Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Pijn bij Patiënten met Kanker

Modulaire herziening

INITIATIEF
Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

IN SAMENWERKING MET
Koninklijk Nederlands Genootschap Fysiotherapie
Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
Levenmetkanker-beweging
Nederlands Huisartsen Genootschap - Expertgroep palliatieve zorg
Nederlandse Internisten Vereniging & Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
Verenso
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van Medisch Specialisten

FINANCIERING
De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN PIJN BIJ PATIËNTEN MET KANKER
MODULAIRE HERZIENING
©2015
Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie
Mercatorlaan 1200 3528 BL Utrecht
030 - 28 23 385
nva@anesthesiologie.nl
http://www.anesthesiologie.nl/

Alle rechten voorbehouden.
De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep 5
Samenvatting 6
Hoofdstuk 1 Algemene inleiding 21
Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling 25
Hoofdstuk 3 Multidimensionele benadering van pijn bij patiënten met kanker 30
Module: Multidimensionele benadering van pijn 30
Hoofdstuk 4 Diagnostiek van pijn bij patiënten met kanker 34
Module: Pijnschalen en meetinstrumenten 34
Module: Lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek 42
Hoofdstuk 5 Causale behandeling van pijn bij patiënten met kanker 43
Module: Chemotherapie en antihormonale therapie 43
Module: Radiotherapie 47
Module: Radionucliden 56
Module: Chirurgie 63
Submodule: Primaire tumor 63
Submodule: Metastasen 65
Hoofdstuk 6 Symptomatische behandeling van pijn bij patiënten met kanker 71
Module: Niet-medicamenteuze behandelingen van pijn bij patiënten met kanker 71
Submodule: Multidisciplinaire en multimodulaire revalidatie 71
Submodule: Fysiotherapie 74
Submodule: Overige fysiotherapie 77
Submodule: Psychologische behandeling 81
Module: Medicamenteuze behandelingen van pijn bij patiënten met kanker 87
Submodule: Niet-opioïden 87
Submodule: Zwak werkende opioiden 95
Submodule: Sterk werkende opioïden 97
Submodule: Toediening, dosering en dosistitratie 115
Submodule: Bijwerkingen 120
Submodule: Behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker 131
Submodule: Geneesmiddeleninteracties met opioïden bij pijn bij kanker 151
Submodule: Adjuvante analgetica 159
Submodule: Andere toepassingen van adjuvante analgetica 186
Submodule: Effect van epidurale en intrathecale technieken 190
Module: Invasieve behandelingen van pijn bij kanker 193
Submodule: Plexus-coeliacusblokkade 194
Submodule: Plexus-hypogastricusblokkade 196
Submodule: Chordotomie 198
Submodule: ‘Lower end block’ 200
Submodule: Perifere zenuwblokkaden 201
Hoofdstuk 7 Speciale patiëntengroepen 204
Module: Patiënten met kanker met nierfunctiestoornissen 204
Module: Ouderen met kanker 210
Module: Patiënten met kanker in de terminale fase 217
Hoofdstuk 8 Voorlichting en educatie van patiënten met pijn bij kanker 221
Module: Voorlichting en educatie van patiënten met pijn bij kanker 221
Module: Therapietrouw van patiënten met pijn bij kanker 245
Module: Zelfmanagement van patiënten met pijn bij kanker 249

Module: Communicatie met de patiënt 253
Hoofdstuk 9 Aanpak en behandelplan 255
Module: Aanpak en behandelplan 255
Hoofdstuk 10 Organisatie van zorg 260
Module: Dossiervoering 260
Module: Taakverdeling en verantwoordelijkheden 262
Bijlage 1 Kennislacunes 265
Bijlage 2 Implementatieoverzicht 269
Bijlage 3 Indicatoren 291
Bijlage 4 Pijnschalen en meetinstrumenten 308
Bijlage 5 Samenvatting resultaten patiëntenenquête bij Richtlijn Pijn bij Kanker 309
Bijlage 6 Verslag invitational conference Richtlijn Pijn bij Kanker 317
Bijlage 7 Evidence tabellen 322
Hoofdstuk 3 Multidimentionele benadering van pijn 322
Hoofdstuk 5 Causale behandeling van pijn bij patiënten met kanker 353
Hoofdstuk 6 Syptomatische behandeling van pijn bij patiënten met kanker 371
Hoofdstuk 7 Speciale patiëntengroepen 482
Hoofdstuk 8 Voorlichting en educatie van patiënten met pijn bij kanker 496
Hoofdstuk 9 Aanpak en behandelplan 527
Hoofdstuk 10 Organisatie van zorg 527
Bijlage 8 Zoekverantwoordingen 528
Hoofdstuk 4 Diagnostiek van pijn bij patiënten met kanker 528
Hoofdstuk 6 Symptomatische behandeling van pijn bij patiënten met kanker 529
Hoofdstuk 7 Speciale patiëntengroepen 536
Hoofdstuk 8 Voorlichting en educatie van patiënten met pijn bij kanker 538

Samenstelling van de werkgroep

Kerngroep
- Prof. dr. K.C.P. Vissers, hoogleraar Pijn en Palliatieve Geneeskunde, Radboud UMC, Nijmegen
- Dr. M.H.J. van den Beuken-van Everdingen, internist, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Drs. D. Dijkstra, apotheker, Utrecht
- Dr. M.J.M.M. Giezeman, anesthesioloog, Isala klinieken, Zwolle
- Dr. A. de Graeff, internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Dr. F.G.A. Jansman, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Deventer Ziekenhuis, Deventer, en Universiteit Groningen, Groningen
- Dr. Y. M. van der Linden, radiotherapeut-oncoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. W.H. Oldenmenger, verplegingswetenschapper, Erasmus MC, Rotterdam
- Drs. M.J. Oortman, huisarts, Kloetinge
- Dr. A.K.L Reyners, internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Drs. C.M.E.E. de Weerd-Spaetgens, klinisch geriater, consulent palliatieve zorg, Orbis Medisch Centrum, Sittard

Klankbordgroep:
- Dr. K.B. Gombert-Handoko, Ziekenhuisapotheker, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam
- Dr. J.L.M. Jongen, neuroloog, Erasmus MC, Rotterdam
- Drs. A. Horikx, apotheker, KNMP Geneesmiddelinformatie Centrum, Den Haag
- Drs. W.H. Hugenholtz – Wamsteker, Fysiotherapeut, Gorinchem
- Drs. A.M. Mathot, huisarts en hospitiumarts, Utrecht
- Dr. J.M.A. Sitsen, vertegenwoordiger Leven met Kanker beweging
- Prof. dr. J.A.M.C.F. Verbunt, hoogleraar revalidatie geneeskunde, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Drs. T. van Voorthuizen, internist-oncoloog, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem
- Drs. S. Verhage, verpleegkundig specialist, Jeroen Bosch Ziekenhuis, ’s Hertogenbosch
- Drs. R.P.C. Westerink, specialist ouderengeneeskunde, Revalidatiecentrum IJsselheem, Kampen
- Dr. M.P. van den Berg, cardioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen

Met ondersteuning van:
- Drs. J.W. Hagemeijer, senior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten (tot juni 2015)
- P.H. Broos MSc, senior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Dr. I.M. Mostovaya, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten

N.B. De werkgroep, verantwoordelijk voor de ontwikkeling van de richtlijn, is opgesplitst in een kerngroep en een klankbordgroep. De kerngroep heeft zich gericht op de daadwerkelijke ontwikkeling van de richtlijn en was verantwoordelijk voor het schrijven van de teksten. De klankbordgroep heeft op gezette momenten commentaar op de conceptrichtlijn gegeven.

