

Toedienings- en omrekeningschema's opiaten

Inleiding

Indien de Visual Analogue Scale (VAS) groter is dan 5 of als de patiënt ondraaglijke pijn aangeeft, wordt de dosering van analgetica verhoogd of wordt een ander middel gekozen. Natuurlijk moet de patiënt met toenevende hevige pijn worden onderzocht en moeten eventuele andere therapeutische mogelijkheden worden overwogen. Krijgt de patiënt ongewenste bijwerkingen, dan wordt de dosering van het betreffende analgeticum verlaagd of wordt de toediening van het betreffende analgeticum gestaakt. De dosering van andere middelen vindt plaats conform de equivalententabel.

Het schema (tabel 1) bestaat uit blokken, waarbij het eerste blok uitsluitend paracetamol en NSAID's weergeeft. Paracetamol kan tegelijkertijd met een NSAID worden voorgeschreven. De keuze uit de vele NSAID's is beperkt tot naproxen, diclofenac, ibuprofen en rofecoxib. Vervolgens wordt eventueel tramadol toegevoegd. Naar keuze kan deze stap worden overgeslagen.

Bij toediening van opioïden kan gekozen worden tussen morfine (MS Contin), fentanyl, methadon of oxycodon. MS Contin kan, indien daar aanleiding toe is, driemaal daags worden voorgeschreven. In alle gevallen start men met morfine. Bij patiënten die geen NSAID's of paracetamol gebruiken, moet de dosering opioïden lager zijn. Bij patiënten bij wie het gebruik van morfine tot bijwerkingen of problemen bij het innemen leidt, kan worden overgestapt op de transdermale fentanylpleisters. Omrekeningsfactoren hiervoor zijn te vinden in figuur 1 tot en met 4. Bij problemen met hoge doseringen kan een opioïdrotatie worden overwogen naar fentanyl, methadon of oxycodon. Bij neuropathische pijn kan methadon worden overwogen of toevoeging van amitriptyline of gabapentine.

Het voorschrijven van opioïden zonder dat eerst paracetamol of NSAID's zijn gebruikt, moet echter worden ontraden. Als de patiënt al paracetamol en/of NSAID's gebruikt in maximale doseringen, geeft men MS Contin tweemaal daags 30 mg.

Toelichting

Onderstaande tabel en figuren zijn gebaseerd op literatuurgegevens en zijn bedoeld als hulpmiddel voor de dagelijkse praktijk.

Bij patiënten die nog geen opioïden (dus ook geen tramadol) hebben gekregen, wordt begonnen met viermaal daags 5 mg morfine (Sevredol) als morfinedrank. Bij onvoldoende resultaat gaat men na één à twee dagen door met viermaal daags 10 mg. Deze dosering is globaal gelijk aan tweemaal daags 30 mg morfine retard (MS Contin). Dit laatste is gebaseerd op het feit dat de biologische beschikbaarheid van morfine bij lage doseringen circa 30% bedraagt en dat bij preparaten met vertraagde afgifte de biologische beschikbaarheid iets lager is. Bij doseringen hoger dan 60 mg wordt dit verschil kleiner. De analgetische activiteit van morfine berust ook op de vorming van morfine-6-glucuronide. Bij een slechte nierfunctie kan dit conjugaat cumuleren, waardoor er soms meer bijwerkingen ontstaan.

