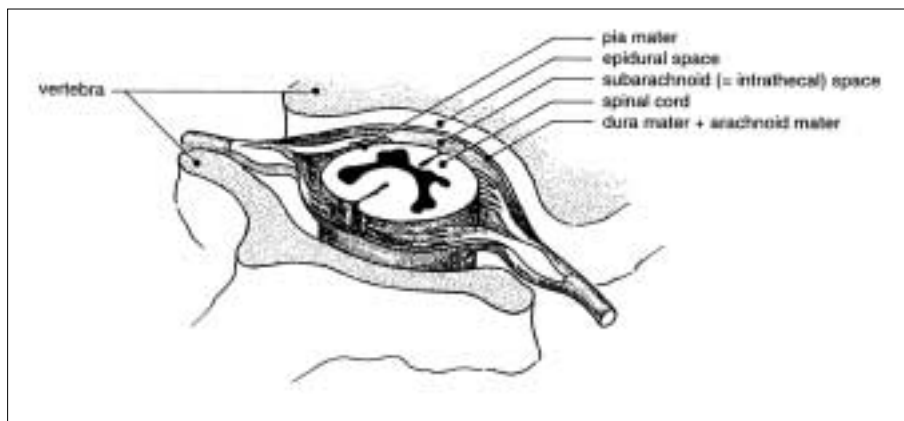
Een groot aantal geneesmiddelen wordt voor de behandeling van pijn gebruikt. Een aantal van deze preparaten zijn uit farmaceutisch en/of farmacologisch oogpunt minder geschikt voor toepassing bij kankerpatiënten in de thuissituatie (zie verder). Hoewel het aantal farmaca dat voor subcutane/intraveneuze toediening gebruikt kan worden groter is, worden vrijwel altijd dezelfde geneesmiddelen toegediend die ook via de epidurale en intrathecale route worden ingespoten. In de regel wordt een opioïd hetzij alleen hetzij in combinatie met een lokaal anaestheticum gebruikt. In de intrathecale ruimte is het aantal verschillende middelen groter vanwege het feit dat deze stoffen vrijwel rechtstreeks op de receptoren kunnen worden toegediend.

SUBCUTANE EN INTRAVENEUZE TOEDIENING

Veel hulpverleners geven de voorkeur aan de subcutane of de intraveneuze toedieningsroute om de patiënt in de thuissituatie met een analgeticum te behandelen. Het voordeel van de subcutane toedieningsroute is dat het subcutaan toedieningsstelsel zowel door de arts als de verpleegkundige geplaatst kan worden. Een kunststof verblijfsnaald wordt ingebracht in het subcutane vetweefsel. Voorkeursplaatsen zijn de infraclaviculaire regio (onder het sleutelbeen) en het hypochondrium (bovenbuik, onder de ribben). Meestal blijft de naald een week *in situ*. Daarna wordt een andere insteekplaats gekozen. De naald is via een toedieningslangetje verbonden met een draagbare pomp. Niet ieder geneesmiddel komt echter voor deze toedieningsroute in aanmerking. Bij deze toedieningen zijn tevens de toedieningsstelsels en hulpmiddelen van groot belang.

EPIDURALE EN INTRATHECALE TOEDIENING

De afgelopen tien jaar wordt in toenemende mate gekozen voor een epidurale of intrathecale toediening van analgetica. De continue toediening via deze routes kan worden overwogen in geval de patiënt met hevige pijn onvoldoende reageert op een op juiste wijze toegepast schema van orale analgetica. Deze anaesthesiologische techniek wordt nu meer dan tien jaar op grote schaal toegepast. Het wezenlijke verschil tussen deze toedieningsroutes is het feit dat bij de intrathecale (spinale) toedieningsroute het geneesmiddel rechtstreeks in de liquor cerebrospinalis gebracht wordt; bij de epidurale toediening wordt het farmacon in de ruimte buiten de dura in het wervelkanaal (de epidurale ruimte) gebracht. Het geneesmiddel zal vervolgens moeten diffunderen naar de intrathecale ruimte en aansluitend naar het ruggemerg om zijn werking te kunnen uitoefenen (zie figuur 2).



FIGUUR 2 DOORSNEDE DOOR DE WERVELKOLOM, WAARBIJ DE SUBARACHNOÏDALE EN EPIDURALE RUIMTES ZIJN AANGEGEVEN.

Aanvankelijk werden op deze wijze alleen lokaal anaesthetica toegediend. Maar sinds de ontdekking in 1973 van de opiaatreceptor in de achterhoorn worden op deze wijze veelvuldig opioïden toegediend, veelal in combinatie met een lokaal anaestheticum. Begin en duur van de werking van de epiduraal toegediende opioïden hangt af van de lipofiliteit, dosering en de receptoraffiniteit van de betreffende stof. De opioïden zijn lipofiele stoffen. Morfine, met een logP (log octanol:water verdelingscoëfficiënt) van 0.76 bij de fysiologische pH (7.4), is de meest hydrofiële van de in de praktijk gebruikte opioïden. De moderne opioïden zoals sufentanil, zijn sterk lipofiel; zo heeft sufentanil een logP van ≈ 3.95 . Recent werden ook andere analgesie versterkende geneesmiddelen via deze route toegediend, zoals clonidine (een $\alpha 2$ -receptor agonist) en ketamine (N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptor antagonist). De keuze tussen epidurale en intrathecale toediening hangt af van de volgende factoren: de verwachte behandelduur, en de combinatie van de te gebruiken farmaca.

Indien verwacht kan worden dat de behandelduur niet meer dan enkele weken zal bedragen wordt meestal de epidurale toedieningsweg gekozen. Bij epidurale toediening kunnen namelijk na enkele weken problemen optreden als gevolg van fibrosevorming in de epidurale ruimte. Het uiteinde van de catheter wordt dan als gevolg van een vreemdlichaamreactie ingekapseld door bindweefsel. Ook kan de dura op de plaats van toediening verandering ondergaan, waardoor de dura minder permeabel wordt. Symptomen van deze verschijnselen zijn het snel oplopen van de benodigde hoeveelheid opioïd, toename van pijn bij de injectieplaats en lekkage van toegediende vloeistof vanuit de injectieplaats. Door dit weglekken van de plaats van toediening zal de opname van het geneesmiddel dan voornamelijk systemisch gebeuren, waardoor relatief hoge doseringen noodzakelijk worden.

Bij de intrathecale toedieningsroute bevindt de catheter zich in de liquorruimte waar fibrosevorming vrijwel niet optreedt. Bij een langdurige toediening heeft deze toedieningsroute dan ook de voorkeur. Deze behandeling kan indien nodig

eventueel jarenlang worden voortgezet. Het voornaamste nadeel is het risico van klachten ten gevolge van liquorlekkage. Deze klachten doen zich in de regel voor in de eerste twee weken van de behandeling, en bestaan uit misselijkheid, duizeligheid en houdingsafhankelijke hoofdpijn. De behandeling van deze klachten bestaat uit bedrust en eventueel een injectie van ≈ 20 ml autoloog bloed in de epidurale ruimte. Een ander voordeel van de intrathecale toedieningsroute is dat behalve opioïden ook andere analgetisch werkende farmaca kunnen worden toegediend.

De eisen die gesteld moeten worden aan preparaten voor epidurale/intrathecale toediening worden al vele jaren onder de aandacht gebracht.

DEZE EISEN ZIJN

STERILITEIT	VEREIST
PH	TUSSEN 5 EN 7
HULPSTOFFEN	AFWEZIG
CONSERVEERMIDDELEN	AFWEZIG
ISOTONIE	VEREIST

Bovendien is verenigbaarheid van het geneesmiddel met de materialen van de container een absolute vereiste. Uit eigen onderzoek is gebleken dat de apotheker, als geneesmiddeldeskundige, de kritische vragen kan stellen wanneer een bereiding van opioïden in een infuuscontainer aan de orde is. Een aantal jaren geleden bleek dat een aantal medicatiecassettes van draagbare pompsystemen gemaakt was van PVC. Daarnaast is de temperatuur op de huid van de patiënt hoger dan 20°C , en wel $\approx 32^{\circ}\text{C}$. Dit brengt met zich mee dat een eventuele absorptie in of adsorptie aan het systeem versneld kan plaatsvinden bij deze hogere temperatuur.

In deze bijdrage wordt ingegaan op een aantal farmaceutische aspecten van epidurale/intrathecale toediening van opioïden:

- a) de stabiliteit van morfine in medicatiecassettes
 - b) de stabiliteit van sufentanil bij verschillende temperaturen in verschillende containers
 - c) de invloed van de pH op de absorptie van sufentanil in het containermateriaal
 - d) de gesimuleerde epidurale toediening van sufentanil en bupivacaïne
 - e) de buffercapaciteit.
- a. tijdens de experimenten met de medicatiecassettes waarin de morfine bij 32°C werd bewaard bleek dat 0.8 ml water per week uit de medicatiecassette verdampst. De uiteindelijke concentratiemetingen werden voor dit verlies aan verdunningsmiddel gecompenseerd. Uiteindelijk blijkt dat het gehalte aan morfine tijdens de gehele bewaartermijn van 60 dagen niet achteruit gaat. Geconcludeerd kan worden dat morfine verenigbaar is met een PVC-medicatiecassette en 60 dagen bij 32°C bewaard kan worden.

- b.** sufentanilcitraat gaat bij geen van de drie bewaartemperaturen (-20°C, 4°C en 32°C) in de glazen en polyethyleencontainers in gehalte achteruit. Bij de cassettes die bij -20°C worden bewaard wordt echter wel een belangrijke ontmenging geconstateerd, die na tenminste 10 minuten schudden pas kan worden hersteld. Uit onderzoek is verder gebleken dat na bewaren van de medicatiecassette gedurende 2 dagen bij 32°C sprake is van een gehalteverlies van 13% en na 21 dagen van 60%. Dit gehalteverlies wordt veroorzaakt door opname van sufentanil in de wand van de medicatiecassette.

In het algemeen is de absorptie van geneesmiddelen in het materiaal van de container afhankelijk van:

- fysicochemische eigenschappen
- oppervlakte eigenschappen
- volumeverhouding
- temperatuur
- concentratie van het geneesmiddel
- contactperiode

Er zijn ook sterke aanwijzingen dat de pH van de oplossing bij de opname van sufentanil in het systeem een belangrijke rol speelt.

