



Pijn bij kanker

Michel Wagemans, anesthesioloog – pijnspecialist



18 december 2019

Houten

Disclosure Michel Wagemans

(Potentiële) belangenverstrengeling	
▪ Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	
▪ Sponsoring of onderzoeksgeld ▪ Adviesraad	▪ Grünenthal ▪ Kyowa Kirin
▪ Honorarium of andere (financiële) vergoeding	

Pijn in patiënten met kanker

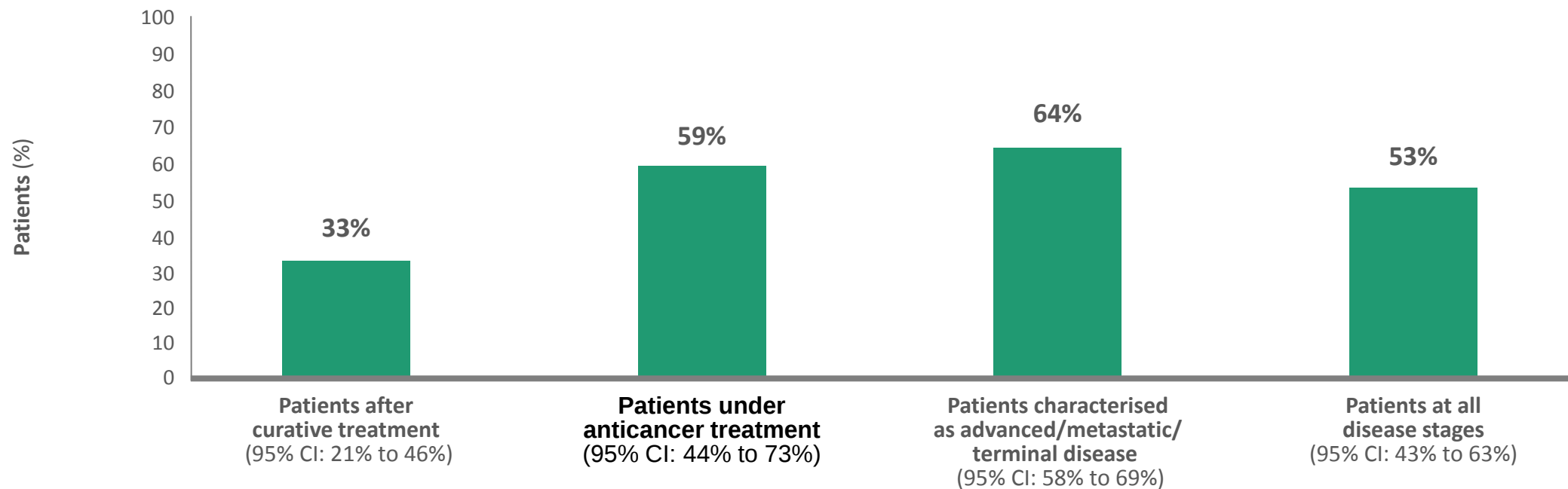
- Bijna 120 duizend patiënten worden jaarlijks gediagnosticeerd met kanker en de incidentie neemt toe.¹
- Pijn is een van de belangrijkste en meest gevreesde symptomen van kanker die een grote invloed heeft op de dagelijkse activiteiten, het comfort en de "kwaliteit van leven" van de patiënt.²
- De prevalentie van kankerpijn hangt af van het type kanker, de lokalisatie en neemt toe met de progressie ervan.³
- Kankerpijn moet doelmatig worden behandeld na een zorgvuldige beoordeling van de soorten en oorzaken van pijn.

1) IKNL https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/incidentie_kanker_totaal/img5c597a7436f2d

2) Cipta AM, et al. J Community Support Oncol 2015;13(10):347-55.

3) Schug SA et al. Expert Opin Pharmacother 2015;16(1):5-15.

Incidentie van pijn bij patiënten met kanker



- Patiënten met pijn: meer dan 1/3 had matige tot ernstige pijn
- Prevalentie van pijn was >50% bij alle tumoren met de hoogste prevalentie bij patiënten met hoofd-halstumoren (70%; 95% CI: 51% to 88%)

CI= Confidence Interval

1) van den Beuken-van Everdingen MH, et al. Ann Oncol. 2007;18(9):1437-49.

