

Valkuilen in de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker

Annelies Schalkwijk, Constans A.H.H.V.M. Verhagen, Yvonne Engels, Yechiel A. Hekster en Kris C.P. Vissers

Dames en Heren,

Van de patiënten met kanker ervaart 33-64% pijn.¹ Deze pijn kan verschillend van aard zijn en bestaan uit nociceptieve, viscerale of neuropathische componenten. Bij ongeveer een kwart van de patiënten bestaat de pijn uit verschillende componenten.² Neuropathische pijn bij patiënten met kanker kan ontstaan doordat de tumor op een zenuw drukt of in de plexus groeit. Ook kan pijn ontstaan door de behandeling gericht tegen de tumor.

Bij gebrek aan een objectievere maat voor de diagnose 'neuropathische pijn' wordt het klinische oordeel van een arts aangehouden als gouden standaard.³ Hoewel het onderscheiden van deze verschillende pijncomponenten in de klinische praktijk lastig kan zijn, is een goede pijn-differentiatie is noodzakelijk, omdat nociceptieve pijn een andere behandeling vraagt dan neuropathische pijn. De WHO-pijnladder is een eenvoudig algoritme dat toegepast wordt bij de behandeling van nociceptieve pijn met paracetamol, NSAID's en opioïden. Neuropathische pijn reageert echter minder goed op deze medicatie.⁴ De behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker is voornamelijk gebaseerd op onderzoek bij patiënten met diabetische polyneuropathie of postherpetische neuralgie. Tricyclische antidepressiva (amitriptyline en nortriptyline) en anti-epileptica (gabapentine en pregabalin) zijn hiervoor het meest onderzocht. Het is echter onduidelijk of de effecten en de bijwerkingen bij de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker dezelfde zijn als die bij diabetische polyneuropathie. Zorgvuldige monitoring, met name in het begin van de behandeling, is daarom essentieel bij patiënten met kanker om eventuele ernstige bijwerkingen te voorkomen.

De meest gebruikte methode om pijn te meten is de numerieke rating-schaal (NRS), waarin 0 staat voor geen pijn en 10 voor maximale pijn. Over het algemeen wordt aangenomen dat een patiënt die op een NRS een 5 of hoger aangeeft, matige tot ernstige pijn heeft en dat de kwaliteit van leven negatief beïnvloed wordt.⁵ Daarbij kunnen patiënten met kanker pijn associëren met een nieuw oncologisch probleem of de terminale fase. De behandelend arts wordt mede hierdoor gedreven om zo snel mogelijk de pijnklachten te verlichten. Een pijn-anamnese met bijbehorend lichamelijk onderzoek neemt echter veel tijd in beslag.

*Universitair Medisch Centrum St. Radboud,
afd. Anesthesiologie,*

Pijn en Palliatieve geneeskunde, Nijmegen.

A. Schalkwijk, MSc, junior onderzoeker;

dr. C.A.H.H.V.M. Verhagen,

oncoloog en palliatief deskundige;

dr. Y. Engels, senior onderzoeker;

prof.dr. Y.A. Hekster, emeritus hoogleraar

Klinische farmacologie; prof.dr. K.C.P. Vissers,

hoogleraar Pijn en palliatieve geneeskunde.

Contactpersoon: A. Schalkwijk

(a.schalkwijk@anes.umcn.nl).

In deze les willen wij u een aantal casus voorleggen, waarbij patiënten ernstige bijwerkingen kregen van de medicamenteuze behandeling van de neuropathische pijn. Verder geven wij een handreiking voor de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker. Bijzondere vormen van neuropathische pijn als fantoompijn, centrale pijn en pijn na een beroerte worden niet besproken.

Patiënte A is een 69-jarige vrouw met een endometriumcarcinoom, waarvoor zij een uterus- en adnexectomie ondergaat en daarna 3 maal inwendig wordt bestraald. Een jaar na de operatie krijgt zij een lokaal recidief en wordt er besloten om te beginnen met chemotherapie, bestaande uit taxol, doxorubicine en cisplatine (TAP-kuur). Al na de eerste kuur krijgt patiënte klachten van neuropathische pijn met score 6 op de NRS, in de vorm van tintelingen en veranderde sensibiliteit in beide voeten en onderbenen. Daarom wordt na de tweede kuur besloten de dosis van de cytostatica te verlagen.