Samenvatting

Onderstaande is een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen uit de multidisciplinaire evidence-based richtlijn Pijn bij Kanker. De richtlijn beperkt zich tot pijn bij patiënten met kanker en is zowel van toepassing op de curatieve fase als op de palliatieve fase. Preventie van pijn bij patiënten met kanker wordt in deze richtlijn niet besproken, omdat hierover onvoldoende gegevens beschikbaar zijn in de literatuur. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Bij medische besluitvorming dient rekening te worden gehouden met de omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Behandeling en procedures met betrekking tot de individuele patiënt berusten op wederzijdse communicatie tussen patiënt, arts en andere zorgverleners.

Bij de herziene modules (2015) zijn de aanbevelingen voorzien van een gradering met cijfers en letters om de verhouding tussen de kwaliteit van de evidence en de sterkte van de aanbeveling weer te geven (zie tabel in de methodieksectie). Deze werkwijze is gebaseerd op de methodiek zoals voorgesteld door de GRADE working group (zie http://www.gradeworkinggroup.org/handbook):

Gradering van aanbevelingen	
Kwaliteit van de evidence	*Letter*
Hoog	A
Matig	B
Laag	C
Zeer laag	D
Sterkte van de aanbeveling	*Cijfer*
Sterke aanbeveling	1
Zwakke aanbeveling	2

De modules uit 2008 zijn ontwikkeld met de EBRO methodiek. Derhalve zijn de aanbeveling niet voorzien van een gradering.

Hoofdstuk 3 Multidimensionele benadering van pijn bij kanker
Module: Multidimensionele benadering van pijn bij kanker (2015).

Voor iedere hulpverlener betrokken bij de behandeling van patiënten met kanker en pijn: schenk aandacht aan de vier dimensies (somatisch, psychisch, sociaal en spiritueel) bij de diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Stel de oorza(a)k(en) en beïnvloedende factoren van de pijn vast.	1D

Voor de huisarts: informeer en betrek zo nodig de medisch specialist bij de diagnostiek en behandeling van pijn bij kanker.	1D

Schakel een geschikte gespecialiseerde psychosociale hulpverlener in (zoals een psycholoog, psychiater, maatschappelijk werker en/of geestelijk verzorger, liefst met ervaring met patiënten met kanker) als uit de pijnanamnese blijkt dat psychische, sociale en/of spirituele aspecten een belangrijke bijdrage aan de pijn (lijken te) leveren.	2D

Overweeg een verwijzing naar een revalidatiearts wanneer chronische pijnklachten bij kanker samengaan met aanzienlijke beperking in het dagelijks functioneren en waarbij eerdere behandelingen, gericht op het verbeteren van het functioneren bij pijn, onvoldoende resultaat hebben gehad.	2D

Hoofdstuk 4 Diagnostiek van pijn bij patiënten met kanker

Module: Pijnschalen en meetinstrumenten (2015).

Gebruik bij voorkeur de Numerical Rating Scale en als tweede keus de Visual Analogue Scale of Verbal Rating Scale voor het meten van pijn bij patiënten met kanker.	1C

Onderneem actie, volgens de beschreven interventies in deze richtlijn, indien de pijnintensiteitsscore ≥4 is (op een 11-punts schaal) en de patiënt hiermee instemt, en evalueer het effect hiervan met een pijnscore.	1D

Meet pijn regelmatig bij patiënten met kanker. Het aantal keer is afhankelijk van de plaats waar de patiënt verblijft: a. ziekenhuis: Meet bij opgenomen patiënten pijn twee- tot driemaal daags. Meet pijn bij elke poliklinisch bezoek; b. verpleeghuis/hospice: Meet bij patiënten met pijn en/of pijnmedicatie de pijn minimaal eenmaal per dag. Meet pijn bij patiënten zonder pijn minimaal eenmaal per week; c. thuis: Stimuleer patiënten met pijn om dagelijks een pijndagboek bij te houden. Leg alle pijnscores vast in het (elektronisch) patiëntendossier.	1D

Streef bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker naar een afname van de pijnscore met minimaal twee punten of 30% en bij voorkeur naar een pijnintensiteitsscore van <4 (op 11-punts pijnschaal).	1D

Informeer altijd bij de patiënt of de aangegeven pijnintensiteit voor hem acceptabel is.	1D

Gebruik gedragsobservatieschalen bij patiënten met cognitieve beperkingen die hun pijn niet aan kunnen geven met een Numeric Rating Scale, Visual Analogue Scale of Verbal Rating Scale.	1C

Gebruik de DN4 of de PainDetect om te screenen of een patiënt neuropatische pijn heeft.	1C

Gebruik de Brief Pain Inventory of de McGill Pain Questionnaire om de invloed van pijn op het dagelijks functioneren uit te vragen.	1C

Neem naast het gebruik van meetinstrumenten een multidimensionele pijnanamnese af.	1D

Module: Lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek (2015)

Verricht een lichamelijk onderzoek om een totaalbeeld te krijgen van de pijn van de patiënt en over de mogelijke oorzaken ervan.

Verricht aanvullende diagnostiek naar oorzaken van pijn indien dit noodzakelijk is voor een betere analyse en indien er consequenties voor behandeling of begeleiding zijn. Haalbaarheid en wenselijkheid zijn hierbij eveneens van groot belang.

Hoofdstuk 5 Causale behandeling van pijn bij patiënten met kanker

Module: Chemotherapie en antihormonale therapie (2008).

Overweeg bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker chemotherapie en antihormonale therapie bij tumoren die daarvoor potentieel gevoelig zijn.

Module: Radiotherapie (2008).

Overweeg radiotherapie al dan niet in combinatie met andere behandelingsmodaliteiten, ter behandeling van pijn bij patiënten met kanker als gevolg van de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan).

Overweeg kortdurende radiotherapie bij de behandeling van pijn veroorzaakt door metastasen bij patiënten met kanker.

Overweeg bij terugkeer van pijnklachten na een initiële respons een tweede behandeling met radiotherapie.

Module: Radionucliden (2008).

Overweeg bij patiënten met multifocale pijnklachten op basis van uitgebreide osteoblastische botmetastasering ten gevolge van primaire tumoren een behandeling met een radionuclide.

Overweeg bij progressie van pijnklachten na initiële respons een tweede behandeling met een radionuclide.

Module: Chirurgie (2008).

Submodule: Primaire tumor (2008).

Bij pijn ten gevolge van primaire tumoren (of een lokaal recidief daarvan) is het raadzaam multidisciplinair te bespreken of een operatieve ingreep zinvol en/ of oncologisch wenselijk is, al dan niet in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie. Een operatieve ingreep kan zowel met een curatieve als met een palliatieve intentie worden verricht.

Submodule: Metastasen (2008).

Een percutane radiofrequente ablatie kan worden overwogen bij patiënten met pijnlijke botmetastasen die niet reageren op eerdere behandelingen, waaronder radiotherapie. Dit dient bij voorkeur te geschieden in een gespecialiseerd centrum.

Een vertebroplastiek kan worden overwogen bij patiënten met een wervelfractuur ten gevolge van een metastase en ernstige pijnklachten, bij wie radiotherapie onvoldoende effectief is gebleken of niet meer mogelijk is.

Voor de behandeling van pijnlijke wervelmetastasen verwijst de werkgroep naar de richtlijn (2015).

Bij patiënten met pijnlijke fracturen in lange pijpbeenderen ten gevolge van kanker is een stabiliserende osteosynthese aangewezen. Bij patiënten met pijnlijke niet-gefractureerde botlaesies met een geschat hoog risico op een fractuur moet altijd een profylactische osteosynthese worden overwogen. Voorwaarde voor beide indicaties is dat er een levensverwachting is van langer dan een maand.

Bij patiënten met pijnlijke metastasen in huid of subcutis kan een operatieve ingreep worden overwogen.

Hoofdstuk 6 Symptomatische behandeling van pijn bij patiënten met kanker

Module: Niet-medicamenteuze behandelingen van pijn bij patiënten met kanker (2008).

Submodule: Multidisciplinaire en multimodulaire revalidatie (2008)

Een multimodulair/multidisciplinair revalidatieprogramma kan worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker, vooral wanneer tevens andere kanker gerelateerde problematiek op fysiek/mentaal gebied aanwezig is. Raadpleeg hiervoor de richtlijn oncologische revalidatie.