Voortschrijdende ziekte in de tijd



Figuur 1

Het spectrum van de palliatieve zorg

ziekteveranderende medicatie en
preventieve medicatie gericht op
lange termijn

palliatieve en symptoomgerichte
preventieve medicatie

tijd

A

B

↓
vaststelling beperkte
levensverwachting

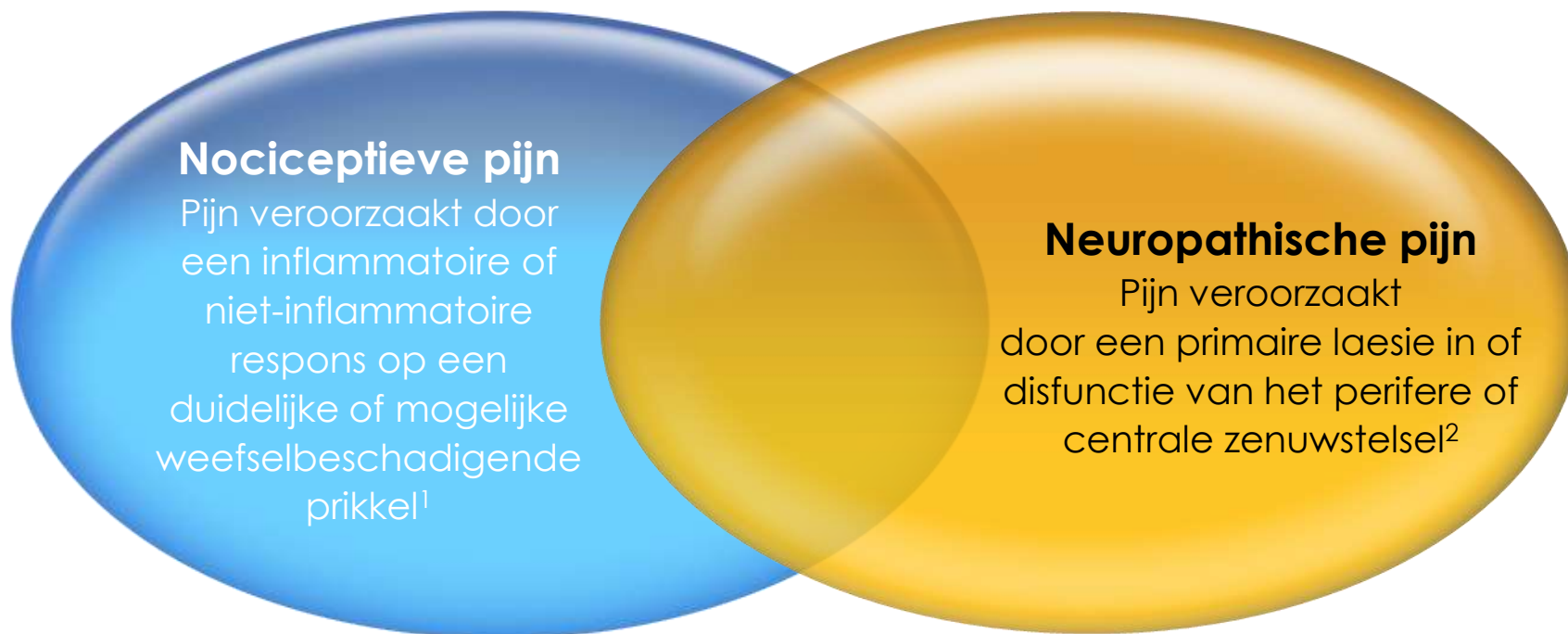
↓
dood



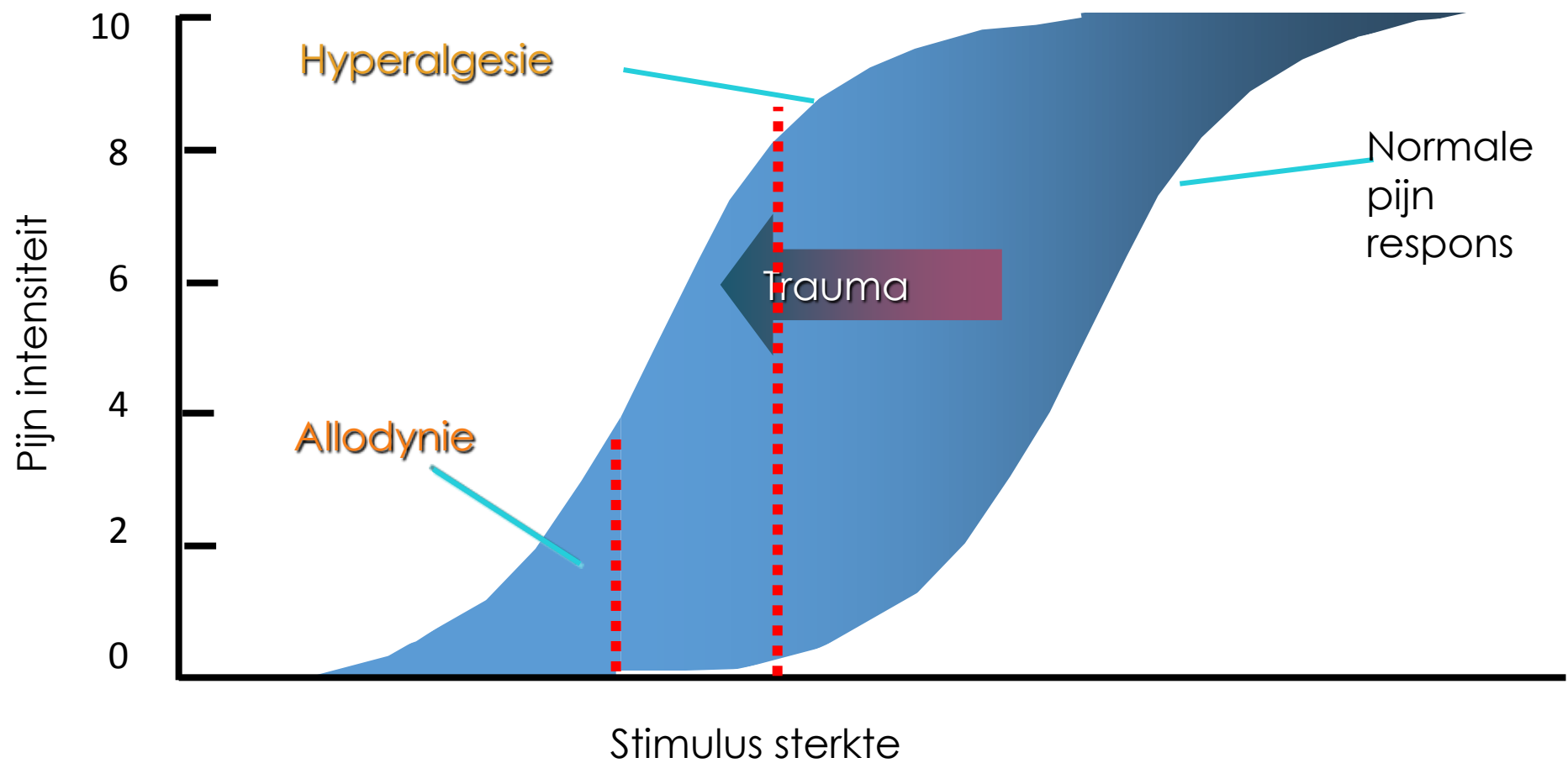
Symptomatische aanpak

- Onderscheid nociceptief / neuropathische pijn
- Onderscheid achtergrondpijn / doorbraakpijn

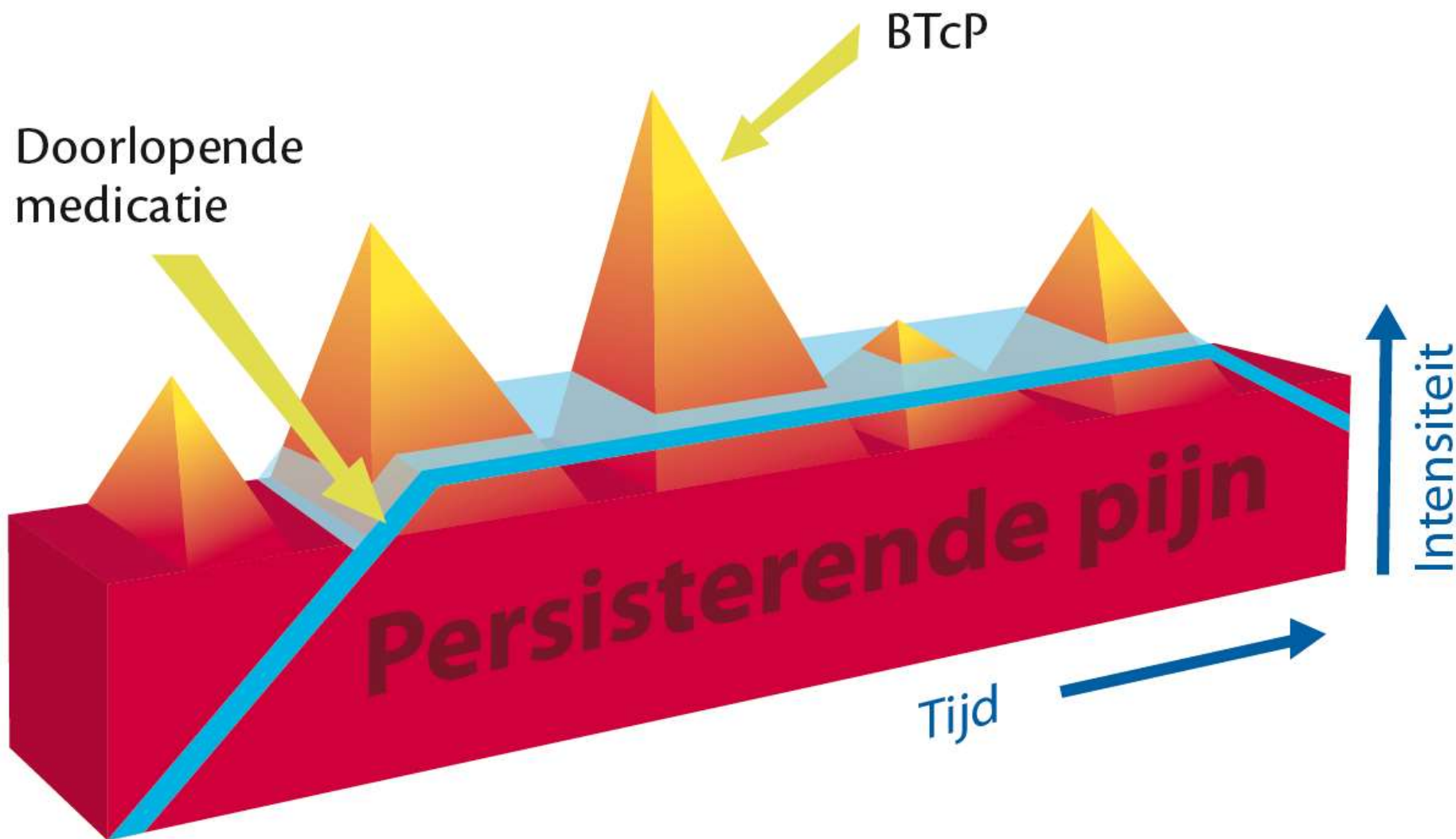
Onderscheid nociceptief en neuropathisch



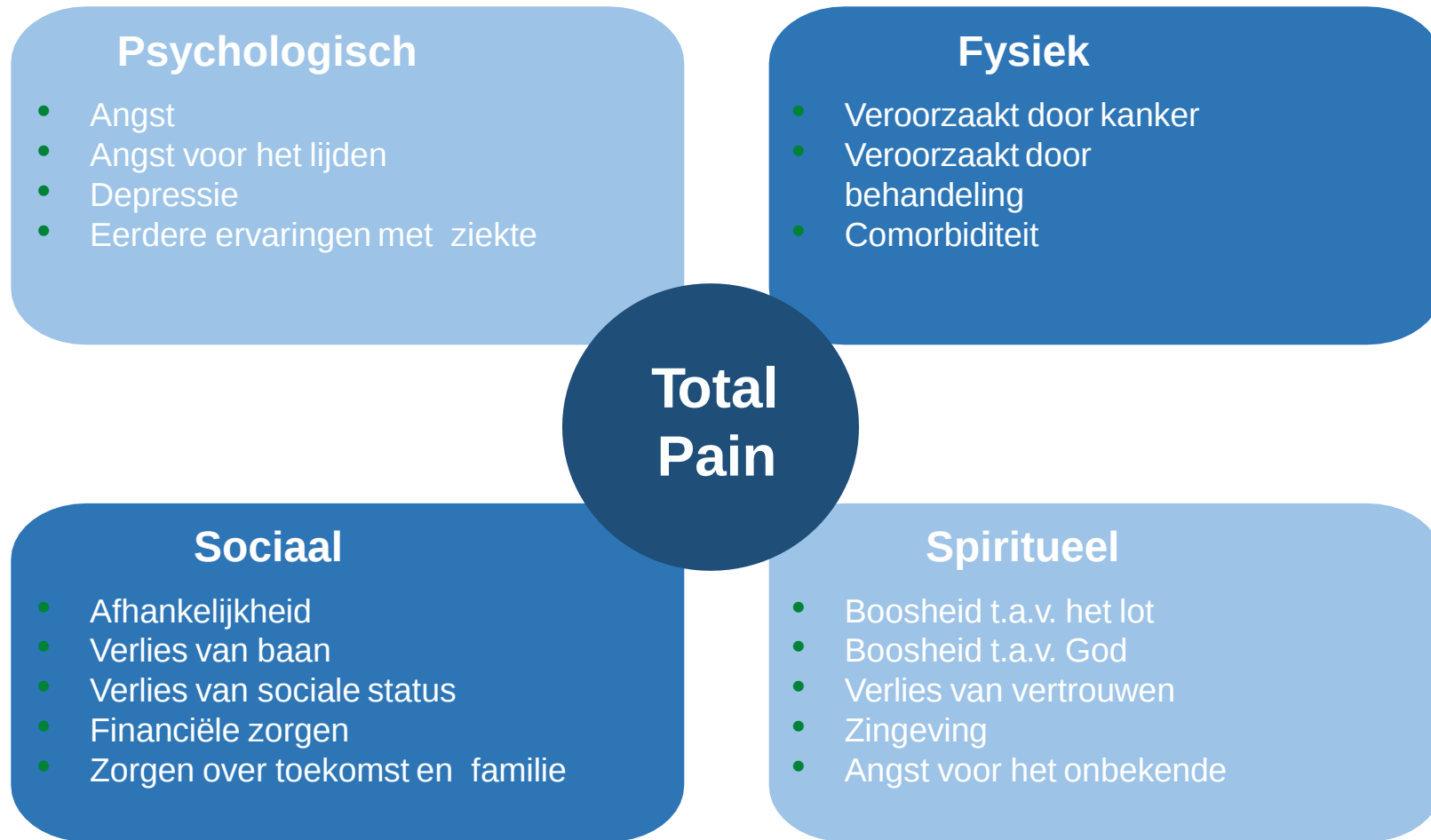
Pijn sensitivatie



Onderscheid achtergrondpijn en doorbraakpijn



Pijn kent vele dimensies



Behandelmogelijkheden

Farmacologisch

- Opioïden
- Niet-opioïden
- Adjuvantia

Psychologisch

- Psycho-educatie
- Cognitieve gedragstherapie
- Relaxatie therapie
- Andere vormen van psychotherapie