Na 3 TAP-kuren stapt men over op de combinatie carboplatine-paclitaxel. De oncoloog stelt de diagnose 'ernstige sensorische polyneuropathie van beide onderbenen en tintelingen in de vingers'. De oncoloog besluit patiënte het anti-epilepticum gabapentine te geven en haar naar huis te sturen met een veelgebruikt schema; volgens dit schema wordt de dosering gabapentine in 2 weken tijd geleidelijk verhoogd van 300 mg naar 3600 mg per dag. Na 2 maanden is er een vervolgspraak op de polikliniek gepland.

Al na 5 weken bezoekt patiënte de polikliniek omdat ze de laatste maand 3 maal buitenshuis is gevallen en zeer onzeker ter been is geworden en omdat de polyneuropathie niet is verbeterd. Er zijn geen aanwijzingen voor hartritmestoornissen of cerebrale neurologische uitval die het vallen kunnen veroorzaken. Vermoed wordt dat de bijwerkingen van gabapentine het vallen veroorzaken. In overleg met patiënte wordt daarom besloten de gabapentine te stoppen. Patiënte is hierna niet meer buitenshuis gevallen, maar ze houdt ernstige neuropathische klachten met score 6 op de NRS.

Patiënt B, een 71-jarige man, heeft een gemetastaseerd adenocarcinoom van het rectum. Voor het adenocarcinoom is hij behandeld met oxaliplatine-capecitabine. Hij is bekend met diabetes mellitus type 2 en had voorheen geen neuropathische klachten. Als gevolg van de chemotherapie heeft hij neuropathische klachten gekregen in de onderste extremiteiten (NRS-score 5), wat zich uit in brandende pijn in beide voeten, tintelingen en een onzekere gang met neiging tot struikelen. Met name 's nachts houden de pijn en de tintelingen hem uit de slaap. Patiënt wordt doorverwezen naar de neuroloog, die de

diagnose 'neuropathische pijn' stelt. Voor de behandeling van deze klachten wordt gestart met amitriptyline 10 mg a.n. Dit geeft onvoldoende effect. De amitriptyline wordt 2 maal verhoogd tot uiteindelijk 50 mg voor de nacht. Op dag 10 heeft patiënt veel last van slaperigheid en een 'zwaar hoofd', maar géén vermindering van de neuropathische klachten. Er wordt besloten om over te stappen op pregabaline 75 mg 2 dd.

Na een week verminderen de tintelingen sterk tot NRS-score 0, maar patiënt krijgt last van ernstige duizeligheid, dreigt steeds te vallen en is overdag opnieuw slaperig. Na 2 weken besluit men in overleg met de patiënt te stoppen met de pregabaline, aangezien patiënt nauwelijks meer in staat is in huis rond te lopen. Een paar dagen na het staken van de pregabaline komen de neuropathische klachten terug terwijl de duizeligheid persisteert. De invaliderende duizeligheid wordt geleidelijk aan minder over een periode van 4 weken. Vanwege de bijwerkingen die patiënt heeft ervaren op zowel amitriptyline als op pregabaline wil hij geen andere behandeling meer van zijn neuropathische pijn, ondanks aanhoudende neuropathische klachten tot NRS-score 6.

Patiënt C, een 69-jarige man, heeft een pulmonaal gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom. Na thoracotomie voor de verwijdering van een longmetastase krijgt patiënt pijn in de thoraxwand distaal van het thoracotomielitteken met een NRS-score van 5. Hiervoor gebruikt patiënt zo nodig oxycodon 5 mg. De pijnarts stelt de diagnose 'neuropathische pijn' en schrijft amitriptyline 10 mg a.n. voor. Na 2 dagen heeft de patiënt last van slaperigheid en concentratieproblemen. Vanwege de slaperigheid valt de patiënt van de fiets en hierdoor loopt hij schaafwonden op. Ondanks de val vindt de patiënt de bijwerkingen acceptabel en wil hij doorgaan met de behandeling.