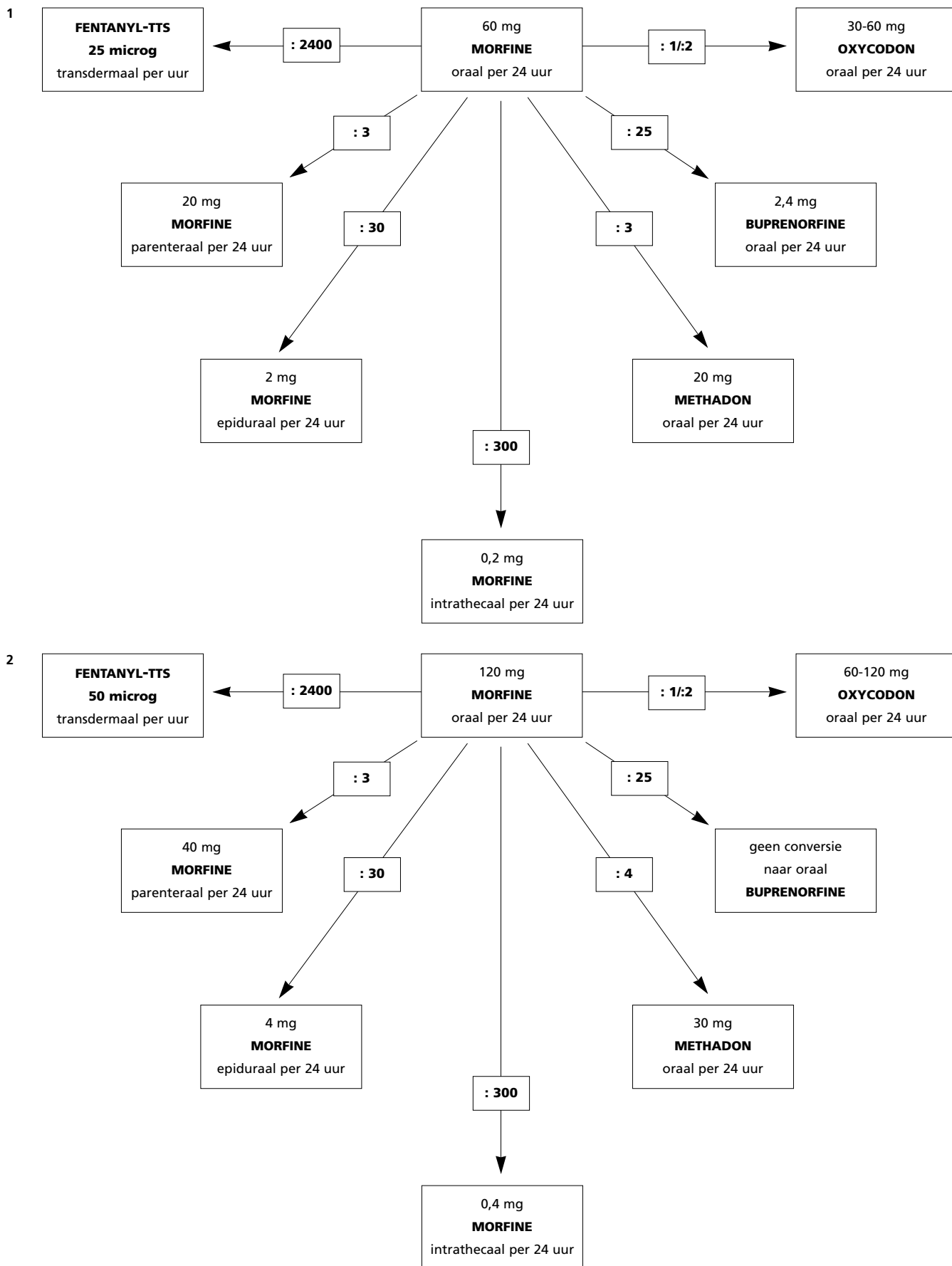
A.C. van Loenen,
W.W.A. Zuurmond,
M.S.A. Boddaert,
J.R.G. Gootjes MSc,
C. van Tol-Verhagen en
R.S.G.M. Perez

Drs. A.C. van Loenen is hoofd Apotheek van het VU medisch centrum Amsterdam. Prof.dr. W.W.A. Zuurmond is als anesthesioloog verbonden aan het VU medisch centrum Amsterdam en medisch directeur van het Hospice Kuria Amsterdam. Drs. M.S.A. Boddaert is arts palliatieve zorg op de afdeling Oncologie van het VU medisch centrum Amsterdam. J.R.G. Gootjes is zorgmanager bij het Hospice Kuria Amsterdam. C. van Tol-Verhagen is directeur van het Hospice Kuria Amsterdam. Dr. R.S.G.M. Perez is werkzaam op de afdeling Anesthesiologie van het VU medisch centrum Amsterdam.