- c.** de invloed van de pH op de opname van sufentanil in PVC werd bij verschillende pH's onderzocht. Uit onderzoek blijkt dat de sufentanilconcentratie bij de laagste pH (4.1) in 21 dagen 5% in gehalte achteruit gaat tegen 80% bij de hoogste pH (6.2). Geconcludeerd kan worden dat een gehalte verlies bij pH 4.1 gedurende 21 dagen bij 32°C farmaceutisch acceptabel is.
- d.** na de bewaarproeven is een opstelling uit de praktijk nagebootst. Daarvoor werd de epidurale toediening gekozen. Een draagbare infusiepomp, een medicatiecassette, een toedieningslijntje, een bacteriefilter en een epidurale catheter zijn de onderdelen van deze gesimuleerde toedieningsopstelling. Uit de resultaten blijkt dat sufentanil in het PVC opgenomen wordt: 11% in 48 uur toediening.

Vervolgens is in dit simulatie-experiment sufentanil toegediend, alleen en in combinatie met bupivacaïne (2 mg/ml), beide na verdunning met natriumchloride 0.9% en na toevoeging van een citraatbuffer (pH 4.6). Het gehalte van sufentanil is bij deze twee experimenten ongewijzigd gebleven. Bij dit onderzoek is gebruik gemaakt van een citraatbuffer met een voor de epidurale ruimte aanvaardbare buffercapaciteit (zie verder). Verder is een experiment uitgevoerd waarbij sufentanil werd gecombineerd met alleen bupivacaïne (2 mg/ml). Ook in deze situatie bleek het sufentanilgehalte niet te veranderen. Een belangrijk punt van aandacht is de opname van sufentanil in het toedieningssysteem die optreedt bij het doorspoelen van het toedieningssysteem en het bacteriefilter voor toediening. Afhankelijk van het verdunningsmiddel, de pH en toevoegingen kan het gehalteverlies van sufentanil in de eerste milliliters 20 tot 30% bedragen.

- e. een belangrijke eis voor het gebruik van geneesmiddelen voor de epidurale/intrathecale toedieningsroute is de afwezigheid van een buffer. Deze eis dient genuanceerd te worden met dien verstande dat het verbod dient te gelden voor buffers met een te hoge buffercapaciteit. De eisen hier omtrent moeten nog opgesteld worden. Preparaten met een vergelijkbare buffercapaciteit als de gebruikte citraatbuffer zijn al jaren geregistreerd voor epidurale toediening. De buffercapaciteit van een oplossing kan bepaald worden door 10 ml van een oplossing te titreren met 0.1 M NaOH tot pH 7.4. Hoe groter het aantal milliliters, hoe groter de buffercapaciteit. Van een aantal handelspreparaten is de buffercapaciteit bepaald. Dipidolor heeft bijvoorbeeld zelf een extreem hoge buffercapaciteit en het moet dan ook ten stelligste ontraden worden om epiduraal of intratheaal toe te dienen. De buffercapaciteit is derhalve een belangrijkere eis voor epidurale toediening dan de pH van de oplossing.

De hier beschreven experimenten hebben aangetoond dat de apotheker alert dient te zijn op een aantal farmaceutische aspecten bij de epidurale/intrathecale toediening, maar dat sufentanil mits gecombineerd met bupivacaïne gedurende 7 dagen aan de patiënt kan worden toegediend. Verder onderzoek blijft de komende jaren echter noodzakelijk.

HET PIJNTYPE EN DE OPIOÏDGEVOELIGHEID

Uit een onderzoek dat onder andere aan de VU in Amsterdam is uitgevoerd, is gebleken dat intratheaal toegediende opioïden het beste werken tegen continue pijn vanuit diepe somatische structuren. De continue pijn vanuit de organen (viscerale pijn) en de intermitterende somatische pijn (bijvoorbeeld door een pathologische fractuur) reageren minder voorspelbaar op deze manier van pijnbestrijding.

Daarentegen wordt neurogene pijn (compressie of infiltratie van het myelum of de dura mater) slechts incidenteel op deze wijze verholpen. Dit laatste geldt ook voor pijn door huidulcera of voor pijn door een darmobstructie.

BIJWERKINGEN EN COMPLICATIES

De bijwerkingen die het gevolg zijn van opioïdtoediening via de epidurale of intrathecale toedieningsroute zijn jeuk, misselijkheid, obstipatie en postpunctieklachten. Deze bijwerkingen zijn meestal van korte duur. Voor een epidurale of intrathecale catheter geldt een infectiekans van ≈5%. Meestal blijft de ontsteking lokaal aan de huidzijde en enkele keer kan een meningitis ontstaan. De bacteriële meningitis wordt meestal gekenmerkt door een acute verergering van de pijnklachten, maar kan snel en afdoende worden behandeld met antibiotica.

Indien alleen de insteekplaats van de catheter of de aanprikplaats van de subcutane poort is geïnfecteerd, kan worden volstaan met lokale desinfectie en verzorging van de huid tot de infectie over is. De toediening kan gewoon worden gecontinueerd. Bij infectie van de pocket rondom het poortstelsel moet het hele

systeem inclusief de catheter worden verwijderd. Daarna dient een nieuwe poort operatief te worden aangebracht.

DE TRANSMURALE ORGANISATIE

Om de patiënt met een epidurale of intrathecale catheter in de thuissituatie goed te kunnen verzorgen is een uitgebreid team van hulpverleners nodig die allen op hun taak zijn voorbereid. Naast de patiënt en de familie spelen de huisarts en de openbaar apotheker een belangrijke rol. Een 24-uurs service is daarnaast onontbeerlijk. Een goede instructie door de behandelaren van het ziekenhuis en een geoliede overdracht naar de eerste lijn zijn eveneens voorwaarden voor een geslaagde thuisbehandeling. In toenemende mate mag verwacht worden dat de openbaar apotheker in staat is om de benodigde medicatie te bereiden en te verstrekken. In het Formularium van de Nederlandse Apothekers (FNA) is een voorschrift opgenomen voor de bereiding van morfine-oplossingen. Daarnaast is een Netwerk voor Bijzondere Bereidingen in het leven geroepen die als steunpunt kan fungeren voor apothekers die niet zelf in staat zijn om de ingewikkeldere thuiszorgbereidingen op zich te nemen. De apotheek levert in de thuissituatie ook de benodigde hulpmiddelen af. Hieronder vallen ook de toedieningssystemen, verbandmiddelen, bacteriefilters en ontsmettingsmiddelen. In veel gevallen wordt de patiënt door de ziekenhuisapothek begeleid naar de thuissituatie: Er wordt voor enkele dagen medicatie meegeven en de officiële apotheek wordt geïnformeerd middels een protocol dat de patiënt naar huis komt.

REFERENTIES

- Richtlijn infusietechnieken bij pijnbehandeling thuis; indicatie, toediening en organisatie. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 1994*
- Bakker EN, Loenen AC van, Wagemans MFM, Zuurmond WWA, Lange JJ de. Epidurale en intrathecale toediening van geneesmiddelen. Pharm Weekbl 130: 1175-9 (1995)*
- Roos PJ. Epidural Administration of opioids in home care. Proefschrift, Utrecht 1993*
- Meer YG van der, Loenen AC van. Epidural administration of drugs: a review. Pharm Weekbl 117:1209-21 (1982)*

Charles Mentink is geboren in 1953, en volgde na de middelbare school de opleiding tot hoofdverpleegkundige A en B bij het toenmalige Academisch Ziekenhuis Leiden. Vervolgens volgde hij de lerarenopleiding verpleegkunde met als specialisatie hematologie en oncologie.

Na gewerkt te hebben als ambulanceverpleegkundige en teamleider afdeling Beenmergtransplantatie te Leiden, is hij vanaf 1996 verbonden aan het Specialistenteam Thuiszorg te Zuid-Holland.

Zijn speciale belangstelling gaat uit naar de terminale / palliatieve zorg.

CP Mentink

INLEIDING

De laatste jaren is een sterke stijging merkbaar van patiënten die thuis willen overlijden. Dit impliceert dat pijnbestrijding binnen de thuissituatie, al dan niet met behulp van thuiszorgtechnologie, veelvuldig voorkomt. In toenemende mate ontstaat er een intensieve samenwerking tussen huisarts, apotheker en specialistisch verpleegkundige op het gebied van de praktische toepassing van analgetica, veelal parenteraal toegediend. In feite kan men adequate pijnbestrijding de kern noemen van de palliatieve therapie bij de uitbehandelde zieke. Het continueren van palliatieve thuiszorgtechnologie, zoals infusietherapie, sondevoeding, parenterale voeding en transfusies van bloedproducten is in feite afhankelijk van het succes van de pijnbestrijding. Het -soms onvermijdelijk- falen van het analgetisch effect, of het optreden van onacceptabele bijwerkingen, kan leiden tot andere keuzes, zoals een abstinierend beleid of euthanasie.

In het algemeen kunnen subcutane of intramusculaire injecties tegenwoordig als achterhaald worden beschouwd dankzij de moderne thuiszorgtechnologie op het gebied van pijnbestrijding. Bij onvoldoende effect van de transdermale fentanylpleister of morfine met vertraagde afgifte per os, kan gekozen worden uit verschillende parenterale opties:

- continue subcutane toediening van morfine of methadon;
- continue intraveneuze toediening van morfine;
- continue toediening van morfine, eventueel gecombineerd met marcaine of clonidine, via een epidurale / spinale catheter.

Voor de specialistisch verpleegkundige bij de thuiszorg ligt het accent op deze medicamenteuze toedieningsvormen en behandelingsmethoden. Andere methodieken, zoals Transcutane Electro Zenuw Stimulatie, worden verder buiten beschouwing gelaten.