Neurostimulatie

- Transcutaan
- Transcraniaal
- Geïmplantéerd

Revalidatie

- Modules
- Oefentherapie
- Ergotherapie
- Hydrotherapie
- Lymfoedeemtherapie

Complementair

- Acupunctuur
- Massage
- Overige

Invasief

- Zenuwblokkade en neurolyse
- Neuraxiale blokkade
- Chordotomie

Verschillen sterkwerkende opioïden

Sterk werkende opioïden:

1a. Klassieke opioïden: morfine, oxycodon, hydromorfon, fentanyl,

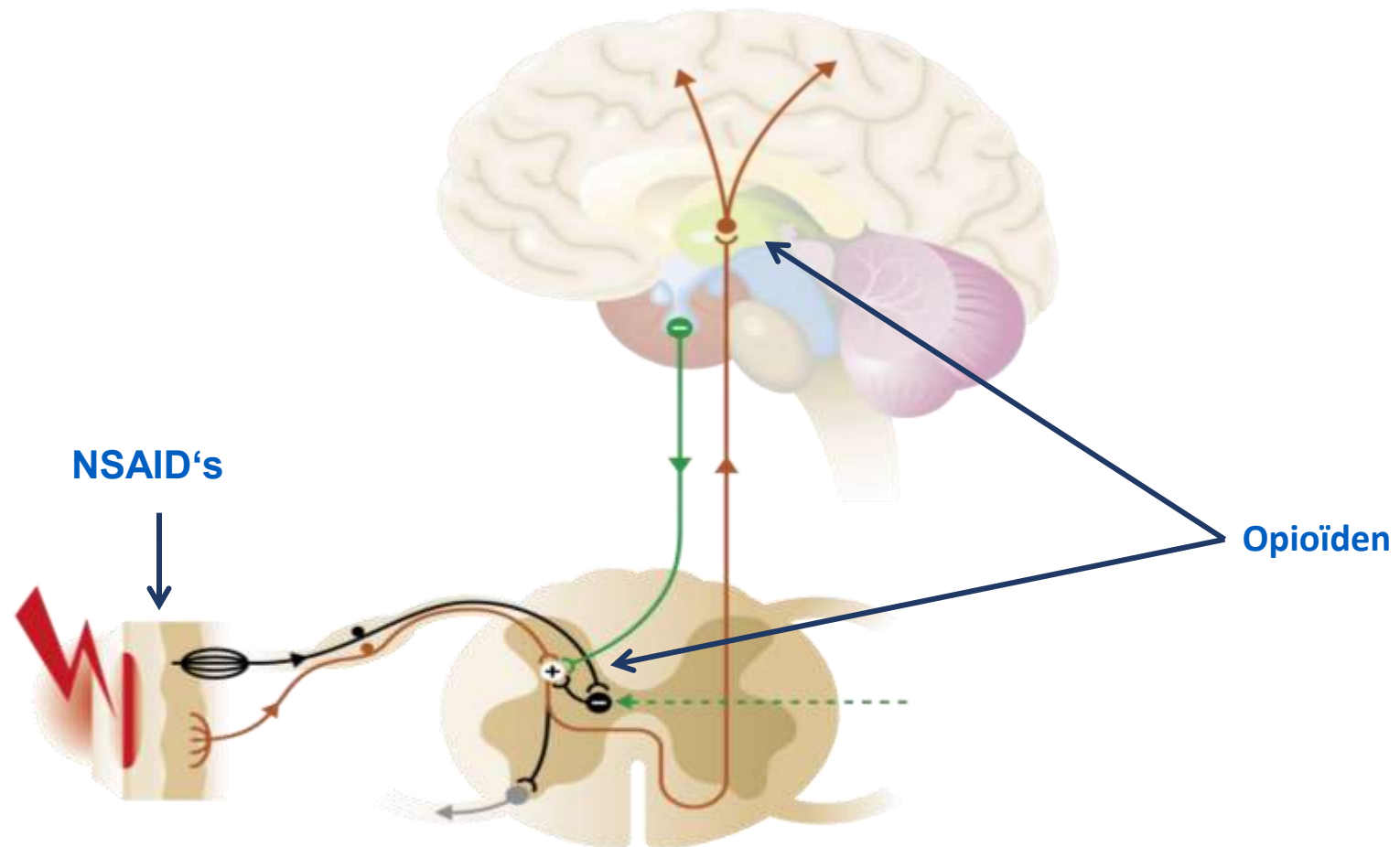
1b. Atypische opioïden: buprenorfine, tapentadol, methadon

Wat bepaalt het verschil?

1. Receptorbezetting (μ , κ , δ , noceptine)
2. Bijkomende werkingsmechanismen (inhibitie NA/5-HT heropname, NMDA-receptor-antagonisme)
3. Wat is het effect/effectplafond
4. Hoe sterk is de binding aan de receptor
5. Wat is de potentie (omrekentabel opioïden)
6. Farmacokinetiek

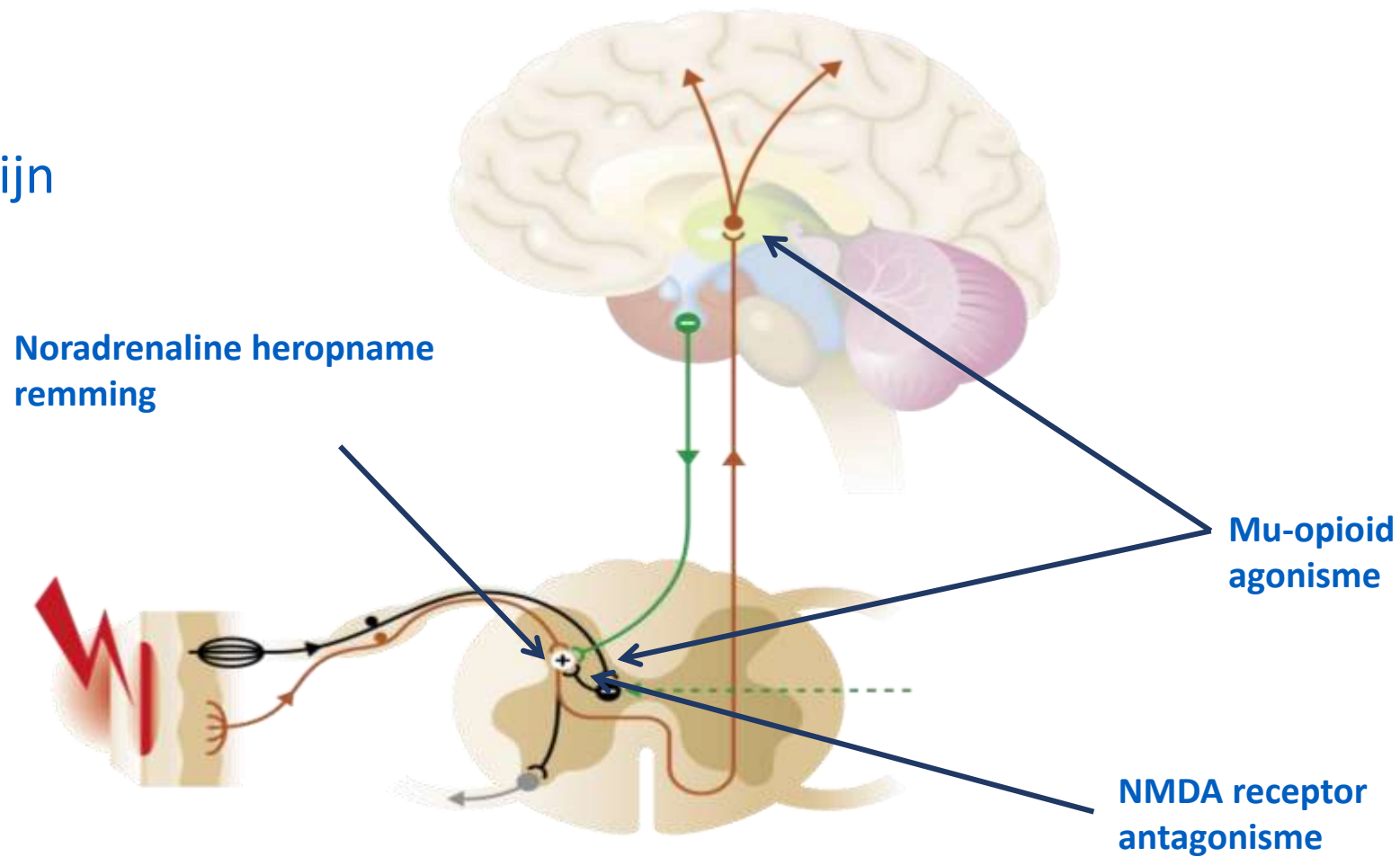
Plaats van werking

Nociceptieve pijn



Plaats van werking atypische opioïden

Nociceptieve en
neuropathische pijn



Atypische opioïden: Methadon¹

- Receptor agonist μ en δ
- NMDA receptor antagonist (neuropathische pijn)
- Betere pijnstilling “meer stabiel”
- Minder ophoging met methadon