Correspondentieadres:
VU medisch centrum,
apothek, postbus 7057,
1007 MB Amsterdam

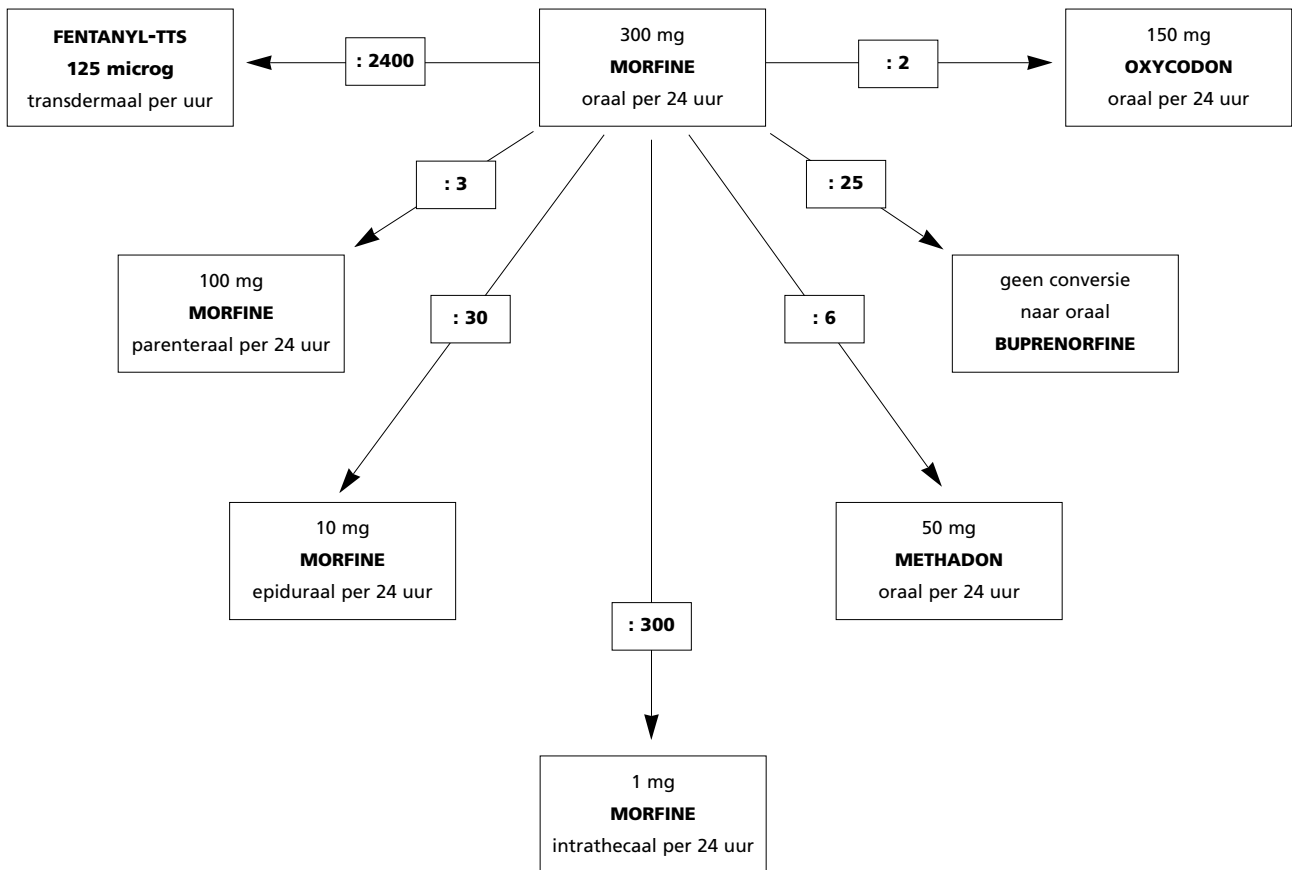
Tabel 1. Blokschema stappen.

<i>middel</i>	<i>eerste stap</i>	<i>tweede stap</i>	<i>derde stap</i>	<i>vierde stap</i>
paracetamol	4 dd 500 mg	6 dd 500 mg	8 dd 500 mg (max.)	
naproxen	2 dd 250 mg	2 dd 500 mg	3 dd 500 mg(max.)	
diclofenac	2 dd 50 mg	3 dd 50 mg	4 dd 50 mg (2 dd 100 mg)	
ibuprofen	3 dd 400 mg	4 dd 400 mg	6 dd 400 mg (3 dd 800 mg)	
rofecoxib	1 dd 12,5 mg	1 dd 25 mg	1 dd 50 mg (max.)	
tramadol	2-3 dd 25-50 mg	4 dd 50 mg	3 dd 100 mg	4 dd 100 mg (max.)