DE TERMINALE PATIËNT THUIS

Een aanzienlijk deel van de terminale patiënten overlijdt uiteindelijk aan de gevolgen van een maligniteit. Gastrointestinale tumoren, het gemetastaseerd mammacarcinoom en hematologische maligniteiten worden frequent gediagnostiseerd bij relatief jonge patiënten. Uiteindelijk zal een deel van deze mensen -veelal na een periode van palliatie- overlijden. Regelmatig wordt gekozen voor palliatieve behandeling binnen de eigen omgeving, na een -soms langdurige- periode van frequente ziekenhuisopnames. Sedert 1996 is het Specialistenteam Thuiszorg actief in het noordelijk deel van de provincie Zuid-Holland. Het team wordt aangestuurd vanuit

een transmuraal samenwerkingsverband van thuiszorgorganisaties, ziekenhuizen en huisartsen binnen deze regio. Retrospectief kan er -na drie jaar ervaring- een profiel worden opgesteld van een veelvuldig voorkomend 'type' terminale patiënt, die thuis een palliatieve behandeling ondergaat met behulp van thuiszorg-technologie, inclusief pijnbestrijding:

- leeftijdscategorie: 30 - 65 jaar;
- meer mannen dan vrouwen;
- vaker particulier verzekerd, dan via het ziekenfonds;
- goed gesitueerd, comfortabele huisvesting, hoog opgeleid;
- goed sociaal netwerk, adequate mantelzorg beschikbaar.

Het bovenstaande wijst erop dat niet iedere uitbehandelde zieke een gelijke kans heeft op palliatie in de thuissituatie. Jonge mensen zijn in het algemeen assertiever. Hoger opgeleiden hebben dankzij een ander 'gedragsrepertoire' de mogelijkheid om meer vanuit een gelijkwaardige positie om te gaan met hun behandelend specialist en huisarts. Goede huisvesting geeft comfort. De beschikbaarheid van voldoende mantelzorg -vaak de partner- is een mogelijke verklaring voor het feit dat meer mannen dan vrouwen thuis overlijden.

Problematiek rond huisvesting of beschikbaarheid van mantelzorg heeft geleid tot de opening van een palliatief centrum voor de verpleging van (pré)terminale patiënten in Leiden en omgeving. De behandelcapaciteit omvat vijf bedden, prachtig gesitueerd in speciaal verbouwde hofjes bij het verpleeghuis St. Elisabeth Gasthuishof.

De zorgvraag in een palliatieve verpleegsituatie is complex te noemen. Het comfort en de kwaliteit van leven dienen centraal te staan. De autonomie van de patiënt is erg belangrijk. Naast pijnbestrijding moeten vaak ook andere symptomen worden behandeld, zoals misselijkheid, hik, angst, slapeloosheid, verwardheid, bloedingsneiging, anemie, oedeem en incontinentie. Veel van deze symptomen zijn met medicamenteuze therapie goed te beïnvloeden. Angst en slapeloosheid kunnen goed reageren op 1 tot 2 mg lorazepam. Dit middel is beschikbaar voor i.v. toediening via een infuus voor patiënten bij wie toediening per os, sublinguaal of rectaal niet (meer) lukt.

Over de incidentie van pijn bij verschillende lokalisaties van tumoren en metastasen is reeds veel gepubliceerd. Botmetastasen scoren een getal van 85 op een scorelijst van 0 tot 100. Leukemie scoort het laagst: 5 (Hanks, 1985). Het betreft hier dus een incidentie van pijn in %, op verschillende plaatsen, van patiënten met primaire kanker. Een mogelijke verklaring kan zijn dat veel leukemiepatiënten overlijden aan gevolgen van de ziekte (bloedingen en opportunistische infecties), voordat botpijnen ontstaan door massale tumorexpressie van leukemische blasten in het beenmerg. Sedert 1996 ontvangen veel uitbehandelde leukemiepatiënten binnen onze regio thuis hun bloedproducten (erythrocytenconcentraat en trombocytentransfusies). Niet zelden wordt daarmee het leven nog geruime tijd verlengd met een redelijke kwaliteit.

Voordat deze mogelijkheid ontstond werd de behandeling vaak eerder gestaakt omdat de frequente poliklinische bezoeken of dagopnames voor de patiënten te

vermoeiend werden. De patiënten overleden meestal aan de gevolgen van de anemie. Nu de supportieve care met bloedproducten in de thuissituatie mogelijk is geworden en de preventie van opportunistische infecties nog wat verder is verbeterd, o.a. dankzij de nieuwe generatie fungostatica, wordt een acuut pijnsyndroom met hevige botpijnen in het eindstadium vaker waargenomen. Anticiperend hierop moet adequaat pijnmanagement plaatsvinden via huisarts, apotheker en specialistisch verpleegkundige.

Continue intraveneuze toediening van morfine, voldoende hoog gedoseerd met behulp van een perfusiepompe, is de eerste keuze behandeling. De fentanylpleister is in dit geval meestal onvoldoende werkzaam, gezien het acute karakter van het pijnsyndroom. In samenwerking met de stichting Pharmaceutische Thuiszorg en het facilitair bedrijf Provema heeft het Specialistenteam nu de beschikking over twee perfusiepompen, die direct kunnen worden ingezet ten behoeve van pijnbestrijding in de thuissituatie. Met opzet is niet gekozen voor de CADD-PCA pompe (Continuous Ambulatory Drug Delivery – Patient Controlled Analgesia), omdat de logistiek voor het snel bereiden van de morfinecassette niet altijd beschikbaar is in de apotheek. Het klaarmaken van een morfineoplossing voor een perfusiepompe is door de specialistisch verpleegkundige goed uitvoerbaar aan het bed van de patiënt. De verpleegkundigen zijn via de cursus thuiszorgtechnologie specifiek daarin geschoold en als zodanig bekwaam verklaard. Bovendien hebben zij, op basis van hun in het ziekenhuis verworven expertise, ruime ervaring op het gebied van medicatie bereiding voor i.v. toediening. Tot slot kan worden gesteld dat, ook voor de thuissituatie, parenterale opties voor veel geneesmiddelen zonder meer beschikbaar zijn. Concreet voorbeeld daarbij is de intraveneuze toediening van omeprazol, een protonpompremmere, waarmee maagpijn, bijv. ten gevolge van hyperaciditeit, goed kan worden bestreden. Voor de talloze terminale patiënten met een ileus is dit een uitkomst gebleken.

DE ROL VAN DE VERPLEEGKUNDIGE BIJ PIJNMANAGEMENT THUIS

Voor de verpleegkundigen behoort de behandeling van pijn tot hun kennisdomein en taakgebied. In de praktijk zijn zij immers dagelijks begaan met het lijden van de aan hun zorg toevertrouwde patiënten. Helaas ontbreekt het soms aan voldoende tijd, middelen en deskundigheid om deze gesignaleerde verschijnselen te transformeren naar waardevolle verpleegkundige interventies. Op verzoek van de Verpleegkundig Wetenschappelijke Raad werd in 1993 aan het Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO) gevraagd een werkgroep ‘Verpleegkunde bij Pijn’ te installeren. Dit heeft uiteindelijk geresulteerd in een consensusrichtlijn voor de beroepsgroep. Naast methodische aspecten, zoals het plannen, uitvoeren en evalueren van verpleegkundige zorg bij patiënten met pijn, lag het accent sterk op aanbevelingen betreffende de integratie van verpleegkundige zorg bij pijn in multidisciplinaire samenwerkingsverbanden. Tevens werd geadviseerd het onderwerp

‘verpleegkunde bij pijn’ op te nemen in de verpleegkundige basis- en vervolgoopleidingen. In het speciaal daarvoor ontwikkelde curriculum wordt pijn vanuit een verpleegkundig perspectief als volgt gedefinieerd: “Pijn is een multidimensioneel verschijnsel. Het is een dynamische, subjectieve ervaring die een uitdagend beroep doet op de communicatieve, technische en menselijke vaardigheden van de verpleegkundige” (Jodrell, 1995). Een fraaie omschrijving, die echter nog niets zegt over vereist professioneel beroepsgebruik van de verpleegkundige bij pijn. De eenvoudiger omschrijving ‘Pijn is pijn als de patiënt zegt dat het zeer doet’, geniet onze voorkeur!

Dankzij frequente en intensieve contacten is de verpleegkundige goed in staat te anticiperen op de pijnklachten van de patiënt. Praktische voorlichting over het effect en eventuele bijwerkingen van analgetica kunnen aanvullend werken op de informatie uit bijsluiters. Ruime kennis over de toepassing van veel gebruikte opioïden is van eminent belang. Het in 1997 verschenen handboek ‘Management van pijn bij kanker’ is voor veel (oncologie)verpleegkundigen een waardevol naslagwerk. Mede dankzij het verschijnen van dergelijke publicaties worden pijnmeetinstrumenten door verpleegkundigen nu veelvuldig toegepast. Twee eenvoudige voorbeelden zijn de semantische schaal en de visueel analoge schaal. De semantische (semantiek = de leer van de betekenis van woorden) schaal gaat uit van de keuze van woorden door de patiënt die het best bij de pijn passen. Gekozen kan worden uit omschrijvingen zoals geen pijn, lichte pijn, matige pijn enz. De V.A.S. schaal (visueel analoge schaal) bestaat uit een horizontale lijn met een getal op een schaal tussen 0 en 10. De patiënt ‘waardeert’ de intensiteit van de pijn met een cijfer. Daarbij is 0 het volledig ontbreken van pijn en 10 onhoudbare pijn. Men kan een dergelijke pijnmeting ook opnemen in een meer uitgebreide pijnanamneselijst o.a. om het analgetisch effect van medicatie vast te stellen. Tot slot is de Nederlandse uitvoering van de Mc Gill Pain Questionnaire (1995) een betrouwbare pijnvragenlijst, waarbij ook veel aandacht is voor het sensorische element van de pijn (kloppend, scherp, branderig, tintelend, zeurend).

Toch is kennis over de praktische toepassing van analgetica en pijnscorelijsten slechts een deel van het ‘pijnmanagement’ dat door verpleegkundigen wordt uitgevoerd. Immers, de pijn speelt zich -ongeacht de oorzaak- af in een uniek mens en in een unieke sociale situatie. Zeker in de (terminale) thuissituatie is de verpleegkundige ook te gast bij de patiënt. Daarbij is, anders dan in het ziekenhuis, de continuïteit van dit pijnmanagement niet altijd optimaal. In de praktijk kan het soms even duren voordat bijv. de morfinedosering daadwerkelijk door arts of verpleegkundige kan worden verhoogd.