Submodule: Fysiotherapie (2008).

De toepassing van klassieke massage kan worden overwogen om pijn bij patiënten met kanker te behandelen.

Pijnbestrijding met behulp van manuele lymfedrainage kan worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker, waarbij de pijnbestrijding als neveneffect van het effect van de behandeling (oedeemvermindering) moet worden opgevat.

Submodule: Overige fysiotherapie (2008).

De werkgroep is van mening dat toepassen van oefentherapie kan worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

De werkgroep is van mening dat hydrotherapie, TENS, warmte- en koudetherapie kunnen worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

Submodule: Psychologische behandeling (2008).

Relaxatie al dan niet in combinatie met geleide verbeelding en gespecialiseerde psychosociale ondersteuning kunnen worden overwogen als aanvulling op andere behandelingen van pijn bij patiënten met kanker.

Module: Medicamenteuze behandelingen van pijn bij patiënten met kanker.
Submodule: Niet-opioïden (2008).

Bij de behandeling van matig ernstige pijn bij patiënten met kanker kan monotherapie met paracetamol als eerste stap worden toegepast.

Indien behandeling met paracetamol onvoldoende effect heeft, kan behandeling met een opioïd worden gestart.

Indien een patiënt met pijn bij kanker start met opioïden, moet worden overwogen (in overleg met de patiënt) om paracetamol te continueren of toe te voegen. Na enkele dagen moet het door de patiënt ervaren pijnstillend effect van paracetamol worden afgewogen tegen de nadelen van inname van (extra) medicatie.

Het gebruik van niet-selectieve NSAIDs, al dan niet in combinatie met paracetamol en/of opioïden, moet worden overwogen bij de behandeling van matig ernstige pijn bij patiënten met kanker indien er sprake is van onvoldoende effect bij optimale dosering van paracetamol of opioïden. Hierbij moeten de risico's (vooral maagschade) voor de individuele patiënt zorgvuldig worden afgewogen tegen de mogelijke baten.

Submodule: Zwak werkende opioïden (2008).

Het toepassen van zwak werkende opioïden voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker wordt niet aanbevolen.

Submodule: Sterk werkende opioïden (2015).

Op basis van effectiviteit en bijwerkingen (anders dan obstipatie) kan geen keuze voor een specifiek sterk werkend opioïd (morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, methadon of tapentadol) worden gemaakt. Maak een keuze mede op basis van eigen ervaring en/of een eventuele voorkeur van de patiënt voor een specifiek middel of een specifieke toedieningsvorm.	1B

Kies voor transdermale toediening van fentanyl, indien de kans op obstipatie groot is.	1B

Kies voor transdermale toediening van fentanyl indien orale toediening niet mogelijk of gewenst is.	1C

Kies alleen voor methadon als u ervaring heeft met het middel of in overleg met iemand met ervaring.	1C

Overweeg bij gecombineerde nociceptieve en neuropatische pijn een sterk werkend opioïd als eerste behandeling.	1C

Overweeg bij zuiver neuropatische pijn toevoeging van tramadol of een sterk werkend opioïd als een antidepressivum en/of een anti-epilepticum onvoldoende effect sorteren.	1C

Pas opioïdrotatie toe als er sprake is van onvoldoende effect en/of onacceptabele bijwerkingen van een opioïd.	1C

Maak bij opioïdrotatie gebruik van de onderstaande conversiefactoren: oraal morfine: oraal oxycodon=1,5: 1 oraal morfine: oraal hydromorfon=5: 1 oraal morfine: transdermaal fentanyl=100: 1 oraal morfine: transdermaal buprenorfine=100: 1 oraal morfine: oraal methadon = variabel tussen 5:1 en 10:1 oraal oxycodon: oraal hydromorfon=4: 1	1C

Submodule: Toediening, dosering en dosistitratie (2008).

Bij toepassing van opioïden bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker moet worden gestart met een oraal of transdermaal toegediend opioïd. Indien een snel effect gewenst is, wordt gestart met subcutane of intraveneuze toediening van morfine.

Indien wordt gekozen voor de orale toedieningsweg, wordt gestart met morfine, oxycodon of hydromorfon met vertraagde afgifte, aangevuld met een kortwerkend opioïd voor doorbraakpijn. Gebruikelijke startdoses bij opioïdnaïeve patiënten zijn: 2 dd 20 mg (2 dd 10 mg bij patiënten > 70 jaar) slow release morfine of 2 dd 10 mg slow release oxycodon (2 dd 5 mg bij patiënten > 70 jaar). Voor slow release hydromorfon is de laagst mogelijke startdosis 2 dd 4 mg, overeenkomend met 2 dd 30 mg slow release morfine.

Indien wordt gekozen voor de transdermale toedieningsweg, wordt gestart met fentanyl, aangevuld met een kortwerkend opioïd voor doorbraakpijn. De gebruikelijke startdosis bij opioïdnaïeve patiënten is één pleister van 12 µg/ uur om de drie dagen.

Rectale toediening van slow release morfine wordt niet aangeraden als onderhoudsbehandeling. In voorkomende gevallen kan slow release morfine tijdelijk rectaal worden toegediend indien de tabletten niet oraal kunnen worden ingenomen en de fentanylpleister niet kan worden toegepast.

Het effect van de behandeling met opioïden kan worden beoordeeld bij het bereiken van de evenwichtssituatie na vier- tot vijfmaal de halfwaardetijd van het opioïd of de actieve metaboliet(en) daarvan. Voor de praktijk betekent dit dat het effect van oraal toegediend morfine, oxycodon en hydromorfon na 24 uur kan worden beoordeeld en het effect van transdermaal fentanyl na 48 uur.

Submodule: Bijwerkingen (2008).

Voor de behandeling van patiënten met misselijkheid en braken ten gevolge van opioïden zijn metoclopramide en domperidon op grond van het werkingsmechanisme de middelen van eerste keuze. Alternatieven zijn haloperidol en ondansetron.

Bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker met een opioïd moeten laxantia standaard worden voorgeschreven.

Voor de behandeling van patiënten met obstipatie ten gevolge van opioïden heeft een osmotisch laxans (macrogol/elektrolyten, magnesium(hydr)oxide of lactulose) de voorkeur, zo nodig gecombineerd met een contactlaxans (senna of bisacodyl).

Voor de behandeling van patiënten met chronische obstipatie door gebruik van morfine is rotatie naar transdermaal toegediend fentanyl aan te bevelen. Het gebruik van laxantia dient dan wel te worden gecontinueerd.

Bij patiënten behandeld met opioïden voor pijn bij kanker, is sufheid een symptoom dat meestal binnen een paar dagen spontaan verdwijnt. Bij patiënten met persisterende sufheid door gebruik van morfine is opioïdrotatie naar fentanyl aan te bevelen.

Bij patiënten met persisterende sufheid ten gevolge van opioïden kan methyl- fenidaat of modafinil worden voorgeschreven.

Bij patiënten met een delier door gebruik van opioïden moeten andere precipiterende factoren onderkend en zo mogelijk behandeld worden.

Bij een delier ten gevolge van opioïden moet een verlaging van de dosering of opioïdrotatie worden overwogen.

Bij de symptomatische behandeling van een delier ten gevolge van opioïden is een niet-medicamenteuze benadering aangewezen, al dan niet in combinatie met haloperidol.

Bij de behandeling van patiënten met jeuk ten gevolge van opioïden is ondansetron het middel van voorkeur.

Bij de behandeling van patiënten met een droge mond als gevolg van opioïden is stimulatie van de speekselproductie zinvol. In uitzonderlijke gevallen is behandeling met pilocarpine te overwegen.

Bij de behandeling van patiënten met myoklonieën ten gevolge van hoge doses opioïden heeft dosisverlaging of opioïdrotatie de voorkeur. Symptomatisch valt clonazepam of een ander spierverslappend middel te overwegen.