Na verloop van tijd vermindert de sufheid en nemen de pijnklachten af tot NRS-score 4. Na een maand wordt de amitriptyline verhoogd naar 25 mg a.n.; ditmaal nemen de bijwerkingen niet toe. Indien nodig gebruikt de patiënt nog steeds oxycodon. Hij kan zijn actieve hobby's als paardrijden, zwemmen en badminton spelen zonder problemen blijven uitvoeren. De neuropathische pijnklachten zijn verminderd tot NRS-score 3 en de patiënt blijft amitriptyline gebruiken.

BESCHOUWING

De 3 gepresenteerde casussen illustreren dat medicatie ter behandeling van neuropathische pijn ernstige bijwerkingen kan opleveren. Bij de eerste patiënte ontbrak goede monitoring; dit had tot gevolg dat de medicatie pas kon worden bijgesteld nadat patiënte meerdere malen buitenshuis was gevallen. Bij de tweede patiënt traden

ernstige bijwerkingen op waardoor de patiënt afzag van verdere behandeling voor zijn neuropathische klachten. Bij de derde patiënt ten slotte was er kortdurend een ernstige bijwerking, maar door langzaam opbouwen van de medicatie heeft deze patiënt een goede vermindering van zijn neuropathische klachten bereikt met acceptabele bijwerkingen. Om het verband aan te tonen tussen een geneesmiddel en de mogelijke bijwerking gebruikt men vaak de Naranjo-schaal (zie uitlegkader). Volgens deze Naranjo-schaal was er bij onze patiënten een 'waarschijnlijk' verband tussen het middel en de opgetreden bijwerking (tabel 1).

De ernst en hoge frequentie van de bijwerkingen van amitriptyline en pregabaline die wij zien bij patiënten met kanker worden niet in deze mate genoemd in de literatuur bij patiënten met diabetische polyneuropathie of postherpetische neuralgie.⁶ Het is onduidelijk in welke mate de leeftijd, de cognitieve capaciteiten, de fase van de

ziekte waarin patiënt zich bevindt of polyfarmacie een rol spelen bij de kwetsbaarheid van de hier beschreven patiëntengroep. Het is van belang om patiënten met kanker die voor het eerst behandeld gaan worden voor hun neuropathische klachten, zorgvuldig te monitoren en te begeleiden in de opbouw van de medicatie tegen neuropathische pijn. Met monitoring kan men ernstige bijwerkingen niet altijd voorkomen, maar de duur en ernst van de bijwerkingen kunnen verkort worden door de medicatie tijdig aan te passen.

DIAGNOSTIEK

Er bestaat geen gouden standaard om neuropathische pijn te diagnosticeren. In de literatuur worden verschillende methoden beschreven: klinisch onderzoek, specifiek ontwikkelde vragenlijsten zoals de DN₄ of LANSS, en verschillende neurologische onderzoeken waarvan de specificiteit en de sensitiviteit onvoldoende zijn vastgesteld.⁷⁻⁹ De uiteindelijke klinische diagnose wordt meestal gesteld door een neuroloog of gespecialiseerde pijnarts op basis van a) de kans dat een zenuwletsel aannemelijk is; b) de bijzondere aard van de pijn die wijst op betrokkenheid van zenuwletsel als oorzaak van de pijn, zoals tintelingen, schietende pijn, het gevoel dat er 'mieren onder de huid lopen' en/of gevoelsstoornissen; en c) of de aard en locatie van de pijn passen bij de plaats waar het letsel gevonden of verwacht wordt.