Telefonische instructies aan de patiënt of de familie impliceert een zeker risico op fouten. Soms is er een grote invloed van de partner op het analgetisch beleid. Dit kan variëren van aandrang tot overdosering, omdat men niet in staat is om te gaan met het lijden van de -geliefde- zieke, tot forse druk om de dosering juist niet te verhogen.

PARENTERALE TOEPASSING VAN OPIATEN IN DE THUISITUATIE

Bij het Specialistenteam Thuiszorg, actief in het noordelijk deel van de provincie Zuid-Holland, zijn altijd wel enkele patiënten onder behandeling met parenterale analgetica. Regelmatig worden patiënten uit het ziekenhuis ontslagen met epidurale of spinale pijnbestrijding. Steeds vaker komt een rechtstreeks verzoek van de huisarts om over te gaan op continue toediening van methadon of morfine subcutaan of intraveneus bij uitbehandelde patiënten met een maligniteit. Deze patiënten zijn vaak al geruime tijd met opiaten per os of de transdermale fentanylpleister behandeld, hetgeen reeds een behoorlijke gewenning aan het analgetisch effect impliceert.

Het falen van de fentanylpleister lijkt in de praktijk mede gerelateerd aan de voedingstoestand van de patiënt. In de echt terminale fase verslechtert de voedingsstoestand snel. Sondevoeding en parenterale voeding worden binnen dit kader als obsoleet beschouwd in deze laatste periode. Het totaal eiwit- en albuminegehalte in het bloed daalt snel en de nierfunctie gaat verder achteruit. Er ontstaat uitgebreid oedeem, niet reagerend op de toediening van diuretica. Door verandering in de colloïdosmotische druk is er vrijwel geen opname meer naar de bloedbaan via de capillairvaatjes.

Het effect van transdermale of subcutane toediening gaat daarmee voor een groot deel verloren. Er worden immers onvoldoende hoge bloedspiegels behaald! In deze -laatste- fase is intraveneuze toediening geïndiceerd. Meestal wordt gekozen voor morfine, continu toegediend via een perfusiepomp, na een 'oplaaddosis' van bijv. 20 mg. Toediening kan zowel via een perifere als een centraal veneus infuus plaatsvinden. In het verzorgingsgebied kan een patiënt binnen ongeveer een uur worden 'overgezet' op morfine intraveneus, bijna zonder extra werk voor de huisarts of apotheker.

De morfine wordt opgelost in fysiologisch zout. Een dosering van bijv. 100 mg morfine per etmaal wordt verdund tot een volume van 48 ml. Vervolgens wordt 2 ml. per uur continu toegediend. Het effect is echter wisselend. Sommige patiënten ondergaan een diepe sedering, terwijl anderen toch onvoldoende effect bemerken. Bij onvoldoende analgetisch effect kan de intraveneuze morfine dosering snel worden verhoogd. Het 'ambachtelijk en frequent intramusculair injecteren' behoort daarmee vrijwel tot het verleden. Op de meeste perfusiepompen is ook een mogelijkheid tot primen (geven van een oplaaddosis) aanwezig. De familie kan worden geïnstrueerd, omdat de patiënt zelf vaak niet meer in staat is van dit PCA-principe (Patient Controlled Analgesia) gebruik te maken. Tot slot: de perfusiepomp werkt gewoon op het lichtnet, maar voor een periode van ongeveer zes uur is accuvoeding mogelijk in geval van stroomstoring.

In minder terminale -lees: bedlegerige- situaties kan bij voorkeur worden gekozen voor de draagbare CADD-PCA pomp van Pharmacia Deltec. Deze pomp is universeel toepasbaar voor subcutane, intraveneuze, epidurale en spinale pijnbestrijding. Het gewicht is gering en de pomp werkt op een 9 volt batterij. Zeer specifiek zijn de bijbehorende 100 ml-cassettes en de exclusieve toedieningssystemen. In de

apothek worden de cassettes gevuld met een bepaalde concentratie van het toe te dienen medicament. De bijbehorende cassettes kunnen maximaal een volume van 100 ml bevatten, hetgeen een bezwaar kan zijn bij hoge doses morfine. De voorhanden zijnde expertise is wisselend per apotheek. Het is zeker niet denkbeeldig dat sommige apothekers hier nog geen praktische ervaring mee hebben. Hoewel in toenemende mate ook andere 'pijnpompen' -soms zeer klein en technologisch geavanceerd- op de markt verschijnen, wordt bovengenoemde pomp toch het meest gebruikt. Echt toegankelijk voor onervarenen en gebruiksvriendelijk is de CADD-PCA pomp zeker niet. De pomp kan tegen misbruik worden beveiligd via een lock met bijbehorende geheime code.

Zoals bekend vindt misbruik van opioïden bij pijnpatiënten vrijwel niet plaats. Daarom dient men de lockbeveiliging -naar mijn mening- op indicatie toe te passen. Het veranderen van de parameters wordt op deze wijze eenvoudiger voor minder geroutineerden, zoals de meeste huisartsen of wijkverpleegkundigen.

Aan een expliciete keuze om morfine of methadon continu subcutaan toe te dienen zijn enkele voorwaarden verbonden. Indien men de CADD-PCA pomp met bijbehorende cassettes gebruikt is het belangrijk om de oplossing in de cassette zo sterk mogelijk te concentreren. Anders gezegd: zoveel mogelijk morfine of methadon opgelost in een zo klein mogelijk volume vloeistof. Het maximaal toe te dienen volume per uur dient de 1 ml. niet te overschrijden. Bij grotere volumina wordt de vloeistof te traag opgenomen. Er ontstaat een onderhuidse zwelling en de vloeistof zal langs de naald of venflon via de insteekopening gaan teruglekken. Bovendien kan er infiltraatvorming ontstaan door irritatie van de relatief grote hoeveelheden vloeistof die op dezelfde plaats worden toegediend. Ook dit leidt weer tot gebrekkige opname. Een bacteriële infectie als oorzaak van de infiltraatvorming is gelukkig meestal niet aan de orde. Uiteindelijk is de maximale dosering morfine continu subcutaan in feite begrensd door deze wijze van toediening. Bij intraveneuze toediening is deze volumeproblematiek nauwelijks van toepassing.

Morfine kan ook goed worden toegediend via een epidurale of spinale catheter. Zeker voor patiënten die ernstig en langdurig pijn zullen 'leijden' is deze methode een uitkomst, niet in de laatste plaats omdat de bijwerkingen beperkt kunnen blijven, mede door de veel lagere doses. Alleen urineretentie wordt iets vaker waargenomen. Eventueel kunnen andere medicamenten, zoals clonidine of marcaine, worden toegevoegd.

De spinale of epidurale catheter wordt getunneld via een subcutaan traject. Dit is belangrijk om een goede fixatie te bewerkstelligen. Tevens reduceert deze methode het risico op infectie. Voor de verpleegkundige is het belangrijk de insteekopening goed te observeren op roodheid, pijn en zwelling. Meestal wordt deze insteekopening afgeplakt met een doorzichtige folie, zoals Tegaderm® (3M, Leiden). In de praktijk wordt de dosering opioïden regelmatig verhoogd. Er is zeker sprake van een gewinningsfenomeen. Een plotselinge hevige toename van de pijn kan bovendien wijzen op dislocatie van de cathetertip. Epidurale of spinale pijnbestrijding verandert dan -ongewenst- in subcutane toediening. De dosering is dan natuurlijk veel te laag. De afweging om een nieuwe spinale of epidurale

catheter door de anesthesist te laten inbrengen zal dan mede afhankelijk zijn van de prognose.

Samenvattend kan worden gesteld dat de verpleegkundige activiteiten bij parenterale toediening van opioïden zich met name richten op het inbrengen van een canule voor subcutane of intraveneuze toediening, het verwisselen van de cassette of toedieningssysteem, het verzorgen van de insteekplaats, het evalueren van het analgetisch effect en het observeren van bijwerkingen.

SAMENWERKING ARTS - APOTHEKER - SPECIALISTISCH VERPLEEGKUNDIGE

Iedere discipline heeft uiteraard eigen taken, verantwoordelijkheden en bevoegdheden binnen dezelfde doelstelling: een zo goed mogelijke pijnbestrijding voor de patiënt. Omdat de behandeling in praktische zin door de verpleegkundige wordt uitgevoerd is het vaak moeilijk voor de huisarts en apotheker om zich een beeld te vormen. De apotheker functioneert op enige afstand en is verantwoordelijk voor de correcte aflevering van het product bijv. een morfinecassette. De verpleegkundige werkt op locatie en is bijv. niet in de gelegenheid ter plekke even een recept naar de apotheek te faxen. Ook het bemachtigen van een handtekening van de arts op het recept is vaak verre van eenvoudig. In onze organisatie zijn wij altijd erg tevreden wanneer een goede regeling kan worden getroffen om het uitschrijven van een recept door de arts en aflevering door de apotheek efficiënt en snel te laten verlopen, gericht op de behoefte van de individuele patiënt, zoals vaak vastgesteld door de specialistisch verpleegkundige. Goede communicatie is erg belangrijk. Spreekt men bijv. over ml of mg, staat de verloopdatum duidelijk op het etiket van de cassette aangegeven enz.

Over het algemeen verloopt het overleg prima. De Stichting Pharmaceutische Thuiszorg Leiden en omstreken heeft in samenwerking met ons team, enkele huisartsen en wijkverpleegkundigen, veel protocollen ontwikkeld voor de apothekers. Dit biedt talloze logistieke voordelen voor alle betrokkenen.

Tot slot zou het wenselijk zijn als verpleegkundigen een beperkte bevoegdheid krijgen om recepten t.b.v. hulpmiddelen te tekenen. Denk daarbij aan injectiespuiten, naalden, incontinentie materiaal, infuuszakken natriumchloride 0.9% enz. De verpleegkundige werkt dagelijks met de materialen en kan expliciete gegevens voor de bestelling aanleveren en heeft doorgaans een goed inzicht in het verbruik. Deze duidelijkheid komt iedereen ten goede en kan besparingen opleveren.