Submodule: Behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker (2015).

Zorg voor goede controle van de achtergrondpijn. Documenteer de reden, de soort, de dosering en de frequentie van de doorbraakmedicatie. Pas in principe de dosering van de onderhoudsmedicatie aan als er meer dan 3x per 24 uur doorbraakmedicatie voor onvoorspelbare doorbraakpijn noodzakelijk is.	1C

Behandel (indien mogelijk) de oorzaak van de doorbraakpijn (bijvoorbeeld met radiotherapie of systeemtherapie).	1C

Vermijd of behandel (indien mogelijk) uitlokkende factoren van de doorbraakpijn.	1C

Combineer de medicamenteuze behandeling van doorbraakpijn met niet-medicamenteuze behandeling en/of (indien mogelijk en zinvol) invasieve technieken.	1C

Start bij onvoorspelbare doorbraakpijn met een snelwerkend fentanylpreparaat (Rapid Onset Opioid, ROO). Schrijf een immediate release (IR) opioïd voor als het effect van het snelwerkend fentanylpreparaat onvoldoende lang aanhoudt.	1B

Kies bij voorspelbare doorbraakpijn voor een IR opioïd of een snelwerkend fentanylpreparaat; houd bij het tijdstip van toediening rekening met de tijd die nodig is voor het optreden van het pijnstillende effect.	1C

Laat u bij de keuze van het soort snelwerkende fentanylpreparaat of van het soort IR opioïd primair leiden door de voorkeur, mogelijkheden en beperkingen van de patiënt; weeg zo nodig de kosten mee bij de keuze.	1B

Start bij een snelwerkend fentanylpreparaat met de laagste dosering (met uitzondering van het sublinguale tablet van 67 microgram) en titreer de dosis aan de hand van het effect op de doorbraakpijn.	1B

Start bij een IR opioïd met 1/6e van de (equivalente) dagdosering van het opioïd.	1C

Submodule: Geneesmiddeleninteracties met opioïden bij pijn bij kanker (2015).

Wees extra alert op geneesmiddeleninteracties met opioïden bij patiënten met polyfarmacie en/of patiënten ouder dan 70 jaar.	1A

Voor apotheker: Overleg bij een klinisch relevante interactie met opioïden met de voorschrijvend arts.	1D

Voor voorschrijvend arts: Overleg bij een klinisch relevante interactie met opioïden met de apotheker.	1D

Submodule: Adjuvante analgetica (2015).

Geef bij gecombineerde nociceptieve en neuropatische pijn een anti-epilepticum (gabapentine of pregabaline) of amitriptyline of een serotonine en noradrenaline heropnameremmer (SNRI, venlafaxine of duloxetine) indien een opioïd alleen niet het gewenste effect geeft.	1C

Geef bij niet-chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn een anti-epilepticum (gabapentine, pregabaline, lamotrigine, levetiracetam) of amitriptyline of een SNRI (venlafaxine of duloxetine).	1C

Geef bij chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn duloxetine, gabapentine of pregabaline. Bij oxaliplatin-geïnduceerde neuropatische pijn kan ook venlafaxine overwogen worden.	2C

Gebruik fenytoïne en valproïnezuur niet in verband met onvoldoende bewijs voor effectiviteit bij patiënten met kanker en, voor fenytoine, niet-lineaire farmacokinetiek.	2C

Geef bij ouderen liever nortriptyline dan amitriptyline vanwege een geringer sedatief en anticholinerg effect.	2D

Overweeg het toevoegen van (es)ketamine bij patiënten met pijn bij kanker wanneer deze met de overige middelen onvoldoende behandeld kan worden.	2C

Overleg met een pijnspecialist of consulent palliatieve zorg bij weinig ervaring met (es)ketamine.	1D

Geef ter voorkoming van een “pain flare “bij radiotherapie, vooraf corticosteroiden voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker	2C

Overweeg het kortdurend toevoegen van corticosteroïden bij pijn bij patiënten met kanker.	2D

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

Submodule: Andere toepassingen van adjuvante analgetica (2008).

Antidepressiva moeten worden overwogen bij depressie bij patiënten met (nociceptieve of neuropathische) pijn bij kanker, niet alleen ter verbetering van de stemming, maar ook ter verlichting van de pijn.

Anxiolytica en antipsychotica moeten worden overwogen bij angst en spanning bij patiënten met pijn bij kanker, niet alleen ter verbetering van de angst, maar ook ter verlichting van de pijn.

Slaapmiddelen moeten worden overwogen bij slaapstoornissen bij patiënten met pijn bij kanker, niet alleen ter verbetering van de slaap, maar ook ter verlichting van de pijn.

Spierrelaxantia kunnen worden overwogen ter behandeling van spierpijn of spierkrampen bij patiënten met pijn bij kanker.

Submodule: Effect van epidurale en intrathecale technieken (2008).

De intrathecale en epidurale toediening van opioïden, zo nodig in combinatie met een lokaal anestheticum en/of clonidine, moet worden overwogen voor de behandeling van patiënten met pijn bij kanker indien orale en transdermale opioïden een onvoldoende pijnstillend effect of een teveel aan bijwerkingen geven.

Module: Invasieve behandelingen van pijn bij kanker (2008).
Submodule: Plexus-coeliacusblokkade (2008).

Het is aan te bevelen om bij patiënten met bovenbuikspijn ten gevolge van een maligniteit een plexus-coeliacusblokkade uit te voeren ter vermindering van de pijn of het opioïdgebruik. Deze behandeling kan reeds worden overwogen zodra er sprake is van behandeling met opioïden.
Een plexus-coeliacusblokkade kan zo nodig worden herhaald.

Submodule: Plexus-hypogastricusblokkade (2008).

Bij patiënten met viscerale pijn, veroorzaakt door tumoren in het bekken, kan uitvoering van een plexus-hypogastricusblokkade worden overwogen.

Submodule: Chordotomie (2008).

Unilaterale chordotomie kan worden uitgevoerd bij eenzijdig gelokaliseerde pijn, onder het niveau van het dermatoom C5.

Gezien de onduidelijkheid over de toegevoegde waarde en het grotere complicatierisico verdient een bilaterale chordotomie bij patiënten met kanker geen aanbeveling.

Chordotomie moet alleen worden uitgevoerd bij patiënten met pijn bij kanker met een levensverwachting van ten hoogste één tot twee jaar.

Chordotomie dient slechts te worden verricht in centra met ruime ervaring in deze behandeling.

Submodule: 'Lower end block' (2008).

De werkgroep is van mening dat een 'lower end block' kan worden overwogen bij perineale pijn bij patiënten met kanker indien andere behandelingen falen.

Een 'lower end block' moet slechts worden uitgevoerd bij patiënten die geen blaas- en rectumfunctie meer hebben.

Submodule: Perifere zenuwblokkaden (2008).

Er kan geen uitspraak worden gedaan met betrekking tot blokkaden van zenuwwortels of perifere zenuwen voor de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

Hoofdstuk 7 Speciale patiëntengroepen

Module: Patiënten met kanker met nierfunctiestoornissen (2008).

Bij milde pijn (stap 1 van de WHO-ladder) bij patiënten met kanker en nierfunctiestoornissen is paracetamol het middel van keus in een dosering van 3 dd 500 mg bij een creatinineklaring <50 ml/min.

NSAIDs moeten niet worden gebruikt bij patiënten met kanker en nierfunctiestoornissen, tenzij er sprake is van dialyse.

Indien bij patiënten met een nierfunctiestoornis wordt gekozen voor stap 2 van de WHO-ladder, is tramadol het middel van keuze in een dosering van 2 dd 50-100 mg.

Bij pijn bij patiënten met kanker en een creatinineklaring <50 ml/min kan morfine beter niet worden voorgeschreven. Bij een klaring >50 ml/min kan de gebruikelijke dosering morfine worden gegeven.