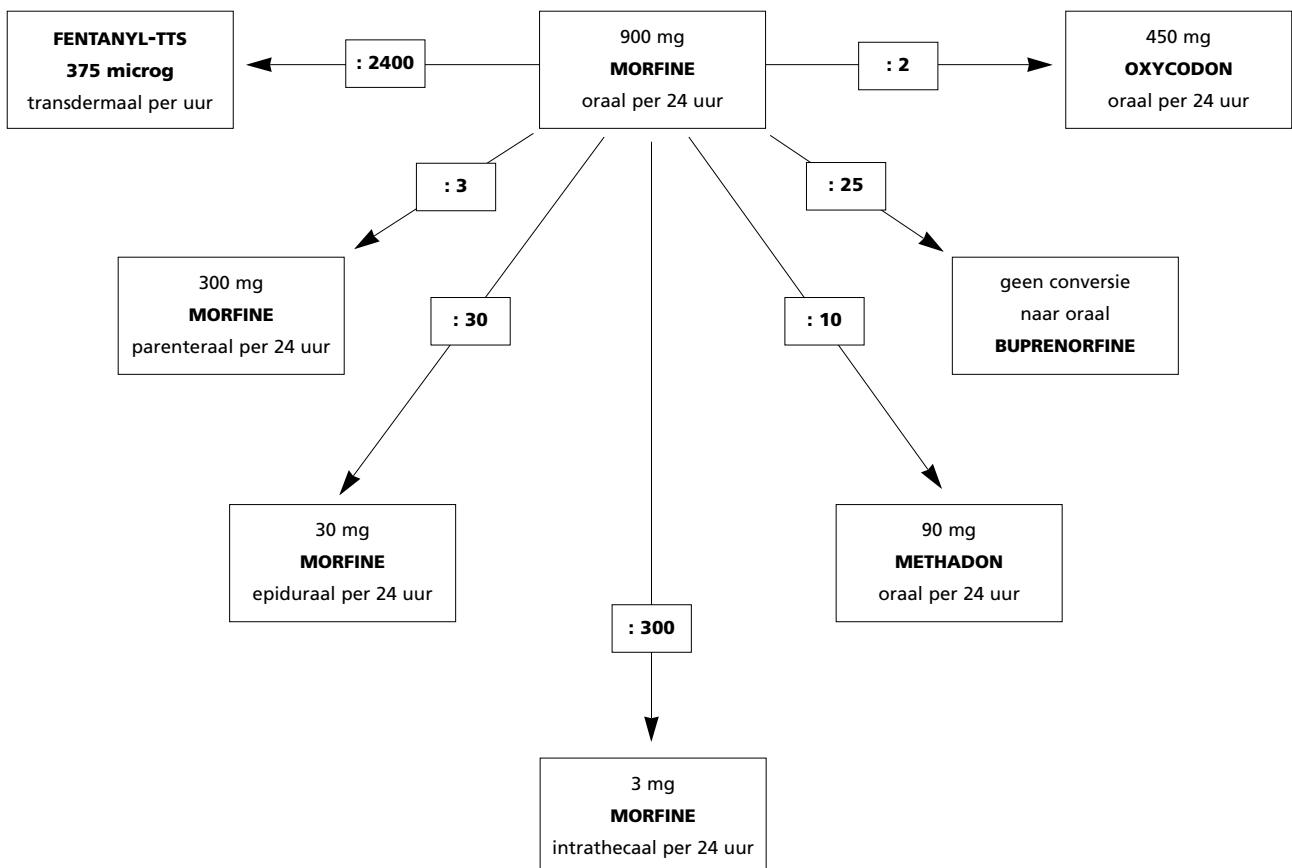


Figuur 1 tot en met 4. Omrekeningsschema's.

3



4



In figuur 1 tot en met 4 zijn de doseringen weergegeven die globaal dezelfde analgetische effecten hebben als de genoemde dosering morfine. Hiervoor zijn de voor de praktijk meest bekende equivalenties gebruikt. Voor morfine is uitgegaan van een biologische beschikbaarheid van 33%. Bij oxycodon is de equivalentie wat minder duidelijk. Gekozen is voor een verhouding van 1:1/1:2; bij lage doseringen en bij hogere doseringen voor een verhouding van 1:2. Bij fentanyl wordt er in tegenstelling tot de IB-tekst van uitgegaan dat een verhouding van 60 mg morfine equivalent is met pleisters van 25 microg/uur fentanyl.