CASUISTIEK UIT DE DAGELIJKSE PRAKTIJK VAN HET SPECIALISTENTEAM

Een ruwe schatting levert het gegeven op dat in het noordelijk deel van de provincie Zuid-Holland jaarlijks ongeveer vijftig -veelal oncologische- patiënten thuis worden behandeld met een vorm van continue parenterale pijnbestrijding. De transdermale fentanylpleister wordt hier buiten beschouwing gelaten. De verleende zorg aan

een tweetal patiënten zal nader worden toegelicht met behulp van casuïstiek. Het eerste voorbeeld illustreert de gecompliceerdheid van de interdisciplinaire samenwerking.

Voorbeeld 1

een 21 jarige vrouw met plotselinge kiespijn consulteert de tandarts. Een verwijzing naar de kaakchirurg volgt. Er wordt een zeer agressieve, zeldzame, maligniteit gediagnostiseerd en er wordt met chemotherapie en radiotherapie gestart in een academisch ziekenhuis. Er is geen kans op curatie en reeds na drie maanden worden metastasen in de wervelkolom gevonden. Dit leidt tot hevige pijn, moeilijk te behandelen met relatief hoge doses morfine, epiduraal toegediend. Uiteindelijk geeft zij de wens te kennen thuis te willen overlijden. Het transport naar het huisadres is vanwege de -bijna onbehandelbare- pijn een groot probleem. Uiteindelijk wordt zij met behulp van de ladderwagen van de plaatselijke brandweer per brancard de slaapkamer van buitenaf binnengevoerd. Er wordt wat morfine i.v. bijgespoten, zonder enig resultaat. De pijn is op geen enkele wijze te verlichten en nog dezelfde avond krijgt ze euthanasie.

De volgende casus toont de waarde aan van snel multidisciplinair anticiperen op een acuut pijnsyndroom, dat op basis van literatuurgegevens en praktijkexpertise kon worden verwacht. Deze casus werd eerder gepubliceerd in de nieuwsbrief van de Stichting Farmaceutische Thuiszorg Leiden en omstreken.

Voorbeeld 2

een ongeveer 50-jarige man presenteert zich op het spreekuur van zijn huisarts met een trombosebeen. Deze sportman in 'hart en nieren', niet-roker en geheel onthouder, visiteerde zijn huisarts zelden. In het ziekenhuis werd acute myeloïde leukemie gediagnostiseerd. Twee dagen later werd met chemotherapie gestart in een academisch centrum. Twee van deze intensieve kuren zou hij moeten ondergaan. Na het behalen van een remissie -een fase in het ziekteproces waarbij de symptomen vrijwel zijn verdwenen- zou een Perifere Stamcel Transplantatie met cellen van een H.L.A.-identieke broer tot volledig leukemievrije overleving kunnen leiden. Echter recidiveerde de leukemie vroegtijdig en plotseling. Dit impliceerde dat er geen curatieve behandeling meer mogelijk was. Palliatieve therapie met -milde- cytostatica oraal, supportieve care met bloedproducten en preventieve medicatie om opportunistische infecties te voorkomen, bleek de resterende optie te zijn. Bij zijn eigen apotheek was hij inmiddels uitgebreid bekend door de niet-alledaagse medicatie, zoals 6-mercaptopurine, hydroxycarbamide en itraconazol. In goed overleg werd besloten dat het specialistenteam hem thuis zou gaan transfunderen en behandelen onder een gedeelde supervisie van huisarts en hematoloog. Uiteindelijk zou dit gaan resulteren in een actief palliatief behandelproces thuis. In totaal werden 12 bloed- en trombocytentransfusies toegediend in drie weken. Zijn eigen apotheek leverde alle materialen en ons team verzorgde de uitvoering. Aan het begin van de derde week trad een sterke stijging van het aantal leucoblasten

in het perifere bloed. Een leucocytengetal van $500 \times 10^9/l$ in het bloed geeft een groot risico op het ontstaan van een zogenaamd leucostasis syndroom op basis van veranderingen in de viscositeit. Dit kan leiden tot ernstige neurologische complicaties en zelfs acute blindheid. Ook een acuut optredend en hevig gastro-intestinaal pijn syndroom zou zich kunnen manifesteren. Het is altijd weer een groot dilemma of -en op welke wijze- men zo iets moet bespreken met een patiënt die zich nog vrij goed voelt. De discrepantie tussen zijn klinisch welbevinden en het sterk afwijkend, nauwelijks met het leven verenigbare, bloedbeeld was opmerkelijk. Toch werd ervoor gekozen om hem en zijn echtgenote zorgvuldig voor te lichten. Verder anticiperend hierop werd morfine besteld bij de apotheek. Ondertussen werd de beperkte resterende tijd goed door hem besteed. Waardevolle gesprekken met zijn echtgenote en dochters, die beiden verpleegkundige zijn, werden afgewisseld met min of meer zakelijke overdrachten aan collega's. Vrij plotseling ontstonden alsnog de gevreesde complicaties.

De huisarts werd geconsulteerd in verband met onhoudbare buikpijn. Er werd 20 mg morfine i.v. toegediend als bolusinjectie. Na overleg met de behandelend hematoloog werd besloten tot een abtinerend beleid. Binnen een uur werd door ons team een perifere infuus ingebracht en een morfineperfusor aangesloten. Met 120 mg continu over 24 uur was de pijn volledig onder controle. Een diepe somnolentie was de prijs daarvoor, maar alle belangrijke zaken waren reeds besproken. In alle rust is hij een dag later gestorven.

Ondanks alle verdriet -het gehele ziekteproces had slechts tien maanden geduurd- was er zeker dankbaarheid bij de familie voor de goede transmurale zorg en samenwerking tussen huisarts, specialist, apotheker en specialistenteam. De laatste weken thuis werden als waardig en waardevol ervaren.

CONCLUSIE

Uiteindelijk dient de samenwerking tussen specialistisch verpleegkundige, huisarts, ziekenhuis en apotheker 'naadloos' te verlopen. Het 'product' (continue) parenterale pijnbestrijding dient thuis aan dezelfde kwaliteitscriteria te voldoen als in het ziekenhuis. De professionals slagen er doorgaans in dit daadwerkelijk te realiseren dankzij (geprotocolleerde) vakkennis, motivatie, overleg en veel inzet. Zorgvuldige en exacte overdracht van patiëntengegevens is daarbij van eminent belang!

De financiering van de specialistische thuiszorg vindt plaats vanuit de AWBZ in tegenstelling tot de (all-in) ziekenhuiszorg, individueel gefinancierd via de zorgverzekeraar. Gescheiden financieringstrajecten hebben een negatieve invloed op de organisatie en flexibiliteit van deze 'ziekenhuisverplaatste zorg'. Innovatieve ontwikkelingen worden belemmerd.

De eigen bijdragen voor terminale patiënten zijn ook op basis van ethische motieven ongewenst te noemen. Gelet op de prognose binnen deze patiënten categorie, is het door de overheid gesuggereerde 'regulerend effect' geen haalbare doelstelling.

Tot slot kan men zich afvragen of specialistisch verpleegkundige teams, die in feite een sterk ziekenhuisgerelateerd product leveren, goed kunnen worden aan-

gestuurd door het management van een thuiszorgorganisatie. Thuiszorg betekent tegenwoordig met name gezinsverzorging en huishoudelijke hulp.

Hoewel de professionals bekwaam zijn op het gebied van de specifieke zorguitvoering, ontbreekt het vooralsnog aan een 'body of knowledge' op het gebied van ziekenhuisgerelateerde zorg. Dit leidt tot ongunstige implicaties op het gebied van de ontwikkeling van (transmuraal) zorgbeleid. In mijn optiek, gevoed met ruim drie jaar ontwikkelings- en uitvoeringservaring, zou de overheid moeten kiezen voor transmurale en specialistisch verpleegkundige zorgontwikkeling onder regie van het ziekenhuismanagement in plaats van de thuiszorgorganisatie. In zekere zin bestaan hier dezelfde inhoudelijke argumenten als bij de strijd van de reguliere apothekers tegen de postorderfarmacie. Of –als vergelijking– de noodzaak dat bijv. morfinecassettes worden geleverd onder de eindverantwoordelijkheid van de apotheker in plaats van de drogist.

REFERENTIES

Breteler A, Mentink C, Koenen J. Infuustherapie, Samenwerkingsprotocollen 2000. S.F.T. Leiden en Omstreken (1999)

Hawthorn J. et al. Management van pijn bij kanker, Handboek voor Oncologieverpleegkundigen. Glaxo Wellcome (1996)

Hanks G. Pain control in cancer patients. Cancer Topics 5: 54-6 (1985)

Jodrell. Cancer Care, Priorities for Nurses. European Oncology Nursing Society (EONS 1996)

Pim Meijler werd geboren in 1947. Hij behaalde het artsexamen in 1974 aan de Rijksuniversiteit te Groningen, waarna hij aan dezelfde universiteit promoveerde op het proefschrift 'Pharmacological studies of dantrolene sodium, a muscle relaxant for the treatment of spasticity'.

Na diverse functies binnen het Academisch Ziekenhuis te Groningen werd hij geregistreerd als farmacoloog (1981), neuroloog (1982), en ontving hij de aantekening klinisch farmacoloog (1996).

Naast consulent Pijnbestrijding aan het Integraal Kankercentrum Noord, is hij sinds 1994 hoofd van het Pijncentrum aan het Academisch Ziekenhuis te Groningen.

Zijn diverse neven- en bestuursfuncties omvatten onder andere het bestuurslidmaatschap van de pijnsectie van de Ned Ver voor Neurologie, en het lidmaatschap van de Task Force Education van de Eur Fed of IASP Chapters.

WJ Meijler

INLEIDING

Pijn komt veel voor bij de patiënt met kanker. Bij 70% van de kankerpatiënten speelt pijn een belangrijke rol. Bij 30% van de kankerpatiënten blijkt de pijnbestrijding achteraf ontoereikend geweest te zijn. Hoewel in de afgelopen decennia belangrijke vorderingen zijn geboekt met betrekking tot de pijnbestrijding, mag men aannemen dat het probleem van pijn bij kanker groter zal worden door het toegenomen aantal kankerpatiënten en de langere overlevingsduur door de betere behandelingsmogelijkheden van kanker.