Bij patiënten met pijn bij kanker en een creatinineklaring <50 ml/min die in aanmerking komen voor stap 3 van de WHO-pijnladder, is er voorkeur voor fentanyl (waarbij de dosering niet hoeft te worden aangepast) of voor hydromorfon (waarbij de dosering niet hoeft te worden aangepast bij een creatinineklaring >30 ml/min).

Er kan ook worden gekozen voor methadon (waarbij de dosering niet hoeft te worden aangepast), maar alleen door of in overleg met artsen die ervaring hebben met dit middel.

Bij pijn bij patiënten met kanker die dialyse ondergaan, moet bij gebruik van pijnstillende medicatie die dialyseerbaar is, zoals paracetamol en hydromorfon, rekening worden gehouden met toename van pijn aan het eind van de dialyse. Een extra toediening na dialyse dient te worden overwogen.

Module: Ouderen met kanker (2008).

Bij ouderen met kanker moet actief worden gevraagd naar de aanwezigheid van pijn. Het gebruik van een pijnmeetinstrument verdient de voorkeur.

Bij ouderen met kanker moet, naast de beoordeling van pijn, een oordeel worden verkregen over de cognitie met behulp van de Mini Mental Status Examination (MMSE).
Bij ouderen met lichte tot matige cognitieve beperkingen zijn de Verbal Rating Scale (VRS) en Numerical Rating Scale (NRS) goed bruikbare schalen om pijn te meten.
Bij ernstige dementie en ernstige communicatiestoornissen kan non-verbaal pijngedrag worden geobserveerd met de Facial Action Coding System (FACS).

Behandeling van pijn bij kanker bij ouderen dient in principe op dezelfde manier plaats te vinden als bij jongere patiënten, waarbij rekening moet worden gehouden met comorbiditeit, mogelijke bijwerkingen van (andere) medicatie en kwetsbaarheid.
De kwetsbaarheid kan worden ingeschat met behulp van Comprehensive Geriatric Assessment (CGA).

De medicamenteuze behandeling van ouderen met pijn bij kanker kan verlopen volgens de WHO-pijnladder (zie ook de modules niet-opioiden en chronische pijn) met de volgende kanttekeningen:
Stap 1: Paracetamol is eerste keus. Gebruik van NSAIDs wordt niet aanbevolen.
Stap 2: Advies is om deze stap over te slaan.
Stap 3: Bij ouderen bestaat er op grond van farmacokinetische eigenschappen een voorkeur voor morfine, fentanyl en oxycodon. Bij gebruik van morfine moet de startdosis worden gehalveerd.

Module: Patiënten met kanker in de terminale fase (2008).

In de laatste dagen van het leven van patiënten met pijn bij kanker die opioïden gebruiken, moet worden overwogen of de dosering opioïden moet worden aangepast. Soms is dosisverhoging nodig, maar vaak kan de dosis worden verlaagd door afname van pijn of ten gevolge van verminderde klaring bij achteruitgang van de nierfunctie. Bij dosisverlaging neemt de kans op bijwerkingen (vooral delier) af.

Het is zinvol bij patiënten met pijn bij kanker in de terminale fase aandacht te besteden aan begeleiding en ondersteuning van de naasten.

Hoofdstuk 8 Voorlichting en educatie van patiënten met pijn bij kanker

Module: Voorlichting en educatie van patiënten met pijn bij kanker (2015).

Geef patiënten met pijn bij kanker en hun naasten voorlichting over pijn en de eventuele behandeling ervan.	1B
Pas de gegeven informatie aan op het kennis- en opleidingsniveau van de patiënt, de pijnbehandeling en diens conditie.	1C
Betrek ook naasten bij de voorlichting wanneer mogelijk en na akkoord van de patiënt.	1C
Pijnvoorlichting en educatie wordt bij voorkeur gegeven door zowel de arts als de verpleegkundige.	2D
Gebruik voor de inhoud van de voorlichting tenminste de onderwerpen zoals beschreven in tabel 6.1.	2D
Geef mondelinge voorlichting en educatie en vul deze aan met schriftelijke informatie over pijn en pijnbehandeling.	1C
Zorg voor herhaalde voorlichting en educatie (bij voorkeur wekelijks) voor een optimaal effect.	2D

Module: Therapietrouw van patiënten met pijn bij kanker (2015).

Geef uitleg over indicatie, werking en bijwerkingen van het geneesmiddel.	1D
Evalueer samen met de patiënt of hij zijn medicatie conform het voorschrift gebruikt. Hier is een rol weggelegd voor de voorschrijver en de apotheker.	2D
Wees altijd alert op medicatiefouten en therapie-ontrouw.	2D
Wees alert op (eventueel door angst ingegeven) misverstanden en onjuiste gedachten over het gebruik van pijnmedicatie.	2D
Maak de doseerschema's van de verschillende geneesmiddelen zo eenvoudig mogelijk, waarbij de geneesmiddelen zo veel mogelijk op dezelfde momenten worden ingenomen.	2D

Houd extra rekening met therapie-ontrouw bij ouderen, patiënten met een cognitieve beperking en patiënten die ingewikkelde doseerschema's hebben.	2D

Maak voor de onderhoudsbehandeling zo nodig gebruik van een medicatiecassette of geneesmiddeldoseersysteem en/of schakel een mantelzorger of wijkverpleegkundige in voor het aanreiken van de medicatie.	2D

Voor de apotheker: Zorg voor een correct, up-to-date medicatieoverzicht.	1D

Informeer de patiënt dat hij verantwoordelijk is voor het doorgeven van medicatiewijzigingen aan de apotheek.	2D

Vermeld bij intercollegiale correspondentie altijd de huidige medicatie.	1D

Module: Zelfmanagement van patiënten met pijn bij kanker (2015).

Nodig de patiënt uit zelf zoveel mogelijk de regie van de pijnbehandeling op zich te nemen. Doe dat op basis van de wensen en mogelijkheden van de patiënt.	1D

Zorg ervoor dat de patiënt zowel de informatie krijgt als de vaardigheden leert die hij nodig heeft om de regie over zijn pijnbehandeling te kunnen voeren.	1D

Spreek met alle betrokken hulpverleners af wie voor de patiënt het eerste aanspreekpunt is voor de behandeling van pijn en leg dit vast in de diverse afzonderlijke patiëntendossiers (huisarts, ziekenhuis, verpleeghuis, thuiszorg etc.).	1D

Spreek af hoe de taakverdeling en verantwoordelijkheden van de betrokken hulpverleners verdeeld zijn bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.	2D

Zorg ervoor dat de doelen van de behandeling worden genoteerd in een zorgplan, evenals afspraken over verantwoordelijkheden en beleid, wie wanneer aanspreekpunt is bij problemen, zoals een pijncrisis, en hoe die hulpverlener bereikbaar is.	2D

Houd contact met de patiënt, maak controle-afspraken, evalueer en toets het effect van het zelfmanagement op gezette tijden, stel bij gewijzigde omstandigheden de mate van zelfmanagement bij.	1D

Module: Communicatie met de patiënt (2015)

Goede communicatie tussen hulpverleners en patiënten met pijn bij kanker en diens naasten is essentieel voor het effect van behandeling op pijnklachten.

Hoofdstuk 9 Aanpak en behandelplan

Module: Aanpak en behandelplan (2008)

Bij de analyse en behandeling van pijn bij patiënten met kanker is een multidimensionale benadering essentieel.

Bij de analyse en behandeling van pijn bij patiënten met kanker moet systematisch aandacht worden besteed aan achtereenvolgens: 1. het in kaart brengen van de actuele problematiek (medische gegevens, levensverwachting, inventarisatie van pijn en andere symptomen, functionele capaciteit, mentale status, verwerkingsstrategieën, sociale steun); 2. het formuleren van uitgangspunten en uitvoering van het beleid; 3. evaluatie van het beleid.