Voor methadon bleek dit moeilijker te zijn. In de literatuur zijn waarden genoemd van 1:1 tot 1:10. Daarom is gekozen voor een variërende factor waarbij de ratio van methadon hoger is naarmate de dosering van morfine ook hoger is. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de moeilijke stuurbaarheid bij gebruik van methadon. Methadon heeft een langere eliminatiehalveringstijd dan morfine. De opname in het centrale zenuwstelsel (CZS) is langzamer dan bij morfine, maar bij langdurig gebruik cumuleert methadon in het CZS. Een en ander impliceert dat na een aantal dagen moet worden overwogen de dosering niet te verhogen, maar zelfs te verlagen.

Bij bijwerkingen van morfine kan een andere toedieningsvorm of een ander opioïd worden gekozen. Hierbij kan men de genoemde omrekeningsfactor gebruiken.

Bij dagdoseringen boven 600-900 mg morfine oraal is het zinvol om bij een snelle stijging van de dagelijkse dosering een opioïdrotatie te overwegen. De opioïden die door ons worden geadviseerd, zijn fentanyl transdermaal, methadon of eventueel oxycodon. In dat geval wordt geadviseerd de dosering te halveren en bij doseringen boven 1000 mg morfine een derde van de dosering te nemen.

Het afbouwen van de morfinedosering kan geschieden met het volgende schema: eerste dag 50%, tweede dag 25%, derde/vierde dag 15-20% en vijfde/zesde dag 10-15%, en vervolgens per twee dagen 30 mg morfine of het equivalent daarvan.

Literatuur

De literatuur is op aanvraag bij de hoofdredactie verkrijgbaar.

Ultralage dosering naloxon – Een nieuwe behandelingsmethode voor delirium?

N. Stork, M. Krajnik
en Z. Zylicz

Inleiding

Opioiden vormen vaak de hoeksteen van de pijnbestrijding in de palliatieve zorg. Helaas hebben morfine en andere opioiden naast de gewenste werking (analgesie) ook verschillende bijwerkingen. Een van de bekendste bijwerkingen is obstipatie, een bijwerking die – mits voortijdig herkend – met laxantia vaak goed beheersbaar is. Tot de andere bijwerkingen horen sedatie, misselijkheid en braken. Ook die bijwerkingen zijn vaak goed medicamenteus te bestrijden of verdwijnen spontaan wanneer de behandeling wordt gecontinueerd. Een veel minder bekende, maar niet zeldzame bijwerking van morfine is de verandering van cognitieve functies.²⁻⁶ Een milde stoornis van de cognitieve functies (concentratieproblemen, vergeetachtigheid, nachtelijke onrust, angst) kan gemakkelijk veranderen in een delirium. De patiënten raken in de war, worden onrustig, hallucineren of hebben nare dromen.⁷ In de terminale fase lijden 50 tot 80% van de patiënten aan delirium. Een kwart daarvan wordt veroorzaakt door opioiden.^{8,9}

De milde cognitieve stoornissen vallen dikwijls niet op en worden pas duidelijk na een lange periode van behandeling. Deze bijwerking wordt vaak beschouwd als de prijs die betaald moet worden voor goede pijncontrole. Toch ervaren de patiënten deze toestand als lijden. Aan de hand van een casus beschrijven we een potentieel nieuwe behandeling van deze verandering in cognitieve functies en mogelijk van andere bijwerkingen van opioiden.

Casus

Een 73-jarige patiënte werd in juni 2003 opgenomen in het hospice wegens lang bestaande, naar het skelet gemetastaseerd mammacarcinoom. Twaalf jaar eerder waren aanvankelijk curatieve chirurgische en radiotherapeutische behandelingen uitgevoerd. Tien jaar lang was de tumor in remissie. In mei 2003 kreeg zij veel pijn in onderrug en bekken. Op de botscan en röntgenfoto's bleek sprake van multipole pathologische fracturen en uitgebreide skeletmetastasering. In verband met de hevige pijn en de infauste prognose werd de patiënte na de bestraling opgenomen in het hospice. Bij opname gebruikte ze reeds paracetamol 1000 mg, 4 dd 1, diclofenac 50 mg, 3 dd 1, morfine met gereguleerde afgifte 20 mg, 2 dd 1, en zo nodig snel werkende morfinesulfaat-tabletten à 10 mg. Ondanks deze medicatie had ze voortdurend veel pijn, niet alleen bij bewegingen, maar ook in rust. Na de bestraling ontwikkelde zij een prikkelbare blaas en moest frequent urineren, wat erg lastig en pijnlijk was. De morfine werd gewijzigd in oxycodon met geregu-