Hoewel er nieuwe pijnbehandelingsmogelijkheden ontwikkeld zijn, is en blijft de medicamenteuze benadering de belangrijkste vorm van pijnbehandeling omdat het voor alle medici toegankelijk is, reversibel en voor de patiënt beheersbaar. Meestal zijn er geen ziekenhuisopnames voor nodig en de patiënt wordt voor de pijnbestrijding niet afhankelijk van hulpverleners. Uit onderzoek blijkt dat adequate toepassing van medicamenteuze pijnbehandeling voor 90% van de patiënten leidt tot beheersbare pijn (Cancer Pain Relief Program).

Bij de medicamenteuze pijnbestrijding wordt vooral gebruik gemaakt van analgetica en co-analgetica. Analgetica zijn werkzaam bij pijn door *nociceptie* (zie kader). Co-analgetica hebben geen eigen analgetische werking, maar zijn additief. Bovendien worden ze gebruikt bij *neuropathische pijn* (zie kader).

NOCICEPTIEVE PIJN WORDT OOK WEL NORMALE PIJN GENOEMD. DOOR WEEFSELBESCHADIGING KOMEN TRANSMITTERS VRIJ, DIE A-DELTA EN C VEZELS ACTIVEREN. DIT VERSCHIJNSEL HEET NOCICEPTIE. NEUROPATHISCHE PIJN IS PIJN DOOR BESCHADIGING VAN HET ZENUWSTELSEL. VOORBEELDEN DAARVAN ZIJN POLYNEUROPATHIE, POSTHERPETISCHE NEURALGIE, CARPAAL TUNNELSYNDROOM, TRIGEMINUS-NEURALGIE, NEURINOOM, BRACHIALGIE, EN DERGELIJKE.

DE ANALGETICATRAP VAN DE WHO BESTAAT UIT VIER STAPPEN MET PIJNSTILLERS IN OPKLIMMENDE STERKTE: STAP 1 PROSTAGLANDINESYNTHETASEREMMERS
 2 IDEM GECOMBINEERD MET ZWAKKE OPIOÏDEN
 3 ORALE OPIOÏDEN
 4 PARENTERALE TOEDIENINGSVORMEN

ANALGETICA

De analgetica kunnen ingedeeld worden in de niet-opioïden en opioïden. Ze worden vaak voorgeschreven aan de hand van de analgeticatrap van de WHO (zie kader), die gegroepeerd is in een viertal fasen/stappen van opklimmende sterkte.

FASE 1

In fase 1 worden de niet-opioïden toegepast. De niet-opioïden bestaan vooral uit de prostaglandinesynthetaseremmers. Het veelgebruikte paracetamol is ook een prostaglandinesynthetaseremmer. Hoewel paracetamol één van de oudste en bekendste analgetica is, bestaat er onduidelijkheid over het werkingsmechanisme. Op zich zou paracetamol ook gerekend kunnen worden onder de NSAIDs. Het molecuul heeft een niet-steroïde structuur en blijkt ook een (weliswaar) zwakke antiflogistische werking te hebben (Abadie et al, 1994, Honore et al, 1995, Lökken et al, 1995). Bovendien blijkt het bijwerkingenprofiel overeen te komen met de andere NSAIDs. Er is wel degelijk een kans op een gastropathie en nierafwijkingen (Rahman et al, 1993). In een publicatie in the New England Journal of Medicine (Perneger et al, 1994) wordt beschreven dat 10% van de irreversibele nierafwijkingen het gevolg is van chronisch paracetamol gebruik. Toch neemt paracetamol een aparte plaats in, want het veroorzaakt geen tromboxaanremming en beïnvloedt dus niet de bloedstolling. Een normale dagdosering ligt rond de 3 gram. Onder een dagdosis van 5 gram is er geen risico op leverbeschadiging. Paracetamol kan heel geschikt rectaal toegediend worden.

TABEL 1 DE BELANGRIJKSTE VERSCHILLENDE NIET-STEROÏDE ANTIFLOGISTISCHE ANALGETICA (NSAIDS)

ACETYLSALICYLZUUR
AZAPROPAZON
DICLOFENAC
IBUPROFEN
INDOMETACINE
KETOPROFEN
NABUMETON
NAPROXEN
MELOXICAM
PIROXICAM
TIAPROFEENZUUR

De belangrijkste prostaglandinesynthetaseremmers (NSAIDs) staan in tabel 1 weergegeven. In het algemeen is hun werkzaamheid gelijk. Door de remming van prostaglandine E2 neemt de gevoeligheid van de nociceptoren voor bradykinine af en wordt sensibilisatie ervan voorkomen. Prostaglandines spelen echter ook een rol bij verschillende andere lichaamsfuncties, zoals de bescherming van het maag-darmslijmvlies, de bloedstolling, de regulering van de renale bloeddoorstroming en waterresorptie. Dit komt tot uiting in het bijwerkingenprofiel van de NSAIDs, zoals remming van de bloedstolling (tromboxaan), gastropathie en oedeemvorming.

Acetylsalicylzuur is een prostaglandinesynthetaseremmer met een redelijk analgetisch en zwak antiflogistisch effect. Acetylsalicylzuur wordt gebruikt bij

lichte nociceptieve pijn. De remmende werking op thromboxaan is irreversibel, zodat salicylaten twee weken voor een ingreep of operatie gestaakt dienen te worden, terwijl lagere doseringen juist voorgeschreven worden om, als profylaxe bij een vergroot trombose risico bij hart- en vaatziekten, een verlengde bloedingstijd te bevorderen.

Meestal wordt acetylsalicylzuur als zout gegeven (Ascal®), omdat het zout beter oplost en daardoor minder risico veroorzaakt op maagbezwaren. Gastropathie wordt echter niet alleen veroorzaakt door een lokaal effect, maar vooral door een systemische remming van prostaglandine. Daarom kunnen prostaglandineremmers, die via de darm gesorbeerd worden wel een gastropathie veroorzaken.

Azapropazon (Prolixan®) is het enige NSAID uit de groep van de benzotriazines en neemt daarom een aparte plaats in. Er bestaat geen kruis(on)gevoeligheid tussen de verschillende NSAID groepen. Als een patiënt onvoldoende reageert op een NSAID uit een bepaalde groep, is een behandeling met een NSAID uit een andere groep de moeite waard. Azapropazon zou evenwel in hogere dosering een verhoogde kans op gastropathieën veroorzaken (Rodriguez & Jick, 1994, Langman et al, 1984, Brouwers, 1994).

Diclofenac (Voltaren®) is de meest voorgeschreven NSAID. De goede pijnstilling gaat evenwel gepaard met een relatief grote kans op maagproblemen. Diclofenac gecombineerd met het prostaglandine-E-analoog misoprostol ter bescherming van de maag (Arthrotec®) blijkt significant minder maag- en duodenumulceraties / maagbloedingen te veroorzaken (Bocanegra et al, 1998).

Indometacine (Indocid®) geldt als sterkste NSAID, maar vertoont ook het grootste risico op maagproblemen. Bovendien is het middel berucht in verband met het optreden van hoofdpijn.

Ibuprofen (Brufen®) is een redelijk sterk werkend NSAID. De gunstige benefit/risk ratio van dit middel was de reden om ibuprofen toe te laten voor de vrije verkoop (Nurofen®, Advil®).

Ketoprofen (Oscorel®) is een krachtig analgeticum met navenante risico's zoals maagproblemen, nierfunctiestoornissen, leverstoornissen en hematologische reacties.

Naproxen (Naprosyne®) is een veel voorgeschreven NSAID met een vergelijkbaar werkingsprofiel als diclofenac. In een lage dosering is het in de vrije verkoop (Aleve®, Femex®).

Piroxicam (Feldene®) is een krachtig NSAID met een redelijk hoog risicoprofiel (Fries et al, 1991) vergeleken met de andere NSAIDs. Of de cyclodextrine-matrix van Brexine® dit risico vermindert, is nog onvoldoende aangetoond (Janknegt et al, 1995).

Tiaprofeenzuur (Surgam®) is wat betreft de effectiviteit en gastrointestinale bezwaren vergelijkbaar met de andere NSAIDs maar geeft meer aanleiding tot het optreden van ernstige cystitis dan de andere NSAIDs. Gebruik van tiaprofeenzuur bij patiënten met urinewegproblemen dient dan ook vermeden te worden. Bovendien kan tiaprofeenzuur fotosensitiviteit veroorzaken (Bosca et al, 1992).

Het belangrijkste risico van de NSAIDs is de kans op een 'NSAID-induced gastropathy', waarbij gesteld kan worden hoe sterker het middel hoe groter de kans. In de Verenigde Staten behoort mortaliteit door NSAID complicaties tot de 15 meest voorkomende doodsoorzaken en is daarmee gelijk aan AIDS (Wolfe et al, 1999). In Engeland blijken jaarlijks 1200-3000 patiënten te overlijden aan de gevolgen van een 'NSAID-induced gastropathy' (Hawkey, 1994, Hayllar et al, 1992). Geïnterpoleerd zijn dat 400 - 1000 gevallen van overlijden in Nederland op jaarbasis.

De vraag is natuurlijk, wie tot de risicogroep behoren. De volgende risicofactoren blijken een rol te spelen (Bijlsma et al, 1991, Wolfe et al, 1999):

- leeftijd boven 60 jaar
- ernstige gastrointestinale klachten of ulcera in het verleden
- gelijktijdig gebruik van corticosteroiden
- ernst van de ziekte die aanleiding is tot NSAID gebruik en bijkomende immobiliteit
- dosis van het gebruikte NSAID
- combinatie van verschillende NSAIDs
- in mindere mate het vrouwelijke geslacht, roken en alcoholgebruik.
- infectie met *Helicobacter pylori*

Op grond van bovenstaande is aannemelijk, dat patiënten met kanker tot de risicogroep horen en daarom is het rationeel om een beleid ter preventie van gastropathie te voeren. Zowel misoprostol (Arthrotec[®], Cytotec[®]) als omeprazol (Losec[®]) blijken de kans op maag- en duodenumulceraties te verminderen, terwijl ranitidine (Zantac[®]) effectief is tegen het ontstaan van duodenumulceraties (Bakowsky & Hanly, 1999). Is evenwel een maagzweer ontstaan als gevolg van het gebruik van een NSAID, dan hoeft de behandeling met de NSAID niet gestaakt te worden, maar blijkt de toevoeging van misoprostol, ranitidine of omeprazol effectief voor de genezing van het ulcus (Vrenken et al, 1994, Bijlsma et al, 1991).