In het behandelplan moet aandacht worden besteed aan begeleiding en psycho-educatie, behandeling van de oorzaak van de pijn en symptomatische medicamenteuze, niet-medicamenteuze en/of invasieve behandeling.

Er moet zorg worden gedragen voor goede documentatie, rapportage, overdracht en coördinatie van het beleid.

Hoofdstuk 10 Organisatie van zorg

Module: Dossiervoering (2008).

De bij de patiënt betrokken hulpverleners dienen het zorgdossier zorgvuldig bij te houden.

Module: Taakverdeling en verantwoordelijkheden (2008).

Spreek de taakverdeling en verantwoordelijkheden af van de betrokken hulpverleners bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.	1D
Zorg voor een directe digitale of schriftelijke overdracht van de aanpassingen aan de pijnbehandeling.	1D
Bespreek met de patiënt dat de pijnmeting en de behandeling van pijn een gezamelijke verantwoordelijkheid is van de patiënt en alle betrokken hulpverlners, inclusief de afspraken over de continuïteit van de zorg omtrent pijn.	1D
Voor de medisch specialist: zorg dat de huisarts zo spoedig mogelijk wordt geïnformeerd en betrokken is bij het verloop van de behandeling van pijn bij kanker.	1D
Spreek met alle betrokken hulpverleners af wie voor de patiënt het eerste aanspreekpunt is voor de behandeling van pijn en leg dit vast in de diverse afzonderlijke patiëntendossiers (huisarts, ziekenhuis, verpleeghuis, thuiszorg etc.).	1D
Bespreek bij ieder contactmoment met de patiënt zijn/haar actueel medicatieoverzicht.	1D
De patiënt dient bij elk contact met een hulpverlener een actueel medicatieoverzicht bij zich te hebben.	1D

Informeer bij aanpassingen van de pijnbehandeling (inclusief medicatievoorschrift) altijd het eerste aanspreekpunt.	1D

Overleg met een pijnspecialist of consulent palliatieve zorg als u weinig ervaring heeft het desbetreffende middel c.q. de desbetreffende behandeling.	1D

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn Pijn bij kanker
Met het toenemen van de leeftijd neemt de incidentie van kanker toe. De vergrijzing van de bevolking heeft tot gevolg dat zowel absoluut als relatief steeds meer mensen kanker krijgen. Het absoluut aantal nieuwe kankerpatiënten stijgt al jaren met 3% en ongeveer 3% van de Nederlandse bevolking heeft kanker (RIVM, 2014).

Aan het begin van hun themajaar tegen pijn bij kanker in 2008 stelde de International Association for the Study of Pain (IASP): "Voor de meer dan 10 miljoen mensen die, wereldwijd, ieder jaar gediagnosticeerd worden met een vorm van kanker is pijn, geassocieerd met hun ziekte, een belangrijke bron van zorg. Alhoewel niet iedereen noodzakelijkerwijs pijn krijgt, komt pijn wel frequent voor. De consequenties van onvoldoende behandelde pijn zijn desastreus" (IASP, 2008). Pijn heeft een grote negatieve invloed op de kwaliteit van leven van een patiënt (Kroenke, 2010) en vele psychosociale problemen zijn geassocieerd met pijn bij kanker (Porter, 2011; Rief, 2011). Patiënten vertellen dat de pijn hun concentratie en nadenken verstoort en hen belemmert in het gewone dagelijks leven (Breivik, 2009). Meer dan een derde van de patiënten met kanker beschrijft hun pijn als "distressing" of zelfs als een inacceptabel onderdeel van hun ziekte (Breivik 2009). Goede pijnbehandeling resulteert in klinisch relevante verbeteringen in de kwaliteit van leven van patiënten (Puetzler, 2014).

Pijn is nog altijd een veelvoorkomend symptoom bij patiënten met kanker. Uit een recente systematische review over de prevalentie van pijn in de afgelopen tien jaar blijkt dat 39% van de genezen patiënten, 55% van de patiënten tijdens anti-tumor therapie en 66% van de patiënten in de palliatieve of terminale fase pijn rapporteren. Matig tot ernstige pijn (NRS ≥ 5) werd gevonden bij 38% van de patiënten (Van den Beuken, 2015).

Ondanks dat er de afgelopen jaren een verbetering wordt gezien in de behandeling van pijn bij patiënten met kanker wordt nog steeds een derde van hen onderbehandeld (Greco, 2014).

Nog steeds kunnen vele barrières voor adequate behandeling van pijn geïdentificeerd worden. Een recente review beschrijft het gebrek aan kennis van diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Medische professionals zijn terughoudend bij het voorschrijven van opioïden uit angst voor bijwerkingen, tolerantie en verslaving. Daarnaast wordt de klacht "pijn" bij bepaalde patiënten geïnterpreteerd als stress of angst, waarvoor analgetica niet geïndiceerd zijn (Kwon, 2014). Ook patiënten zijn terughoudend bij het melden van hun pijnklachten en het innemen van de voorgeschreven medicatie. Dit wordt onder andere verklaard doordat patiënten mogelijk bang zijn om verslaafd te raken aan de voorgeschreven medicatie, menen teveel bijwerkingen te krijgen of dat het rapporteren van veel pijn de aandacht van de arts af zal leiden van de behandeling van de kanker zelf (Paice, 2014).

Er wordt onderscheid gemaakt tussen nociceptieve pijn en neuropatische pijn. Nociceptieve pijn wordt veroorzaakt door weefselbeschadiging. Deze vorm van pijn is vaak het gevolg van botmetastasen of infiltratie van weke delen of viscera. Neuropatische pijn kan worden gedefinieerd als pijn ten gevolge van beschadiging van het perifere of

centrale zenuwstelsel. Pijn bij patiënten met kanker is nociceptief in 50 % van de gevallen en neuropatisch in < 10 % van de gevallen; bij 40-50 % is er sprake van zowel nociceptieve als neuropatische pijn. Pijn kan worden veroorzaakt door directe doorgroei van de tumor of metastasen (70%), maar kan ook het gevolg zijn van de behandeling (20%) of van bijkomende ziekten of andere factoren (10%). Pijn bij patiënten met kanker is meestal chronisch van karakter. Tegen de achtergrond van deze chronische pijn en de behandeling daarvan kan de zogenaamde doorbraakpijn optreden die bijzondere aandacht behoeft. Het doel van de behandeling is de pijn op een acceptabel niveau te brengen met aanvaardbare bijwerkingen. Bij optimale behandeling gaan professionals ervan uit dat pijn bij kanker voor ca. 90% van de patiënten goed en eenvoudig behandeld kan worden.

Om de gestructureerde en multidisciplinaire aanpak van pijn te verbeteren is het nodig om richtlijnen te ontwikkelen die helder afwegen wat de beste aanpak is voor de diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker. In 2008 verscheen voor het eerst de multidisciplinaire evidence based richtlijn 'Diagnostiek en Behandeling van Pijn bij Patiënten met Kanker'. Deze richtlijn was de eerste multidisciplinaire richtlijn met een belangrijke inbreng van patiënten. Als start werd toen gekozen voor een uitgebreide knelpuntanalyse van het werkveld die werd verricht door de regionale tumorwerkgroepen en van waaruit in totaal 22 uitgangsvragen werden geformuleerd. Deze vragen dienden als basis voor de hoofdstukken waarin aanbevelingen geformuleerd werden. Deze richtlijn heeft een grote impact (gehad) op de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

Na zes jaar werd vastgesteld dat er verschillende hoofdstukken van de multidisciplinaire richtlijn uit 2008 toe waren aan herziening. Er moesten nieuwe adviezen en aanbevelingen geformuleerd worden op basis van nieuwe ontwikkelingen. Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) werd er een nieuwe richtlijnwerkgroep samengesteld (voor samenstelling van de vertegenwoordigende verenigingen zie het tabblad verantwoording) die in samenwerking met het Kennisinstituut van Medisch Specialisten in een periode van 2 jaar 11 nieuwe uitgangsvragen formuleerde en beantwoordde, voornamelijk gericht op de hoofdstukken die het meest aan herziening toe waren. De hoofdstukken die bij deze herziening niet aan bod kwamen zijn overgenomen in deze richtlijn zonder herziening, dit wordt, waar van toepassing, per hoofdstuk duidelijk aangegeven.