1) E. Prommer. Methadone for cancer pain. Palliative Care: Research and Treatment 2010;4 1–10; Richtlijn diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker, 2016

Methadon

Voordelen

- Tolerantie gaat langzaam
- Geen actieve metabolieten
- Hoge lipofiliteit
- Hoge biologische beschikbaarheid
- Veilig bij orgaanfalen

Nadelen

- Langdurige en variabele halfwaardetijd
- Stigmatisering
- Variatie in farmacokinetiek
- QTc verlenging bij hoge doses (> 300 mg)

Indicaties voor methadon

- Refractaire pijn
- Patiënten met hoge dosis opioïden
- Combinatie van nociceptieve en neuropathische pijn

Atypische opioïden: Buprenorfine

- agonist van de μ -receptor (anti-nociceptisch)
- variabel agonist/antagonist van κ -receptor
- norbuprenorfine (metaboliet) is sterke agonist van δ -receptoren → anti-hyperalgetisch
- verminderen van afhankelijkheid (bijv. heroïne)
- Er is onvoldoende bewijs over de effectiviteit van buprenorfine ten opzichte van de overige opioïden bij patiënten met kanker²

1) Luffey K, et al. Curr Neuropharmacol. 2004; 2(4):395–402.

2) Richtlijn diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker, 2016.

Atypische opioïden: Tapentadol

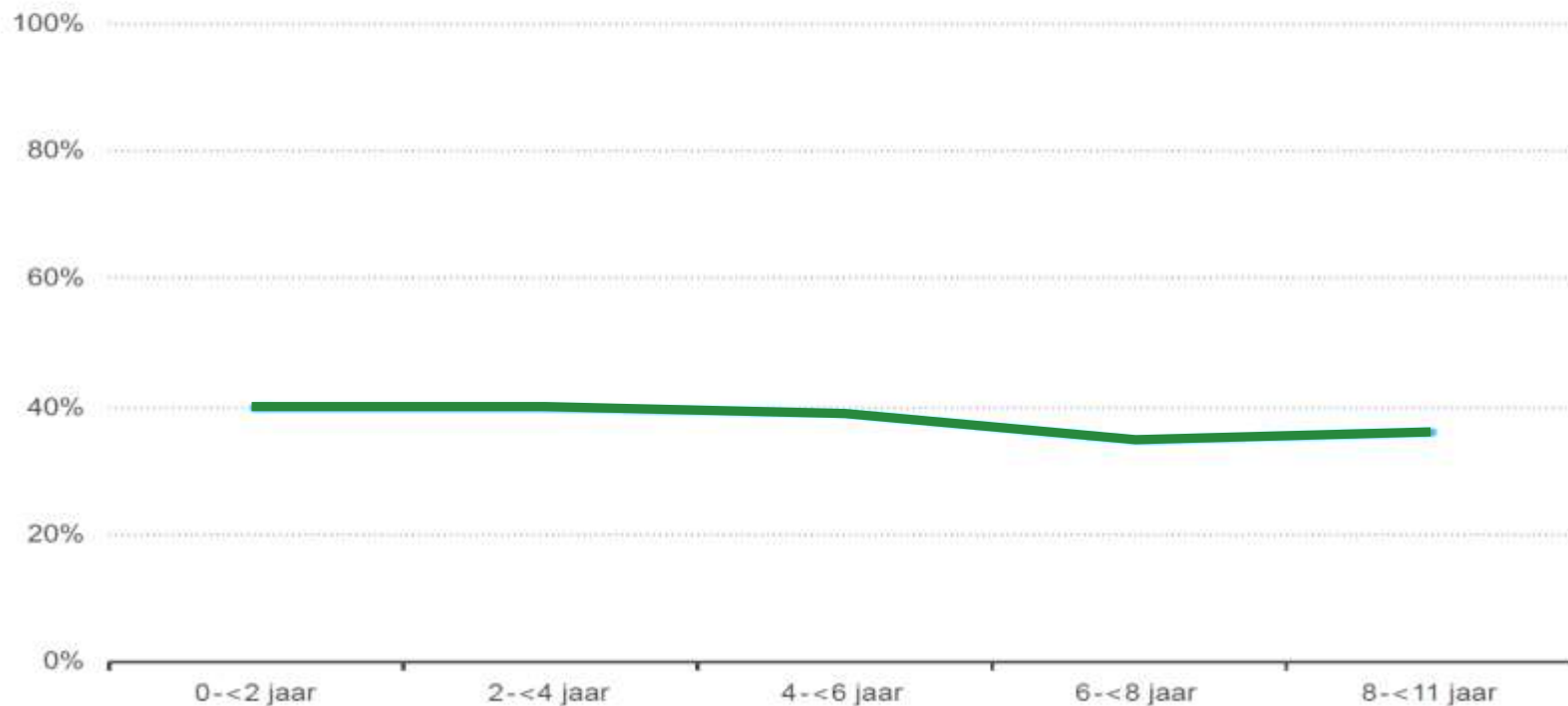
- agonist van de μ -receptor¹
- remming noradrenaline heropname¹
- werkzaamheid bij nociceptieve, gemengde en neuropathische pijn¹
- minder gastro-intestinale bijwerkingen (μ -sparend effect)²

1) Langford RM, et al. British Journal of Pain 2016,10(4):217-221;

2) Richtlijn diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker, 2016.

Langetermijneffecten van kanker

Neuropathische klachten naar tijd sinds diagnose



Neuropathische pijn bij kanker

- Neuropathische pijn bij kanker komt voor bij 40%
 - Meeste patiënten hebben zowel nociceptieve en neuropathische pijn
- ...de pijnintensiteit is hoger

Neuropathische pijn bij kanker

Het verschil met niet-oncologische neuropathie is NIET de pijn

Wel:

- Algemene vermoeidheid en zwakte
- Pijn op meerdere plaatsen
- Lever en nierfunctiestoornissen
- Sneller bijwerkingen dan effect
- NNT mogelijk hoger
- NNH mogelijk lager

Chemotherapie geïnduceerde neuropathische pijn (CINP)

Komt voor bij 20% tot bijna 100% van de patiënten die chemotherapie ondergaan

- De incidentie van ernstige neuropathie wordt geschat tussen 3% -7% bij patiënten die met één enkel middel worden behandeld

De incidentie van CIPN neemt toe

- Er zijn meer neurotoxische geneesmiddelen ontwikkeld
- Patiënten leven langer, meerdere behandelingsregimes

Afhankelijk van

- Stadium van de kanker
- Dosering
- Route van administratie
- Infusiesnelheid
- Duur van de blootstelling
- Genetische factoren

Kenmerken van CIPN

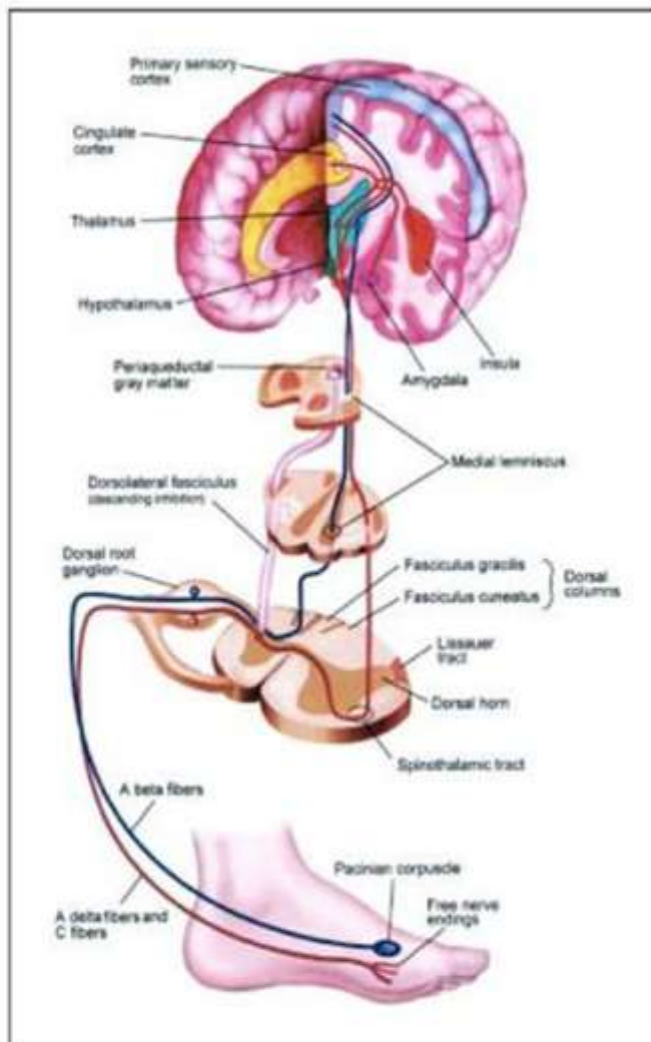
- CIPN is primair een polyneuropathie
- Symmetrische 'hand-voet' distributie
- De eerste symptomen ontwikkelen zich bij de langste zenuwcellen: de tenen en vingertoppen
- Neuropathische pijn, tintelingen, doof gevoel, evenwichtsstoornissen, spierzwakte
- Heeft effect op de kwaliteit van leven
- Beïnvloedt optimale behandelingen (dosis reductie - chemotherapie)