leerde afgifte 30 mg, 2 dd 1, naast de paracetamol en diclofenac. Na enkele dagen was de pijnstilling adequaat. De patiënte begon echter te klagen over onrust, een verminderd concentratievermogen, irritatie en af en toe verwardheid. Deze verwardheid trad vooral 's nachts op en was de oorzaak van enorme angst. De patiënte ervoer haar kwaliteit van leven zelf als 'slecht'. Zowel haloperidol, tot 5 mg per dag, als olanzapine 10 mg, 2 dd 1, konden de situatie niet veranderen. Er werd gestart met continue subcutane toediening van de opioïdantagonist naloxon, in een dosering van 0,4 mg per 24 uur. Een dag nadat zij het infuus had gekregen, vertelde de patiënte dat de verwardheid en onrust geheel verdwenen waren, maar dat de pijn aanzienlijk was toegenomen. De dosis naloxon werd verlaagd tot 0,2 mg per 24 uur. Bij deze nieuwe dosering bleef de patiënte helder en was de pijn goed onder controle. Na enkele dagen kon de dosering oxycodon worden afgebouwd tot 2 dd 20 mg. De eerste dagen kwamen veel emoties naar boven die de afgelopen weken onderdrukt leken te zijn. Vier weken later vertelde de patiënte dat er een grote donkere wolk boven haar hoofd was opgeklaard en dat niemand kon begrijpen hoezeer zij had geleden onder deze toestand.

Discussie

De patiënte werd vanwege hevige pijn behandeld met opioiden, waardoor als een van de bijwerkingen veranderingen in haar cognitieve reacties optraden. De vervanging van morfine door oxycodon veranderde niet veel aan deze situatie. Op basis van de literatuur werd verwacht dat oxycodon minder effect zou hebben op de cognitieve functies.¹⁰ In een gerandomiseerd onderzoek met achttien gezonde vrijwilligers werd geen verschil vastgesteld in de mate van stoornissen van cognitieve functies.¹¹ Ook bij onze patiënte leken morfine en oxycodon vergelijkbare effecten op de cognitieve functies te hebben. De traditionele behandeling met antipsychotica was niet succesvol. Daarentegen konden de veranderingen in het geheel worden weggenomen door infusie met een ultralage dosering van de opioïdantagonist naloxon.

N. Stork is huisarts in opleiding in het UMC St Radboud te Nijmegen. M. Krajnik en Z. Zylicz zijn verbonden aan de afdeling Palliatieve Zorg, Ludwik Rydygier Universiteit van Medische Wetenschappen te Bydgoszcz, Polen. Z. Zylicz is daarnaast als consulent verbonden aan het Integraal Kanker Centrum Oost te Nijmegen.

Correspondentieadres:
e-mail: z.zylicz@chello.nl

Opioiden reageren met de specifieke opioïdreceptoren van het type κ , μ en δ . De μ -receptoren zijn voor de analgesie de belangrijkste. Alle typen opioïdreceptoren, met onderlinge sequentiever schillen van slechts een klein aantal aminozuren, kunnen gemodificeerd worden door het eiwit ganglioside GM1. Dit eiwit kan de werking van de receptor veranderen. Onder normale omstandigheden, zonder toedoen van de ganglioside GM1, bevindt de receptor zich in de inhibitoire stand, die verantwoordelijk is voor analgesie, sedatie en waarschijnlijk ook voor jeuk.^{12,13} Voor de jeuk geldt dat de agonisten van de μ -opioïdreceptoren pruritogeen lijken te werken, terwijl de agonisten voor de κ -opioïdreceptoren een omgekeerd, anti-pruritogeen effect hebben.¹⁴ De excitatoire stand veroorzaakt hyperalgesie, misselijkheid, braken, jeuk en verandering in de cognitieve reacties.