Doel van de richtlijn

Specifieke doelen van deze evidence based richtlijn voor pijn bij patiënten met kanker zijn het verkrijgen van uniformiteit met betrekking tot de signalering, diagnostiek, behandeling en een betere begeleiding van patiënten met pijn bij kanker vanuit de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming, gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Hiervoor zijn kaders nodig waarbinnen de multidisciplinaire zorg van deze patiënten kan plaatsvinden. Daarnaast zal worden ingegaan op de signalering en diagnostiek van pijn bij patiënten met kanker, waarbij een gestandaardiseerde pijnanamnese centraal staat, mede omdat patiënten vaak terughoudend zijn in het rapporteren van hun pijn en hiervoor medicatie of beter pijnstillers) of specifieke behandeling aan te vragen (Ward, 1993). Deze richtlijn draagt tevens bij aan een verbeterde communicatie tussen behandelaars onderling en tussen de patiënt, diens naasten en behandelaars. De richtlijn beperkt zich tot pijn bij patiënten met kanker en is zowel van toepassing op de curatieve fase als op de palliatieve fase. Preventie

van pijn bij patiënten met kanker wordt in deze richtlijn niet besproken, omdat hierover onvoldoende gegevens beschikbaar zijn in de literatuur.

Afbakening van de richtlijn

Deze richtlijn richt zich op alle volwassen patiënten met kanker die pijn ervaren die zich zowel in de curatieve als in de palliatieve fase kunnen bevinden. De volgende thema`s zijn in de herziene versie van de richtlijn uitgewerkt: pijnschalen, doorbraakpijn, chronische pijn, bijzondere patiëntengroepen, voorlichting en educatie, zelfstandigheid van de patiënt, therapietrouw, multidimensionele benadering, adjuvante analgetica, toxiciteit, geneesmiddelen interacties en taakverdeling en verantwoordelijkheid. De overige hoofdstukken werden zonder herziening overgenomen uit de richtlijn diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker uit 2008. Dit betreft modules over de volgende onderwerpen: chemotherapie en antihormonale therapie, radiotherapie, radionucliden, chirurgie, revalidatie, fysiotherapie, psychologische begeleiding, niet-opioiden, invasieve behandeling van pijn bij kanker, speciale patiëntengroepen en dossiervoering.

De huidige richtlijn verschilt van de richtlijn 'Pijn in de palliatieve fase' van het Integraal Kankercentrum Nederland in twee opzichten:

1. De NVA-richtlijn heeft uitsluitend betrekking op pijn bij patiënten met kanker;
2. De NVA-richtlijn heeft betrekking op patiënten in zowel de curatieve als de palliatieve fase.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met pijn bij kanker: huisartsen, specialisten ouderengeneeskunde, medisch specialisten, apothekers, ziekenhuisapothekers, psychosociale hulpverleners, (gespecialiseerde) verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten en consulenten, consulenten palliatieve zorg en fysiotherapeuten.

Literatuur

Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. Ann Oncol. 2009;20:1420–1433.

Greco MT, Roberto A, Corli O, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. J Clin Oncol. 2014;32:4149–4154.

IASP, http://www.iasp-pain.org/GlobalYear/CancerPain, accessed 09/06/ 2015.

Kroenke K, Theobald D, Wu J, et al. The association of depression and pain with health-related quality of life, disability, and health care use in cancer patients. J Pain Symptom Manage. 2010;40:327–341.

Kwon JH. Overcoming barriers in cancer pain management. J Clin Oncol. 2014;32:1727–1733.

Paice JA, Von Roenn JH. Under- or overtreatment of pain in the patient with cancer: how to achieve proper balance. J Clin Oncol. 2014;32(16):1721-6.

Porter LS, Keefe FJ. Psychosocial issues in cancer pain. Curr Pain Headache Rep. 2011;15(4):263-70.

Puetzler J, Feldmann RE, Jr., Brascher AK, et al. Improvements in health-related quality of life by comprehensive cancer pain therapy: a pilot study with breast cancer outpatients under palliative chemotherapy. Oncol res treat. 2014;37:456–462.

Rief W, Bardwell WA, Dimsdale JE, et al. Long-term course of pain in breast cancer survivors: a 4-year longitudinal study. Breast Cancer Res Treat. 2011;130(2):579-86.

RIVM. Nationaal Kompas. URL: http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/kanker/kanker-samengevat/.

Van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: Systematic review and meta-analysis 2015 poster EFIC, submitted.

Ward SE, Goldberg N, Miller-McCauley V, et al. Patient-related barriers to management of cancer pain. Pain. 1993;52:319–324

Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling

AGREE II
Deze herziene versie van de richtlijn is opgesteld conform de eisen in het rapport 'Richtlijnen 2.0' van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad kwaliteit van de Orde van Medisch Specialisten. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) (www.agreetrust.org), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen. Bij de bestaande richtlijnmodules werd de kwaliteit van deze artikelen door de werkgroepleden beoordeeld aan de hand van 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling' (EBRO)-beoordelingsformulieren.

De hieronder beschreven methodiek voor richtlijnontwikkeling heeft betrekking op de herziene richtlijnmodules. De volgende thema`s zijn in de herziene versie van deze richtlijn uitgewerkt: pijnschalen, doorbraakpijn, chronische pijn, bijzondere patiëntengroepen, voorlichting en educatie, zelfstandigheid van de patiënt, therapietrouw, multidimensionele benadering, adjuvante analgetica, toxiciteit, geneesmiddelen interacties en taakverdeling en verantwoordelijkheid. De overige hoofdstukken werden zonder herziening overgenomen uit de richtlijn diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker uit 2008.

Werkgroep
Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2013 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met pijn bij kanker (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroep, verantwoordelijk voor de ontwikkeling van de richtlijn, is opgesplitst in een kerngroep en een klankbordgroep. De kerngroep heeft zich gericht op de daadwerkelijke ontwikkeling van de richtlijn en was verantwoordelijk voor het schrijven van de teksten. De klankbordgroep heeft op gezette momenten commentaar op de conceptrichtlijn gegeven.

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.
De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Belangenverklaring
De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Een overzicht hiervan vindt u in de bijlage bij deze richtlijn.

Knelpuntenanalyse
Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Tevens zijn in een invitational conference knelpunten besproken

waarbij, naast de partijen in de werkgroep, aanwezig waren de zorgverzekeraars CZ en VGZ. Een verslag hiervan kunt u vinden in bijlage bij de richtlijn.

Patiëntenperspectief
Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door middel van een enquête. Een globale samenvatting van de resultaten is als bijlage bij de richtlijn gevoegd. De resultaten van de enquête zijn waar mogelijk verwerkt in de richtlijn.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten
Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn vervolgens verder uitgewerkt door de leden van de kerngroep en tijdens de kerngroepvergadering vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de kerngroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De kerngroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang als kritiek, belangrijk en onbelangrijk. Tevens definieerde de kerngroep, voor zover mogelijk, wat zij voor een bepaalde uitkomstmaat een klinisch relevant verschil vond, dat wil zeggen wanneer de verbetering in uitkomst een verbetering voor de patiënt is.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur
Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen en naar systematische reviews in Medline (OVID) en Cochrane Library. Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De kerngroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag. De gedetailleerde zoekstrategieën zijn vermeld in een bijlage bij de richtijn.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies
Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de kolom ‘Beoordeling kwaliteit studie’ van een evidencetabel.

Samenvatten van de literatuur
De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie http://www.gradeworkinggroup.org/handbook).