BEHANDELOPTIES

De WHO-pijnladder geeft bij 70-90% van de patiënten met nociceptieve pijn adequate pijnstilling. Echter, patiënten met kanker reageren beter op behandeling van hun nociceptieve pijn dan van hun neuropathische pijn. Zolang evidencebased onderzoek ontbreekt wordt aanbevolen gebruik te maken van de CBO-richtlijn 'Pijn bij kanker', tenzij individuele patiëntomstandigheden anders vereisen.⁴

Veelgebruikte middelen voor de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met diabetische polyneuropathie zijn amitriptyline of nortriptyline, die behoren tot de tricyclische antidepressiva, en pregabaline of gabapentine, die behoren tot de anti-epileptica. Om bij 1 patiënt 50% pijnreductie te krijgen moeten 3,1 mensen met diabetische neuropathie behandeld worden met amitriptyline ('number needed to treat', NNT); de kans op een ernstige bijwerking ('number needed to harm', NNH) is 1 op de 28.⁶ Naar verwachting is het NNT bij patiënten met kanker hoger, terwijl de NNH lager ligt.¹⁰ Bij patiënten met kanker wordt veelvuldig antineuropathische medicatie voorgeschreven buiten de geregistreerde indicaties, hoewel deze middelen nauwelijks onderzocht zijn bij deze fragiele patiëntenpopulatie.¹¹

Het verdient de voorkeur om met de behandeling van

TABEL 1 Naranjo-schaal voor het vaststellen van de causaliteit van een waargenomen bijwerking van een geneesmiddel, met de scores van de besproken patiënten.

vraag	mogelijke score	score patiënt		
		A	B	C
1. is deze reactie bekend bij dit geneesmiddel?	1,0,0	1	1	1
2. trad het beeld op nadat het geneesmiddel gestart werd?	2,-1,0	2	2	2
3. verminderde de mogelijke bijwerking toen het middel gestaakt werd of een specifieke antagonist toegediend werd?	1,0,0	1	1	1
4. trad de mogelijke bijwerking opnieuw op toen het geneesmiddel opnieuw werd toegediend? (rechallange)	2,-1,0	0	-1	0
5. waren er andere oorzaken voor de opgetreden klinische verschijnselen?	-1,2,0	2	2	2
6. trad de reactie opnieuw op tijdens het gebruik van een placebo?	-1,1,0	0	0	0
7. was de plasmaspiegel dermate hoog dat een toxisch effect te verwachten was?	1,0,0	0	0	0
8. nam de ernst van de reactie toe bij dosisverhoging, en af bij dosisvermindering?	1,0,0	1	1	1
9. had de patiënt een soortgelijke reactie op hetzelfde of een gerelateerd middel tijdens een eerdere blootstelling?	1,0,0	0	0	0
10. is de mogelijke bijwerking medisch bevestigd?	1,0,0	1	1	1
totaalscore*		8	7	8

* Waarschijnlijkheid dat het geneesmiddel de oorzaak van de waargenomen bijwerking is: score ≥ 9 : oorzakelijkheid 'zeker'; score 5-8: oorzakelijkheid 'waarschijnlijk'; score 1-4: oorzakelijkheid 'mogelijk'; score ≤ 0 : oorzakelijkheid 'twijfelachtig'

TABEL 2 Behandeladvies voor neuropathische pijn bij kanker*

medicijn	startdosis	maximale dosis	ophogen	bijwerkingen
amitriptyline	10-25 mg a.n.	75 mg a.n. (na 2-4 weken)	iedere 3-7 dagen op geleide van effect en bijwerkingen	droge mond sufheid urineretentie
nortriptyline	10-25 mg a.n.	75 mg a.n. (na 2-4 weken)	iedere 3-7 dagen op geleide van effect en bijwerkingen	droge mond urineretentie minder sufheid dan amitriptyline
pregabaline	75 mg 2 dd	300 mg 2 dd (na 2-4 weken)	iedere 3-7 dagen op geleide van effect en bijwerkingen	duizeligheid sufheid
gabapentine	100-300 mg	1200 mg 3 dd (na 2-4 weken)	100-300 mg per 1-2 dagen ophogen†	duizeligheid sufheid

* Bron: Farmacotherapeutisch kompas. www.fk.cvz.nl
† Voor het ophogen van de dosis zijn meerdere schema's in omloop.

neuropathische pijn bij patiënten met kanker te beginnen wanneer andere pijnbehandelingen stabiel zijn, zodat het effect van de medicatie tegen de neuropathische pijn beter kan worden geëvalueerd. Tricyclische antidepressiva geven meer kans op anticholinerge bijwerkingen, terwijl anti-epileptica duizeligheid en cognitieve stoornissen geven.