Neuropathische pijn medicatie

Centrale sensitisatie

Ca^{2+} { **pregabaline**
gabapentine

NMDA { **ketamine**



Descenderende inhibitoire banen

{ **opioïden**
SNRIs
SSRIs
tramadol / tapentadol
TCAs
cannabinoïden

Perifere sensitisatie

Na^{+} { **carbamazepine**
lidocaïne
capsaïcine
TCAs

SNRI: selectieve noradrenaline heropname remmer; SSRI: selectieve serotonine heropname remmer; TCA: tricyclische antidepressiva

Farmacologische behandeling CIPN - Gabapentine

PAIN MEDICINE
Volume 9 • Number 8 • 2008

Gabapentin Monotherapy for the Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain: A Pilot Study

Nicolas Tsavaris, MD,* Petros Kopterides, MD,* Christos Kosmas, MD,[†] Athina Efthymiou, MD,[‡] Hlias Skopelitis, MD,* Antonios Dimitrakopoulos, MD,* Eysterpi Pagouni, MD,* Dimitrios Pikazis, MD,* Panagiotis-Vasilis Zis, MD,[§] and Christos Koufos, MD*

*Department of Pathophysiology, Oncology Unit, "Laiko" University Hospital, University of Athens, School of Medicine, Athens; [†]2nd Department of Oncology, "Metaxa" Hospital, Piraeus; [‡]Neurology Department, "Laiko" University Hospital, Athens; [§]Department of Neurology, "Eginition" University Hospital, University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece

- Verschillende soorten kanker en chemotherapieën
- Observationeel onderzoek (open-label, niet-interventioneel)
- Uitkomstmaat: vermindering in pijn (patiënten vragenlijst, niet gespecificeerd)
- N=110 patiënten (75 in de gabapentine groep en 35 in de controlegroep)
- Gabapentine 800 mg/dag (variabele duur, afhankelijk van respons, minimaal 3 weken)

Conclusie: Gabapentine gaf een statistisch significant verbetering in pijnscores t.o.v. de controlegroep.

Farmacologische behandeling CIPN - Duloxetine

Eur J Cancer Care (Engl). Author manuscript; available in PMC 2017 March 01.

Published in final edited form as: [Eur J Cancer Care \(Engl\). 26\(2\). 10.1111/ecc.12421](#)

Predictors of duloxetine response in patients with oxaliplatin-induced painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a secondary analysis of randomised controlled trial – CALGB/alliance 170601

[E.M.L. SMITH, PhD, APN-BC, AOCN®](#), [H. PANG, PhD](#), [C. YE, MS](#), [C. CIRINCIONE, MS, S.](#)

- Oxaliplatin-geïnduceerde CIPN
- Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerde studie
- Primaire uitkomstmaat: Verandering in pijn en QoL (BPI-SF en EORTC QLQ-30)
- n=106 (duloxetine n=49 en placebo n=57)
- Duloxetine 30 mg/dag (7 dagen), 60 mg/dag (4 weken) t.o.v. Placebo

Conclusie: Patiënten behandeld met duloxetine rapporteerden een significant verbeterd globale gezondheid ($p = 0,005$), cognitieve functie ($p = 0,021$) en pijn ($p = 0,020$) t.o.v. placebo behandelde patiënten

Farmacologische behandeling CINP - Amitriptyline

Amitriptyline in the Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Symptoms

Anna-Liisa Kautio, MD, Maija Haanpää, MD, PhD, Tiina Saarto, MD, PhD, and Eija Kalso, MD, PhD

Department of Oncology (A.-L.K., T.S.) and Pain Clinic (M.H., E.K.), Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Helsinki University Central Hospital; and Institute of Clinical Medicine (E.K.), University of Helsinki, Helsinki, Finland

- Verschillende soorten kanker en chemotherapieën
- Behandeling CINP (waaronder CIPN)
- Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerde studie
- Primaire uitkomstmaat: Verbetering in neuropathische symptomen t.o.v. placebo
- n=44 (n=22 Amitriptyline en n=22 placebo)
- Amitriptyline (10mg/dag titreren tot max 50mg/dag, onderhoudsdosering voor 4 weken)

Conclusie: Gering vermindering in neuropathische pijnklachten. Geen verschil tussen de amitriptyline groep en de controlegroep.

Farmacologische behandeling CIPN - Capsaicin 8%

Med Oncol (2017) 34:162
DOI 10.1007/s12032-017-1015-1



ORIGINAL PAPER

High-dose 8% capsaicin patch in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: single-center experience

Iwona Filipczak-Bryniarska¹ · Roger M. Krzyzewski² · Jakub Kucharz^{3,4} ·
Anna Michalowska-Kaczmarczyk⁵ · Justyna Kleja¹ · Jarosław Woron⁶ ·
Katarzyna Strzepek¹ · Lucyna Kazior¹ · Jerzy Wordliczek⁷ · Tomasz Grodzicki⁸ ·
Krzysztof Krzemieniecki⁹

Single center observationeel studie¹

Capsaicin 8% pleister bij (oxaliplatin geïnduceerd CIPN, n=18)

Uitkomstmaten: Veiligheid en effectiviteit (pijnreductie 24-h NRS)

Één behandeling met Capsaicine 8% pleister (12 weken observatie)

Conclusie: Significant pijnverlichting (84-97% vermindering bij week 12 t.o.v. baseline).

Geen ernstige AE's.

1) Filipczak-Bryniarska I, et al. Med Oncol 2017;34(9): 162.

Farmacologische behandeling CIPN - Capsaicin 8%

Journal of Pain Research

Dovepress

open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: from pain relief towards disease modification

Single center, observationeel studie en mechanistisch onderzoek¹

Capsaicin 8% pleister bij CIPN (>3 maanden, >4/10 NPRS), verschillende kankervormen en chemotherapieën, n=16

Één behandeling met Capsaicine 8% pleister, 30min (3 maanden observatie)

Uitkomstmaten: Pijnvermindering (NRS, Short form McGill Pain vragenlijst en PGIC)

Conclusie:Significant verbetering PGIC; significant vermindering NRS (spontaneous, light touch evoked and cold evoked pain) en McGill PQ (voor neuropathische en voortdurende pijn) 3 maanden na behandeling t.o.v. baseline.

Huidbiopten bij baseline en 3 maanden na behandeling laten een herstel zien in intra- en sub-epidermale zenuwvezels. Geen systemische AE's

1) Anand et al, J Pain Res 2019;12:2039-2052.

Dhr G., 67 jaar

- St na operatief verwijderde rectumcarcinoom zonder stoma
- CT scan: lokaal recidief met doorgroei
- Radiotherapie
- Actueel
 - onhoudbare pijn tijdens het zitten
 - staat de gehele dag en wisselt dit af met liggen
 - zitten geeft hevige rectale verkrampingen en aandrang
- Medicatie:
 - oxycodon 2 dd 80 mg en fentanyl s.l. 200 mcg
 - paracetamol, amitriptyline, pregabaline

Werkt onvoldoende

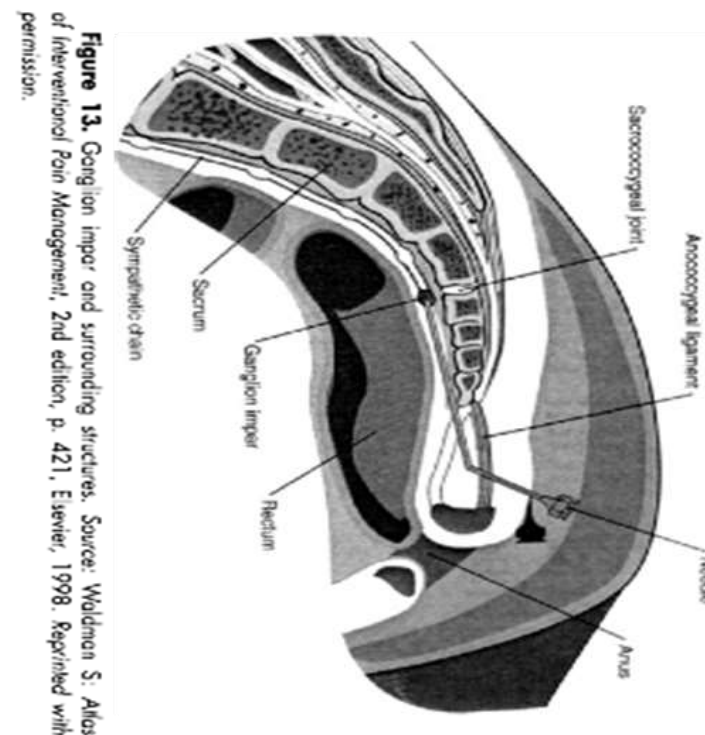
Ganglion Impar

‘Ganglion of Walther’