Receptoren in de excitatoire stand kunnen geremd worden door picomolaire concentraties van naloxon, terwijl remming van de opioïdreceptoren in de inhibitoire stand nanomolaire concentraties van hetzelfde medicament vereisen.¹³ Op theoretische gronden zou het dan ook mogelijk moeten zijn met de ultralage dosis naloxon de opioïdreceptoren in de excitatoire stand selectief te remmen. De verwachte effecten zijn afname van door opioïden geïnduceerde hyperalgesie, afname van cognitieve stoornissen, afname van misselijkheid en braken en tegelijkertijd toename van analgesie en mogelijk sedatie.¹⁵ Voor de afname van jeuk zijn doorgaans hoge doseringen antagonist nodig, die ongetwijfeld beide receptorstanden zullen remmen.^{16,17} In klinische en preklinische onderzoeken is aangetoond dat een ultralage dosering van naloxon in combinatie met opioïden de effectiviteit en specificiteit van morfine en gerelateerde opioïden significant kunnen verhogen. Uit een klinisch onderzoek bleek dat de cumulatieve dosering morfine die werd gebruikt bij zestig patiënten die een hysterectomie hadden ondergaan, significant kon worden verminderd (van 60 naar 40 mg) bij een infusie met een ultralage dosering naloxon ($0,25 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$). Hogere doseringen naloxon ($1 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$) hadden een pijnbevorderend effect.¹⁸ Naast het opioïdsparende effect bleek uit dit onderzoek dat verschillende bijwerkingen van morfine, zoals misselijkheid, braken en jeuk, sterk konden worden gereduceerd.

In een recente publicatie werd een vermindering van de aan opioïdgebruik gerelateerde bijwerkingen gerapporteerd.¹⁵

Concluderend kan men stellen dat naloxon in ultralage doseringen in staat is sommige aan opioïdgebruik gerelateerde bijwerkingen tegen te gaan, en tegelijkertijd een groter analgetisch effect heeft. Verbetering van de cognitieve functies kan voor veel patiënten met chronisch pijn een zegen zijn. Het is echter ook mogelijk dat doordat de patiënten helderder zijn, er veel meer emoties zullen worden toegelaten en dat de beleefde lijdensdruk op den duur erger zal worden.

Literatuur

- Schoorl J, Zylicz Z. Laxantiabeleid bij terminale patiënten ondoelmatig. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:823-6.
- Stoutz ND de, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:378-84.
- Davis PE, Liddiard H, McMillan TM. Neuropsychological deficits and opiate abuse. *Drug Alcohol Depend* 2002;67:105-8.
- Darke S, Sims J, McDonald S, Wickes W. Cognitive impairment among methadone maintenance patients. *Addiction* 2000;95:687-95.
- Bowen JD, Larson EB. Drug-induced cognitive impairment. Defining the problem and finding solutions. *Drugs Aging* 1993;3:349-57.
- Bruera E, Macmillan K, Hanson J, MacDonald RN. The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. *Pain* 1989;39:13-6.
- Ligt W van der, Koelwijn M, Zylicz Z. Delirium door pijnbestrijding in de terminale fase kan worden vermeden. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:185-8.
- Morita T, Tei Y, Inoue S. Agitated terminal delirium and association with partial opioid substitution and hydration. *J Palliat Med* 2003;6:557-63.
- Gray SL, Lai KV, Larson EB. Drug-induced cognition disorders in the elderly: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;21:101-22.
- Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, Hayball P, Parker D. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:182-9.
- Zacny JP, Gutierrez S. Characterizing the subjective, psychomotor, and physiological effects of oral oxycodone in non-drug-abusing volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;170:242-54.
- Crain SM, Shen KF. GM1 ganglioside-induced modulation of opioid receptor-mediated functions. *Ann N Y Acad Sci* 1998;845:106-25.
- Crain SM, Shen KF. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. *Pain* 2000;84:121-31.
- Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet* 2003;361:690-4.
- Mercadante S, Villari P, Ferrera P. Naloxone in treating central adverse effects during opioid titration for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:691-3.
- Kjellberg F, Tramer MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:346-57.
- Jones EA. Trials of opiate antagonists for the pruritus of cholestasis: primary efficacy endpoints and opioid withdrawal-like reactions. *J Hepatol* 2002;37:863-5.
- Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS, Fortney J, Jhaveri R, Perno R. Opioid-sparing effects of a low-dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. *Anesthesiology* 1997;87:1075-81.