Bij zowel antidepressiva als anti-epileptica kan het 2 tot 3 weken duren voordat de neuropathische klachten verminderen. De bijwerkingen echter kunnen direct na het begin van de behandeling ontstaan en kunnen tot 2 weken na de laatste dosisaanpassing toenemen, om pas naderhand door gewenning te verminderen. (tabel 1). In vergelijking met de behandeling van nociceptieve pijn heeft men dus meer tijd en geduld nodig om een patiënt succesvol in te stellen, omdat er zorgvuldiger rekening gehouden moet worden met het effect en de bijwerkingen ('start low, go slow'). Een goede vuistregel is: aanpassing van de dosis niet vaker dan 1 of 2 keer per week en minimaal 2 keer per week controleren op bijwerkingen.

Dames en Heren, de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker is maatwerk. De patiënt moet intensief begeleid worden om de effectiviteit te controleren en ernstige bijwerkingen te signaleren, te voorkomen en te minimaliseren. Een langzame opbouw van de medicatie is hierbij van belang. Daarbij moet duidelijk aan de patiënt worden uitgelegd dat de effectiviteit van de behandeling pas na meerdere weken goed kan worden beoordeeld en dat een snelle pijnreductie niet te verwachten valt.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de auteurs ontvangen voor hun onderzoek een projectsubsidie uit het ZonMw-programma doelmatigheid (NL18892.091.07).

Aanvaard op 20 november 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A2494

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LEERPUNTEN

Behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker Valkuilen

- Geen monitoring van de patiënt bij het ophogen van de pijnmedicatie.
- Te snel ophogen van de dosis.
- Te snel effect verwachten.
- Te snel staken bij bijwerkingen, terwijl de bijwerkingen na gewenning af kunnen nemen.

Aanbevelingen voor de behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker

- Controleer de patiënt minimaal 1 maal per week na de start van pijnmedicatie; bepaal samen met de patiënt het beleid van de volgende week op basis van effect en bijwerkingen.
- Probeer bij gecombineerde pijnproblemen eerst een stabiele behandeling van nociceptieve pijn te bereiken, voordat u begint met de behandeling van de neuropathische pijn.
- Schrijf bij voorkeur 1 analgeticum per keer voor; op deze wijze kunnen effect en bijwerkingen beter beoordeeld worden.
- Vraag de patiënt een pijn- en bijwerkingendagboek bij te houden.
- Overweeg bij bijwerkingen een doseerstap terug te gaan en de observatietijd te verlengen; schakel over naar een andere groep analgetica als bijwerkingen persisteren.

LITERATUUR

- 1 Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van KM, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007;18:1437-49. .
- 2 Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain. *Pain.* 1999;82:263-74.
- 3 Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ.* 2009;339:b3002.
- 4 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Utrecht: CBO; 2008.
- 5 Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain.* 1995;61:277-84. .
- 6 Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD005454.
- 7 Cruccu G, Anand P, Attal N, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol.* 2004;11:153-62. .
- 8 Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1911-20. .
- 9 Van Seventer R, Vos C, Meering W, Mear I, Le Gall M, Bouhassira D, et al. Linguistic validation of the DN4 for use in international studies. *Eur J Pain.* 2010;14:58-63.
- 10 Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med.* 29 juli 2010 (epub).
- 11 Verhagen CC, Niezink AG, Engels YY, Hekster YY, Doornebal JJ, Vissers KC. Off-label use of drugs in pain medicine and palliative care: an algorithm for the assessment of its safe and legal prescription. *Pain Pract.* 2008;8:157-63. .