Ligt anterior van het sacro-coccygis gewricht

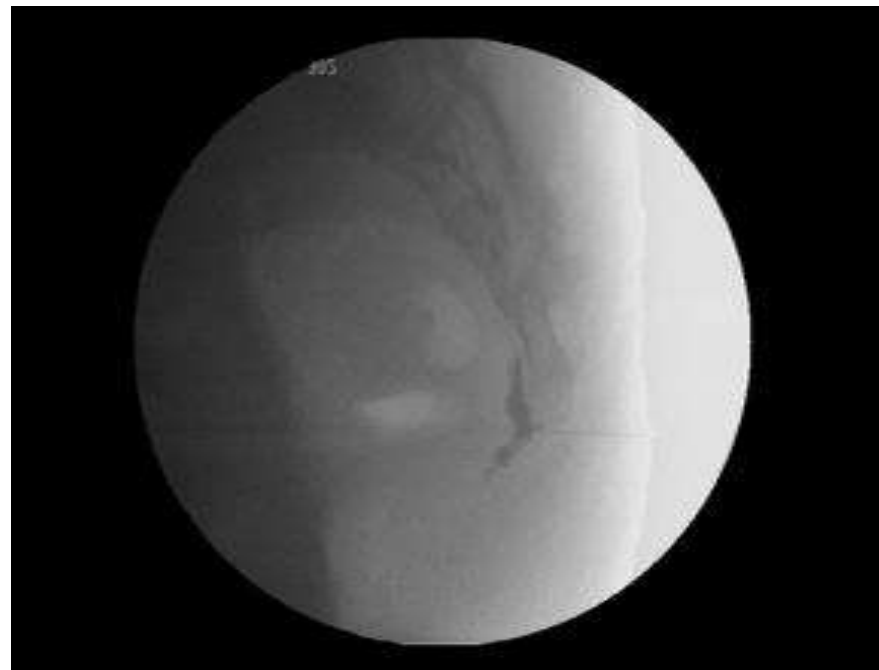
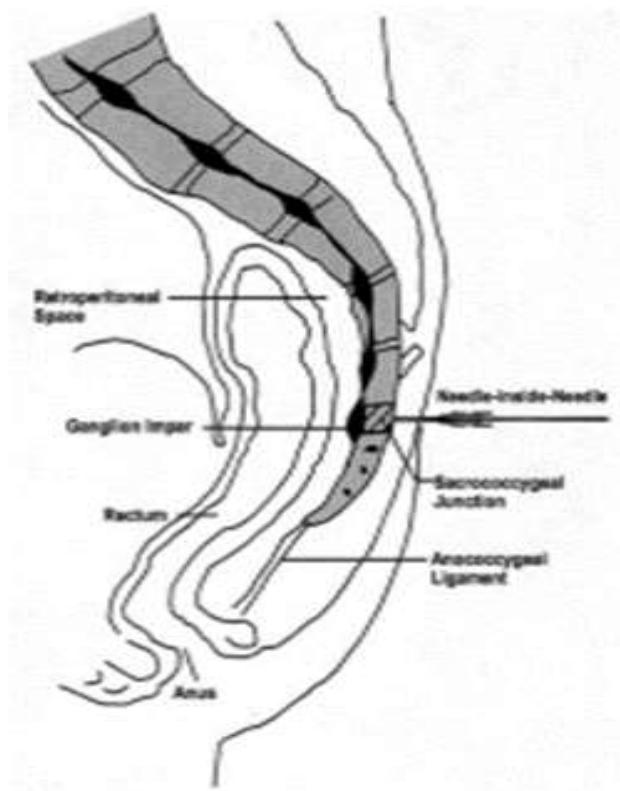
Innerveert:

- Perineum*
- Distale Rectum/Anus
- Distale Urethra
- Distale 1/3 Vagina
- Vulva



Ganglion Impar Neurolysis

Trans-Sacrococcygeaal



Neurolyse: fenol / alcohol

Invasieve technieken

Neurolytische blokkade

- Plexus coeliacus: Th10 – L1
- Plexus hypogastricus: L3-L5
- Lower end block: sacraal
- Ganglion impar blokkade: sacraal
- Perifere zenuw neurolyse: overal

Neuraxiale toediening van opioïden en lokaal anesthetica

- Epiduraal of intrathecaal (externe catheter vs geïmplanteerde pump)

Overige techniek

- Chordotomie

Invasieve behandelingen van pijn bij kanker

- Geïndiceerd bij onvoldoende effect of een teveel aan bijwerkingen van de conventionele analgetica
- Ongeveer 10% tot 15% van de patiënten komen in aanmerking
- Gelokaliseerde pijn

Stelling

Patiënten kunnen na een zenuwblokkade of neurolytische blokkade meestal stoppen met hun analgetica

1. = Waar

2. = Onwaar





Voorwaarden

- Levensverwachting
- Fysieke conditie
- Wens van de patiënt
- Medicamenteuze behandeling blijft nodig



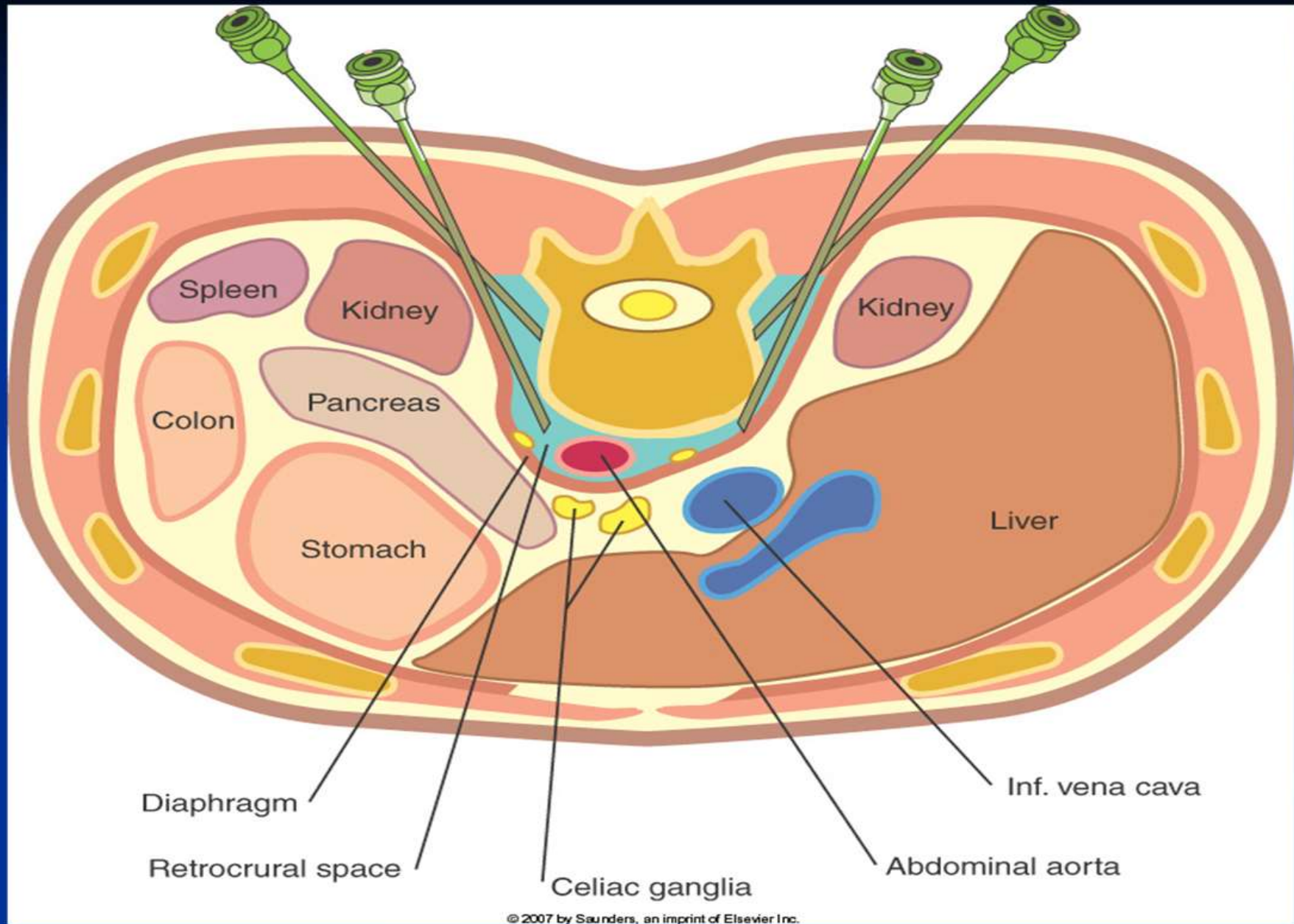
Dhr J., 54 jaar

- Getrouwd, 2 kinderen
- 3 jaar geleden
 - pancreascarcinoom en levermetastasen: radionuclidetherapie
- 1 jaar geleden
 - Recidief, icterus en stentplaatsing
 - Start fentanyl pleister 25 mcg + z.n. oxycodon IR 5 mg
- ½ jaar geleden
 - Levermetastasen nemen toe
 - Fentanylpleister naar 50 mcg en zn oxycodon IR 10 mg
 - Misselijkheid en pijn in de bovenbuik en rug persisteren