Nieuw is de ontwikkeling van de COX-2 remmers. Er is aangetoond, dat cyclo-oxygenase-1 vooral betrokken is bij de maagprotectie, bloedstolling en renale perfusie, terwijl cyclo-oxygenase-2 een rol speelt bij pijn en ontsteking. Bovenstaande cyclo-oxygenaseremmers zijn gemengde COX-1 en COX-2 antagonist. Nabumeton (Mebutan[®]) en meloxicam (Movicox[®]) hebben een voorkeur tot de COX-2, maar de echte doorbraak wordt verwacht met celecoxib en rofecoxib, die meer overtuigend selectief zijn voor de COX-2 receptor en significant minder gastropathieën veroorzaken dan deze gemengde cyclo-oxygenaseremmers (Bos & van Loenen, 1995, Hawkey 1999). Ook hebben ze geen effect op de bloedstolling.

FASE 2

In fase 2 worden de NSAIDs uit fase 1 gecombineerd met opioïden. De opioïden grijpen aan op specifieke morfinereceptoren, waarvan inmiddels verschillende typen zijn geïsoleerd. In het centrale zenuwstelsel zijn met name in het limbische systeem, thalamus, corpus striatum, hypothalamus en het ruggemerg hoge

concentraties morfine receptoren aanwezig op die plaatsen waar pijnbaanuronen schakelen. Er zijn echter aanwijzingen dat er zich ook morfinereceptoren bevinden buiten het centrale zenuwstelsel, met name aan de uiteinden van de sensorische zenuwen en in immuuncellen van ontstoken weefsel (Stein 1999, Thompson & Pierce 1995). In de darm bevinden morfinereceptoren zich in de zenuwplexus. In het centrale zenuwstelsel zijn voornamelijk mu-, kappa-, delta-, en sigma-receptoren aanwezig. Zij spelen een rol bij respectievelijk de verwerking van nociceptieve stimuli op corticaal niveau en ademhalingsdepressie (μ), bij de nociceptie op spinaal niveau (κ) en bij het optreden van stemmingsbelevingen zoals dysforie en afhankelijkheid (δ) (Pasternak, 1998). De σ -receptoren zijn niet bij geleiding van nociceptieve prikkels betrokken (Neil & Terenius, 1986).

De opioïden kunnen verdeeld worden in 3 groepen:

- 1 agonisten, grijpen voornamelijk aan op de μ -receptor
- 2 opiaat agonist-antagonisten, grijpen agonistisch aan op κ -receptor en antagonistisch op de μ -receptor.
- 3 opiaat antagonist, grijpen antagonistisch aan op alle receptoren.

Het (bij)werkingprofiel van de opioïden is afhankelijk van de affiniteit tot de verschillende morfinereceptoren. In fase 2 staan de zwakke opioïden. Met name deze tweede stap van de WHO-analgetica-ladder staat de laatste tijd steeds meer ter discussie. In een recent uitgevoerde meta-analyse hebben Eisenberg et al (1994) aangetoond dat toevoeging van een zwak opioïde aan behandeling met NSAIDs géén verhoging oplevert van de analgetische effectiviteit. Dit zet vraagtekens bij het nut van de tweede stap van de WHO-analgetische trap als onderdeel van een protocol ter behandeling van chronische pijn. Daarnaast kan op basis van de meta-analyse van Eisenberg geconcludeerd worden dat het verhogen van de dosis van NSAIDs géén significante verbetering geeft van de analgetische effectiviteit. Dit is het gevolg van een plafond- effect van de analgetische effectiviteit van NSAIDs. Op basis van bovenstaande gegevens zou aanpassing van de WHO-analgetische ladder een meer rationeel pijnbehandelingsprotocol opleveren. Voor die landen waar de tweede stap van de WHO-trap in feite nooit voor bedoeld is geweest, zou de tweede stap van de WHO- ladder overgeslagen kunnen worden en direct, wanneer NSAID's onvoldoende pijnbeheersing of te veel bijwerkingen geven, overgegaan kunnen worden op het voorschrijven van sterke opioïden.

Codeïne is een prodrug van morfine (Scrivinisan et al, 1996). De mate van metabolisering in morfine bepaalt de sterkte van de werking ervan. Overigens wordt slechts 10% tot morfine gemetaboliseerd en $\approx 10\%$ van de mensen mist het benodigde enzym daarvoor.

Tramadol (Tramal®) is een m-agonist met een additionele serotonerge en noradrenerge werking. Het is een redelijk effectief analgeticum bij matige pijn, maar vanwege vaak optredende misselijkheid moeilijk doseerbaar. Een langzame titratie met de druppelvorm of retard formulering lijkt het optreden van misselijkheid te verminderen. Overigens blijkt tramadol ook effectief bij neuropathische pijn.

FASE 3

In fase drie past men de verschillende sterk-werkende opioïden toe. Opioïden zoals morfine worden volgens de richtlijnen van de WHO-analgetica-ladder pas voorgeschreven bij ernstige pijn en/of bij onvoldoende pijnverlichting door de NSAID's of combinaties van NSAID's en codeïne of tramadol. De volgorde in deze richtlijnen en afgeleide protocollen worden dus geheel bepaald door de analgetische potentie van de middelen, terwijl eventuele bijwerkingen voor de keuze buiten beschouwing gelaten worden. Daarnaast dient vermeld te worden dat de tweede stap van de WHO-analgetica-ladder van oorsprong met name opgenomen is ten behoeve van landen waar morfines/opioïden niet toegestaan zijn. In landen met een toelatingsbeleid voor morfine, zoals Nederland, heeft de tweede stap van de WHO-analgetica-ladder echter ook een prominente plaats gekregen.

Hoewel de WHO-analgetica-ladder grote waarde heeft gehad als conceptueel behandelingsmodel, moet ervoor gewaakt worden dat het niet een dogma gaat worden met onvoldoende onderbouwing van de keuzemomenten (Eisenberg et al, 1994).

De rechtvaardiging voor het eerder voorschrijven van morfines wordt gevonden in het feit dat ademdepressie ten gevolge van morfinedoeding het gevolg zijn van overdosering en niet wordt gezien als er een juiste indicatie (pijn) voor bestaat en morfine, in relatie tot de ernst van de pijn, in een juiste dosering wordt toegediend. De in verhouding ernstige bijwerkingen van hoge doseringen NSAIDs is ook een argument om eerder opioïden voor te schrijven (Jadad & Browman, 1995, Fries et al, 1991, Rodriguez & Jick, 1994).

TABEL 2 DE BELANGRIJKSTE VERSCHILLENDE OPIOÏDEN

CODEINE
TRAMADOL
IMMEDIATE RELEASE MORFINE
- MORFINE DRANK 1 MG/ML
- TABLET 10 MG
SLOW RELEASE MORFINE
FENTANYL TRANSDERMAAL
METHADON

De interindividuele gevoeligheid voor opioïden vertoont grote verschillen. Dit heeft waarschijnlijk te maken met verschillen in opname en biotransformatie. Morfine wordt omgezet in morfine-3-glucuronide en morfine-6-glucuronide. Morfine-6-glucuronide heeft een sterkere analgetische werking dan morfine, terwijl morfine-3-glucuronide vermoedelijk deels een antagonistisch effect heeft. In dat geval bepaalt de verhouding van de metabolieten mede de analgetische werking van de voorgeschreven morfine (Faura, 1996). Daarom kan de optimale dosis per individu sterk verschillen.

Optimale pijnbeheersing kan bereikt worden door een gelijkmatige analgesie met morfine. Dit is mogelijk wanneer een zo gelijkmatig mogelijke plasma-morfine-concentratie wordt nagestreefd.

Bij herhaalde toediening van kortwerkende morfines treden echter grote schommelingen in plasmaconcentraties op. Dit wordt wel de 'fly and crash' behandeling genoemd.

Om gelijkmatige plasma-morfinespiegels te bereiken heeft continue toediening de voorkeur (Janknegt et al, 1995). Hiertoe wordt gebruik gemaakt van continue infusie of van orale morfinepreparaten met een gereguleerde afgifte (Kapanol®, MS Contin®, Noceptin®).

Om onderdosering te voorkomen is het wenselijk om de patiënt in te titreren met een 'immediate release' morfine, zoals een morfinedrank (1mg/ml) of tablet (Sevredol®). Daarmee wordt gestart met 10 ml en afhankelijk van de pijn mag de dosis na 4 uur verdubbeld worden. Meestal wordt zo binnen 24 uur een acceptabele pijnstilling bereikt, waarna wordt overgegaan op een 'slow release' formulering. De drank wordt als 'rescue' medicatie gecontinueerd en het gebruik ervan is een maat voor de verhoging van de 'slow release' morfine.

Om een gelijkmatige bloedspiegel na te streven wordt ook gebruik gemaakt van transdermale toediening van opioïden. De μ -agonist fentanyl (Durogesic®) is in pleisters toe te passen bij ernstige nociceptieve pijn. Overigens is ook aangetoond dat fentanyl effectief is bij neuropathische pijn. De transdermale opname is overigens wel afhankelijk van huiddikte en huidtemperatuur (cave proceskoorts), zodat voorzichtigheid geboden is in de instelperiode van fentanylpleisters (Gupta et al, 1992). De doseerbaarheid wordt ook bemoeilijkt, doordat het effect van een dosisverandering pas 24 uur later optreedt. De werkingsduur van de pleister is 72 uur, maar in sommige gevallen 48 uur. De pleisters worden na 2-3 dagen vervangen door een nieuwe.

Evenals bij de NSAIDs is er een individuele gevoeligheid voor de verschillende opioïden. Opioïd-rotatie (zie kader) is dus een zinvolle poging, als onvoldoende analgesie is bereikt. Dat geldt van morfine naar fentanyl, maar ook van fentanyl naar morfine.

BIJ OPIOÏD-ROTATIE WORDT HET OPIOÏD VERVANGEN DOOR EEN ANDERE, OMDAT DE ENE PATIËNT ER BETER OP REAGEERT DAN DE ANDER

Pethidine is vanwege de korte halfwaardetijd ongeschikt als onderhoudsmedicatie. Het veroorzaakt in die gevallen altijd psychische afhankelijkheid.