Coeliacus / n. splanchnicus blokkade

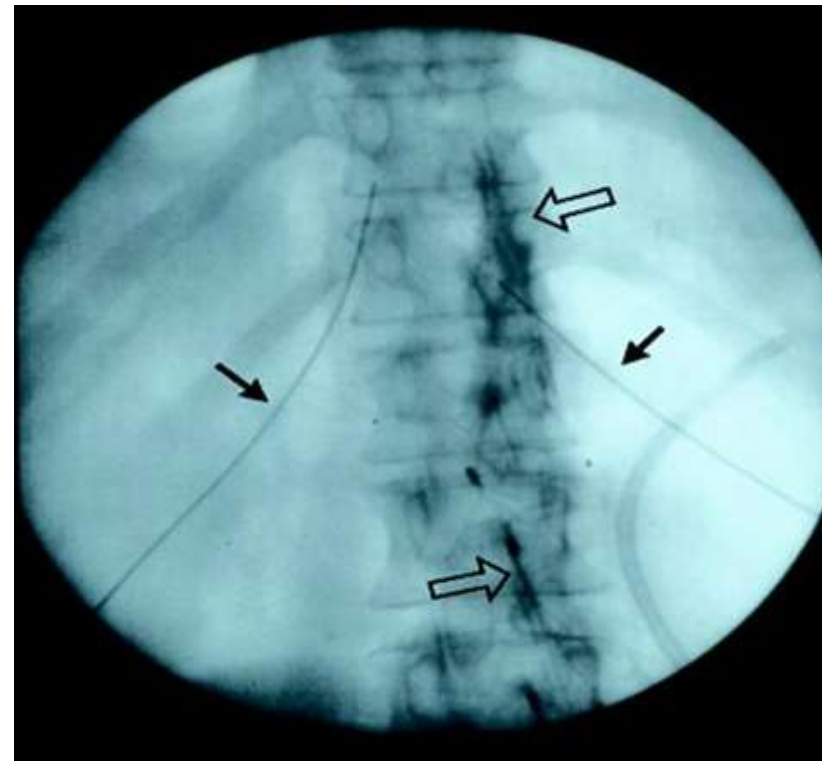
Indicatie: pijn in de bovenbuik veroorzaakt door maligniteit van pancreas, maag, lever, galblaas of colon

- Techniek: percutaan, endo-echoscopisch
 - Percutaan: Minder pijn na 2, 4 en 8 weken, verminderd opioïd gebruik
 - Endo-echoscopisch: steeds meer populair
 - Retrospectieve studies: lijkt geen verschil in effect of complicaties
- Neurolyse met alcohol of fenol: uitschakeling pijnbanen
- Vroeg in behandelfase



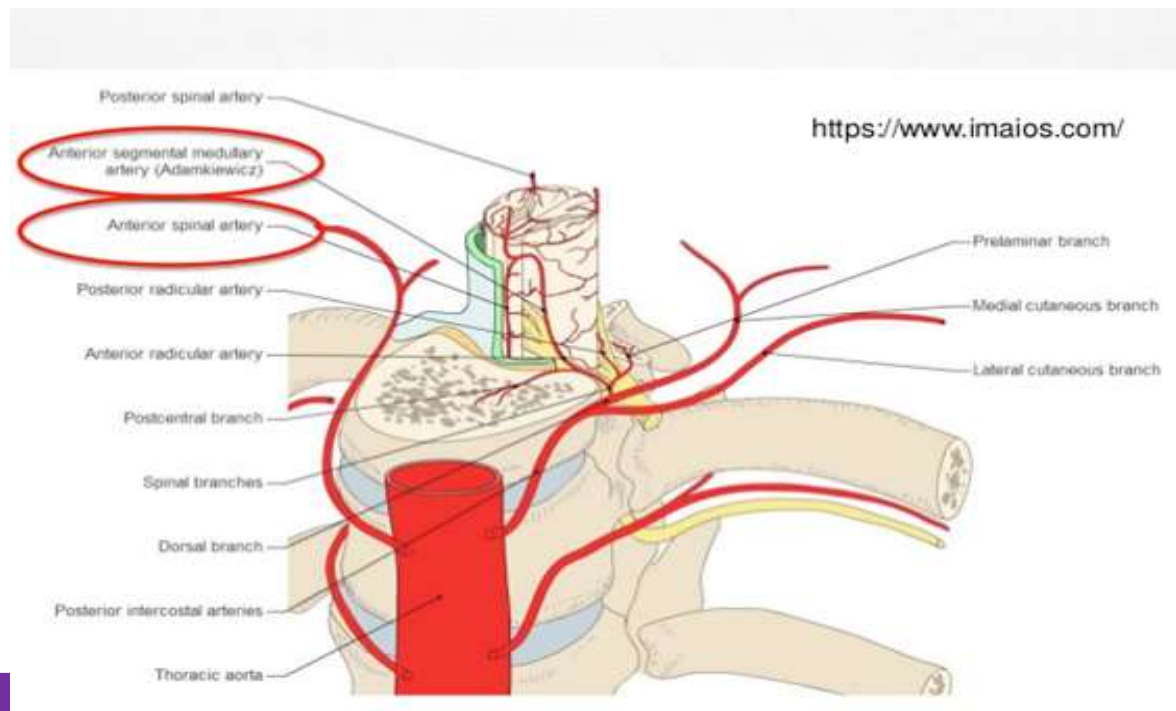
Effect coeliacus blokkade

- 'Blok' vs 'Neurolyse'
- Neurolytisch effect duurt 3-6 maanden
- Effect verdwijnt door
- Tumorprogressie
- Herhaalbaar



Bijwerkingen en complicaties

- Voorbijgaand: lokale pijn, diarree, orthostatische hypotensie
- Zeldzaam: paresthesieën, hematurie, pneumothorax
- Case reports met paraplegie (a. Adamkiewicz)