Voordat de morfine met vertraagde afgifte beschikbaar kwam in de eindjaren tachtig werd methadon (Symoron®) veelvuldig voorgeschreven. Deze m-agonist is een krachtige opioïd. De halfwaardetijd is echter onvoorspelbaar en kan oplopen tot 34 uur. In dat geval kan overdosering optreden met ademhalingsdepressie tot gevolg. Daarom werden patiënten in de zeventiger jaren klinisch op methadon ingesteld. Methadon blijkt overigens ook een NMDA-antagonerend effect

(N-methyl-d-aspartaat) te hebben en daarom wordt de toepasbaarheid bij neuropathische pijn onderzocht.

Sensitatie is het pathofysiologische fenomeen, dat pijngeleidende zenuwvezels overgevoelig worden, waardoor niet-pijnlijke prikkels als pijn ervaren worden

CO-ANALGETICA

Naast pijn als gevolg van nociceptie, bestaat er neuropathische pijn. Sensitatie (zie kader) is de pathofysiologische oorzaak van neuropathische pijn. De verschillende middelen staan in tabel 3 vermeld.

TABEL 3 VERSCHILLENDE MEDICAMENTEUZE MOGELIJKHEDEN BIJ SENSITATIE

GROEP	STOF
ANTIDEPRESSIVA	AMITRIPTYLINE
	IMIPRAMINE
	DESIPRAMINE
NEUROLEPTICA	HALOPERIDOL
ANTI-EPILEPTICA	CARBAMAZEPINE
	PHENYTOINE
	CLONAZEPAM
	VALPROAAT
	LAMOTRIGINE
	GABAPENTINE
GABA-AGONIST	BACLOFEN
LOCAAL ANESTHETICA	LIDOCAINE
	FLECAINIDINE
ADRENERGICA	CLONIDINE
	PHENOXYBENZAMIDE
NMDA-ANTAGONIST	KETAMINE*
	AMANTADINE*

* DE TOEPASSING VAN VERSCHILLENDE VAN DEZE MIDDELEN IS NOG EXPERIMENTEEL. ALLEEN IN OVERLEG MET PIJNSPECIALIST GEBRUIKEN

Vooraf de tricyclische antidepressiva worden veel bij neuropathische pijn voorgeschreven. Ze moeten langzaam worden ingeslopen, vanwege de (anticholinerge) bijwerkingen. Helaas blijken de moderne antidepressiva zonder anticholinerge bijwerkingen, zoals SSRI's, niet effectief bij chronische pijn (Max, 1994). Van de slaperigheid die door tricyclische antidepressiva kan optreden, wordt gebruik bij slaapproornissen als alternatief van de benzodiazepines.

Neuroleptica worden meestal gecombineerd met antidepressiva. Een combinatie kan wel meer bijwerkingen veroorzaken, zoals slaperigheid. Er is overigens nauwelijks gecontroleerd onderzoek, dat de ratio ervan aantoonde. Toch is er 'clinical evidence' dat juist het combineren in lage dosis effectiever is dan een dosisverhoging van éénzelfde middel. Haloperidol (Haldol®) wordt het meest gebruikt in een dosis van 1-2 mg daags. Neuroleptica worden ook gegeven bij angsttoestanden.

Ook de werking van de anti-epileptica bij neuropathische pijn is nauwelijks aangetoond. Toch worden ze veel gebruikt op basis van 'trial and error' bij gebrek aan beter. Dat geldt ook voor de GABA-agonisten, locale anesthetica en adrenergica.

Veel wordt verwacht van de NMDA-antagonisten. Ketamine blijkt een krachtige analgesie te veroorzaken. Door derivatisering van het molecuul tracht men de analgetische en sedatieve werking te splitsen. Ook amantadine blijkt effectief bij neuropathische pijn (Pud et al, 1998).

CONCLUSIE

Een overzicht is gegeven van de medicamenteuze pijnbestrijding bij de patiënt met kanker. Vanuit farmacologische optiek wordt bij pijn een onderscheid gemaakt tussen nociceptief en neuropathisch.

Nociceptieve pijn wordt behandeld met analgetica uit de WHO- analgeticatrap. De prostaglandinesynthetaseremmers in de eerste trap zijn effectieve analgetica, maar de NSAID-gastropathie is berucht. Maagprotectie is aangewezen bij risicogroepen. Bij de tweede trap worden steeds meer vraagtekens gezet en lijkt vervangen te worden door lage doses opioïden uit de derde trap. In de derde trap staan de sterkwerkende opioïden. Dankzij de 'slow release' morfines is de balans tussen voor- en nadelen van opioïden aanzienlijk verbeterd. Het probleem van de korte halfwaardetijd is daarmee opgelost. De angst voor gewenning en verslaving bij patiënten met pijn bij kanker wordt zo langzamerhand door de meesten een mythe genoemd. Het is zelfs de vraag of een hoge dosis van een NSAID niet riskanter is dan een lage dosis morfine. Wegens de biologische variabelen is het instellen op morfine niet eenvoudig en vergt behoorlijk veel ervaring. Sensitisatie is het pathofysiologische substraat van neuropathische pijn. Helaas is de farmacologische behandeling van neuropathische pijn een weg van 'trial and error'. Combinaties in lage dosis lijkt de beste kans op verbetering. Veel wordt verwacht van de NMDA-antagonisten, die in ontwikkeling zijn.

REFERENTIES

- Abadie C, Besson J-M. *Chronic treatments with aspirin and acetaminophen reduce both the development of polyarthritits and Fos-like immunoreactivity in rat lumbar spinal cord.* Pain 57: 45-54 (1994)
- Bakowsky VS, Hanly JG. *Complications of nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy and use of gastric protection: experience at a tertiary care health center.* J Rheumatol 26: 1557-63 (1999)
- Bocanegra TS, Weaver AL, Tindall EA, Sikes DH, Ball JA, Wallemark CB, Geis GS, Fort JG. *Diclofenac/misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip: a placebo controlled trial.* J Rheumatol 25:1602-11 (1998)

- Bos JM, van Loenen AC. NSAID's zonder bijwerkingen: een nieuwe ontwikkeling? *Pharm Weekbl* 130: 99-101 (1995)
- Bosca F, Miranda MA, Vargas F. Photochemistry of tiaprofenic acid, a nonsteroidal anti-inflammatory drug with phototoxic side effects. *J Pharm Sci* 81: 181-2 (1992)
- Brouwers JR. Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen: zijn koren en kaf te scheiden? *Ziekenhuisfarm* 10: 69-70 (1994)
- Bijlsma JW, Van Berge Henegouwen GP, De Boer SY, Dijkmans BA, Festen HP, Janssen M. Preventie van gastroduodenale afwijkingen bij gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen. *Ned Tijdschr Geneesk* 135: 45-8 (1991)
- Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 12: 2756-65 (1994)
- Faura CC. Lack of morphine-6-glucuronide antinociception after morphine treatment. Is morphine-3-glucuronide involved?. *Pain* 65: 25-30 (1996)
- Fries JF, Miller SR, Spitz PW, Williams CA, Hubert HB, Bloch DA. Identification of patients at risk for gastropathy associated with NSAID use. *J Rheumatol* 17:12-9 (1990)
- Gupta SK, Soitham M, Gale R, Hwang SS. System functionality and physicochemical model of fentanyl transdermal system. *J Pain Sympt Manag* 7: S17-26 (1992)
- Hawkey CJ. Healing and prevention of NSAID-induced peptic ulcers. *Scand J Gastroenterol* 201P: 42-4 (1994)
- Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 353: 307-14 (1999)
- Hayllar J, Macpherson A, Bjarnason I. Gastroprotection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's): rational and clinical implications. *Drug Saf* 7: 86-105 (1992)
- Honore P, Buritova J, Besson J-M. Aspirin and acetaminophen reduces both Fos expression in rat lumbar spinal cord and inflammatory signs produced by carrageenin inflammation. *Pain* 63: 365-75 (1995)
- Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management: stepping up the quality of its evaluation. *J Am Med Assoc* 274: 1870-3 (1995)
- Janknegt R, Brouwers JR, Van Riel PL. Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen bij reumatoïde arthritis of artrose: een preparaatkeuze met de SOJA-methode. *Ziekenhuisfarm* 11: 94-107 (1995)
- Langman MS, Weil J, Wainwright P, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 343: 1075-8 (1994)
- Lökken P, Skoglund LA, Skjelbred P. Anti-inflammatory efficacy of treatments with aspirin and acetaminophen. *Pain* 60: 231-2 (1995)
- Max MB. Antidepressants as analgesics. in: *Progress in Pain Research and Management, Vol 1* (Ed: Fields HL, Liebeskind JC) 1994, IASP Press
- Neil A, Terenius L. Receptor mechanisms for nociception. *Int Anesth Clin* 24: 3 (1986)
- Pasternak G. Multiple morphine and enkephaline receptors and the relief of pain. *JAMA* 259: 1362-1367 (1998)
- Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 331: 1675-9 (1994)
- Pud D, Eisenberg E, Spitzer A, Adler R, Freid G, Yarnitsky D. The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Pain* 75: 349-354 (1998)
- Rahman A, Segasothy M, Samad SA, Zulfiqar A, Rani M. Analgesic use and chronic renal disease in patients with headache. *Headache* 33: 442-5 (1993)
- Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 343: 769-72 (1994)
- Scrivinasan V, Wielbo D, Simpkins J. Analgetic and immunomodulatory effects of codeine and codeine-6-glucuronide. *Pharm Res* 13: 111-115 (1996)
- Stein C. *Opioids in pain control*. Cambridge University Press 1999
- Thompson DF, Pierce DR. Local analgesia with opioid drugs. *Ann Pharmacother* 29: 189-90 (1995)

Vrenken SL, Van der Kuy A, Hekster YA, Brouwers JR. Maag-darmverschijnselen door niet-steroïde anti-inflammatoire middelen. *Ziekenhuisfarm* 10: 81-8 (1994)

Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New Engl J Med* 340: 1888-1899 (1999)

World Health Organisation. *Cancer pain relief*. Geneva: WHO, 1986