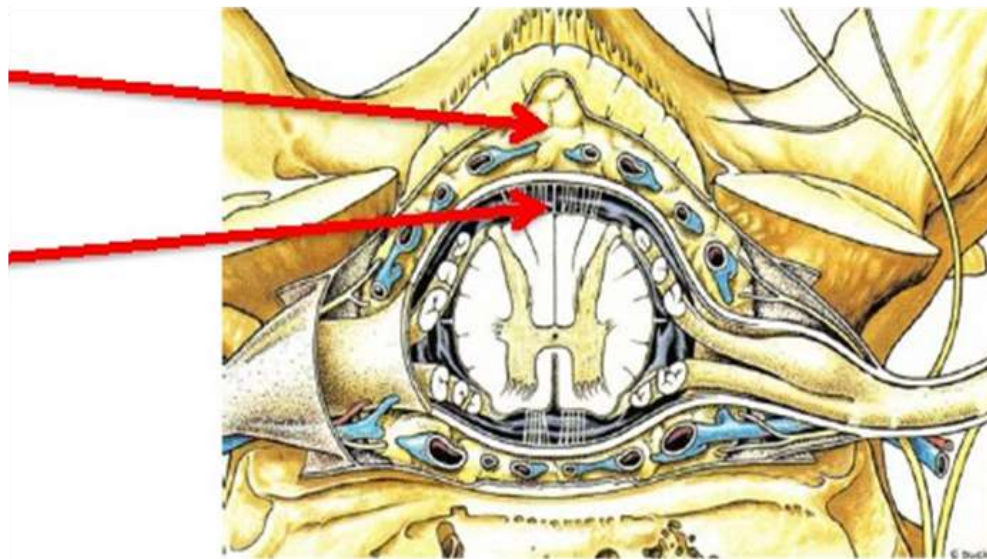


Neuraxiale blokkade: epiduraal en intrathecaal

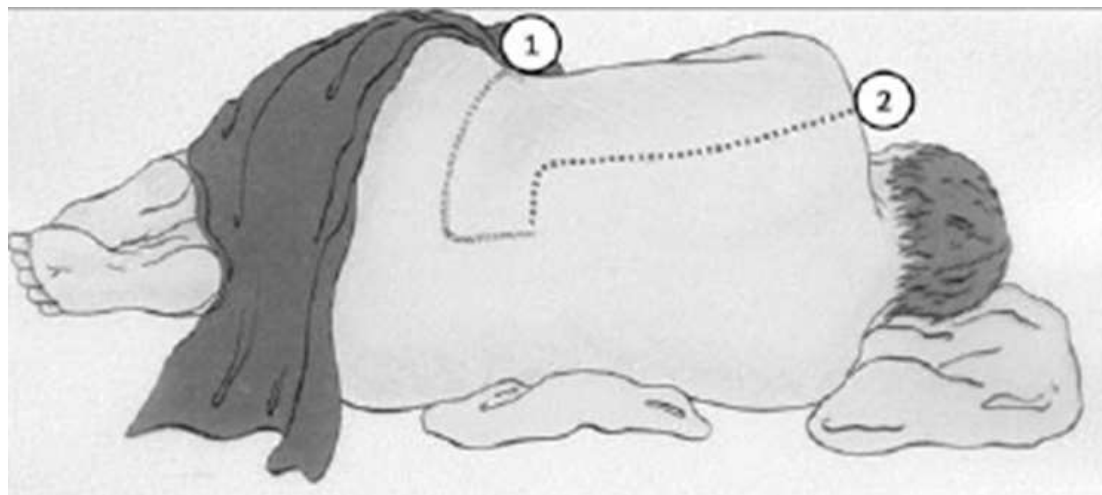
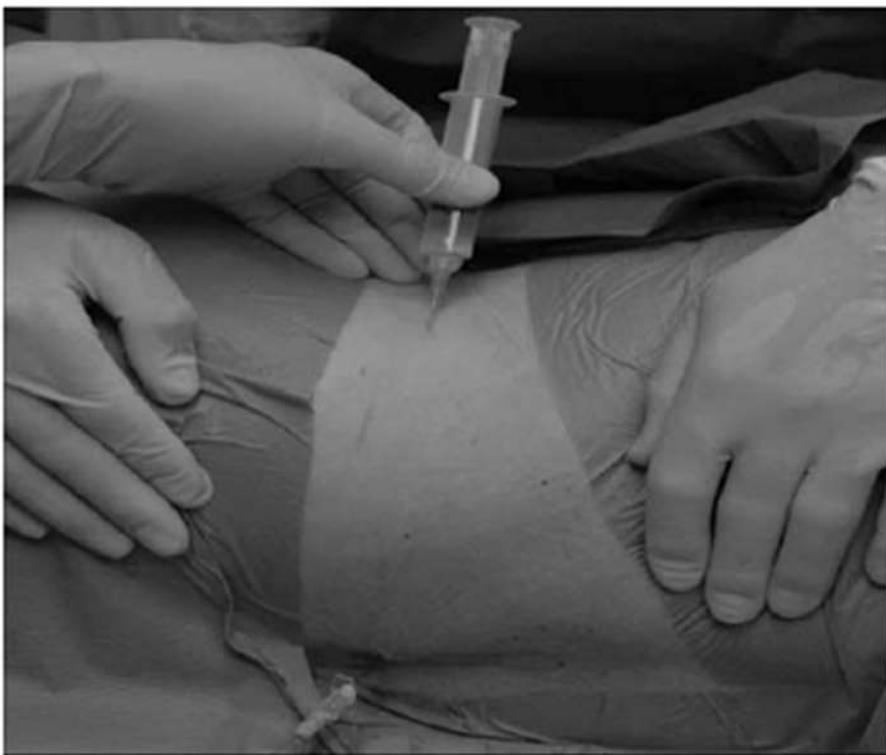
Toediening van medicatie bij het ruggenmerg

Epiduraal = buiten de dura mater

Intrathecaal = binnen de dura mater, dus in de liquor



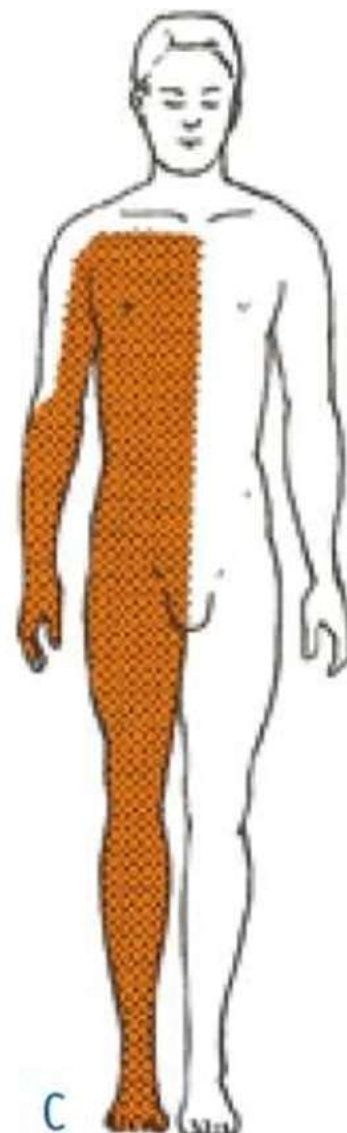
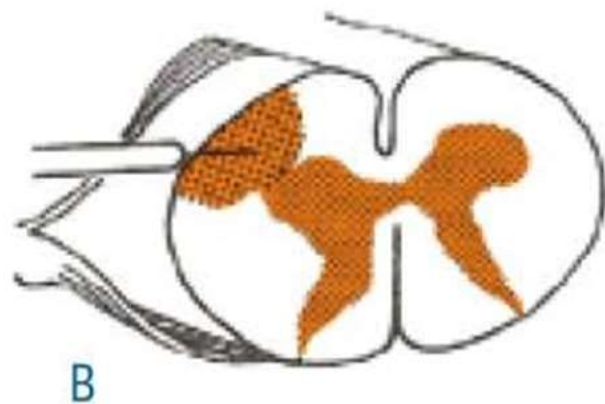
Percutane techniek



Welke medicatie?

- Morfine
 - opioïd
 - spinaal 300 x sterker dan oraal
 - epiduraal 30x sterker dan oraal
 - evt. andere opioïden: fentanyl, sufentanil
- Bupivacaïne
 - lokaal anestheticum
 - ook (kans op) motorische blokkade (m.n. spinaal)
- Clonidine
 - centraal werkend analgeticum (α -2 agonist)
 - m.n. bij neuropathische pijn
 - kan effect lokaalanesthetica en opioïden versterken

Chordotomie





Cannabis en (pijn bij) kanker

- Anti-emetisch
- Eetlustbevorderend
- Chemotherapeutisch
- Slaapbevorderend

Advies richtlijn PbK:

Overweeg het gebruik van cannabinoïden (combinatie tetrahydrocannabinol/ cannabidiol, THC/CBD) bij patiënten met pijn bij kanker wanneer deze met de overige middelen onvoldoende behandeld kunnen worden. (2D)

Corticosteroiden

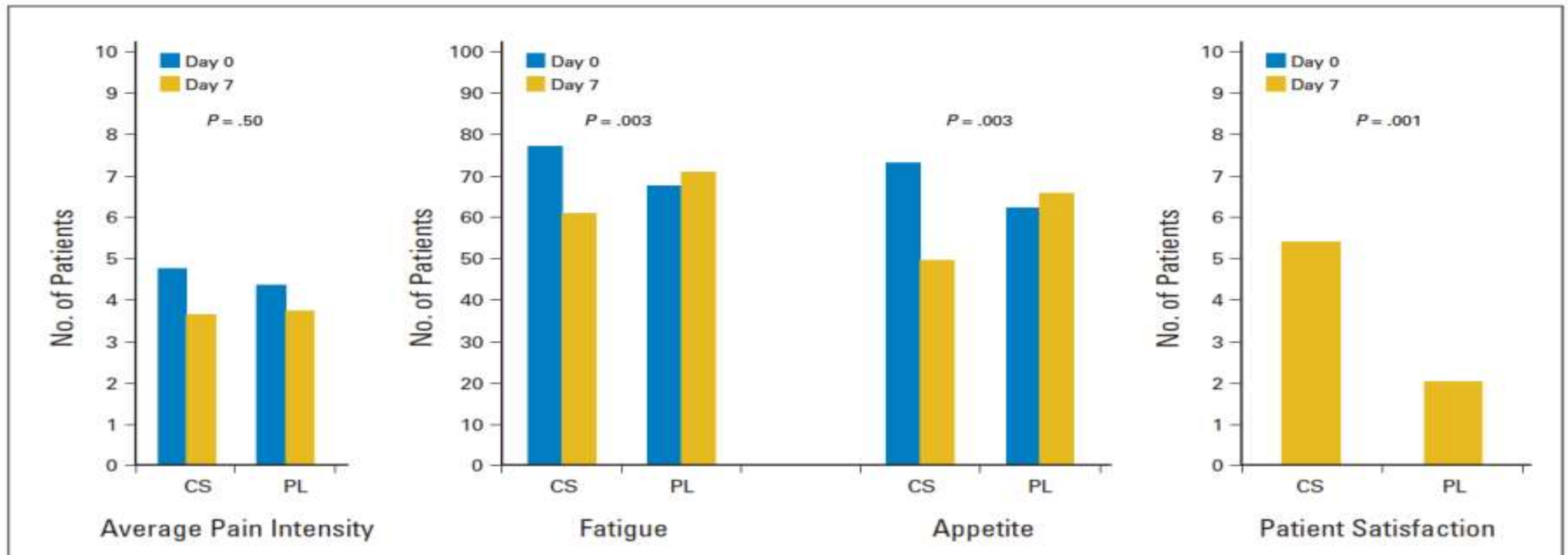


Fig 2. Main results: average pain intensity in last 24 hours (numeric rating scale [NRS], 0 to 10), fatigue and appetite (European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Quality of Life Questionnaire C30, 0 to 100) on days 0 and 7, and patient satisfaction (NRS, 0 to 10) on day 7. CS, corticosteroid; PL, placebo.

Ketamine / S - ketamine

S - Ketamine = NMDA antagonist

- Start IV infusie
- IV bolus
- Geen NNT data
 - in studieverband weinig data, goed effect in de praktijk
- Postoperatief: opioïdsparend effect



Conclusies

- Pijn is multidimensioneel
- Onderscheid en behandel nociceptieve en neuropathische pijn
- Behandel doorbraakpijn apart van achtergrondspijn
- Overweeg invasieve blokkades voor bovenbuiks-, bekken-, caudale en gelokaliseerde pijn