GRADE	Definitie
Hoog	– het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan; – er is veel vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;
Matig	– het is mogelijk dat de conclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan; – er is matig vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie.
Laag	– het is waarschijnlijk dat de conclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan; – er is beperkt vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie.
Zeer laag	– de conclusie is zeer onzeker; – er is weinig vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie.

B) Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose

Bij dit type vraagstelling kan GRADE (nog) niet gebruikt worden. De bewijskracht van de conclusie is bepaald volgens de gebruikelijke EBRO-methode (Van Everdingen, 2004).

Formuleren van de conclusies

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar een of meer artikelen, maar wordt getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden door de werkgroep de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen.

Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose is het wetenschappelijke bewijs samengevat in een of meerdere conclusie(s), waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven. Omwille van de homogeniteit is het niveau van bewijs voor alle conclusies weergegeven als hoog/matig/laag/zeer laag, waarbij EBRO niveau 1 is vertaald naar hoog, 2 naar matig, 3 naar laag en 4 naar zeer laag.

Wanneer er voor een uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek werd verricht, is de literatuur niet beoordeeld op kwaliteit en is de kracht van het bewijs niet bepaald.

Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover niet wetenschappelijk onderzocht, vermeld onder het kopje 'Overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen
De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen. Bij het formuleren en graderen van de aanbeveling worden minimaal de volgende vier factoren in ogenschouw genomen: algehele kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs; balans tussen voor- en nadelen van de interventie; waarden en voorkeuren van professional en patiënten; en beschikbare middelen.

De aanbevelingen zijn voorzien van een gradering met cijfers en letters om de verhouding tussen de kwaliteit van de evidence en de sterkte van de aanbeveling weer te geven (zie onderstaande tabel). Deze werkwijze is gebaseerd op de methodiek zoals voorgesteld door de GRADE working group (zie http://www.gradeworkinggroup.org/handbook).

Gradering van aanbevelingen	
Kwaliteit van de evidence	*Letter*
Hoog	A
Matig	B
Laag	C
Zeer laag	D
Sterkte van de aanbeveling	*Cijfer*
Sterke aanbeveling	1
Zwakke aanbeveling	2

Indicatorontwikkeling
Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werd gekeken naar de indicatoren die al voorhanden zijn in het veld op het gebied van pijn bij kanker. Er werd op basis van consensus een bijlage geschreven over implementatie en gebruik van indicatoren. Vanwege de beschikbaarheid van relevante indicatoren op het gebied van pijn bij kanker werd bewust afgezien van ontwikkeling van nieuwe indicatoren. Deze zijn opgenomen in een bijlage bij de richtlijn.

Kennislacunes
Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is.

Commentaar- en autorisatiefase
De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Implementatie
In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt opgenomen in de richtlijnendatabase (www.richtlijnendatabase.nl) waarmee hij toegankelijk is voor alle relevante beroepsgroepen en patiënten. Daarnaast wordt er een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in tijdschriften van de deelnemende wetenschappelijke verenigingen. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de Kwaliteitskoepel: www.kwaliteitskoepel.nl en websites van betrokken wetenschappelijke verenigingen.

Juridische betekenis van richtlijnen

Een richtlijn moet op de eerste plaats voornamelijk gericht zijn om zorgverleners te ondersteunen in hun praktijkvoering wanneer zij nog niet veel ervaring hebben. Daarnaast zijn richtlijnen een waardevolle bron van informatie zodat zorgverleners snel kennis kunnen nemen van de huidige state of the art behandelingen die enig niveau van bewijs hebben. Bij het ontbreken van bewijs kunnen de experts van een richtlijnen commissie ook de eigen expertise een plek geven op voorwaarde dat hierover consensus bestaat. Deze laatste aanbevelingen die hieruit volgen, hebben daardoor vaak de laagste level of evidence. Het uitvoeren van systematisch goed uigevoerd onderzoek kan het niveau van evidentie van deze expert opinies en aanbevelingen verhogen bij aantoonbaar bewijs.
Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten zoveel mogelijk op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen die zorgverleners idealiter en waar mogelijk dienen te volgen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg voor de gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn, bijvoorbeeld wanneer andere aandoeningen of andere medicatie met het hier voorgestelde beleid interfereert. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit – indien relevant – in overleg met de patiënt te gebeuren. Afwijkingen van de richtlijn dienen altijd beargumenteerd en gedocumenteerd te worden in het patiëntendossier.

Herziening

De richtlijnwerkgroep heeft als doel de richtlijn periodiek (digitaal) van updates te voorzien.

De NVA is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Literatuur

Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328(7454):1490.

Van Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ, et al. Evidence-based richtlijnontwikkeling. Bohn Stafleu Van Loghum 2004.

Hoofdstuk 3 Multidimensionele benadering van pijn bij patiënten met kanker

Module: Multidimensionele benadering van pijn
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2015.

Uitgangsvraag
Op welke wijze dient de multidimensionele benadering van pijn bij kanker te worden vormgegeven?

Inleiding
Bij de behandeling van pijn bij kanker is het belangrijk om niet alleen de ziekte, maar de hele patiënt te begrijpen en dit bij de beoordeling en behandeling van de pijn te betrekken. Daarbij onderscheiden wij een somatische, psychische, sociale en spirituele dimensie. Dit concept van pijn wordt 'total pain' genoemd. In de huidige situatie worden de niet-somatische dimensies onderbelicht en wordt pijn mede daardoor niet optimaal behandeld. Doel van deze uitgangsvraag is om te komen tot aanbevelingen hoe de pijn van de patiënt holistisch, namelijk als geheel van meerdere dimensies, begrepen en behandeld kan worden.

Zoeken en selecteren
In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en originele artikelen. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage. De literatuurzoekactie leverde 125 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische review of origineel onderzoek;
- waarin het effect van de multidimensionele benadering van pijn (zoals beschreven door Cicely Saunders) op pijnintensiteit werd beschreven;
- bij patiënten met pijn bij kanker.

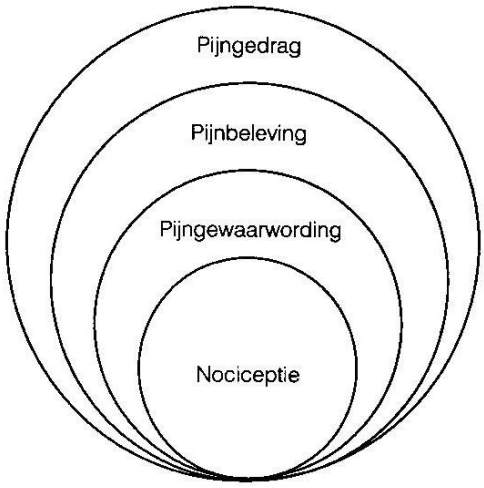
Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 16 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 16 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en nul studies definitief geselecteerd.

Samenvatting literatuur
Er zijn geen onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. De redenen voor exclusie kunt u in de bijlage vinden.

Conclusies
Niet van toepassing.

Overwegingen
Pijn is meer dan een lichamelijke gewaarwording. Pijn beïnvloedt ook het psychisch, sociaal en spiritueel welbevinden en het functioneren van de patiënt. Omgekeerd hebben niet-somatische factoren ook invloed op de ervaren pijn. Dat geldt voor elke pijn, maar des te meer voor pijn bij patiënten met kanker. Er zijn meerdere modellen waarin deze samenhang tussen de verschillende aspecten van pijn goed tot uitdrukking gebracht wordt. Het model van Loeser (figuur 3.1) bestaat uit vier elkaar omvattende, steeds grotere cirkels die de vier niveaus van pijn weergeven. De kleinste cirkel is de weefselbeschadiging. Deze wordt door Loeser de nociceptieve component genoemd. Daaromheen ligt de tweede cirkel, de pijngewaarwording, datgene wat het centraal zenuwstelsel als somatische pijn waarneemt. De derde cirkel is de pijnbeleving: hoe de patiënt de pijn ervaart door beïnvloeding van de somatische pijn door psychische, sociale en spirituele factoren. Tenslotte de grootste cirkel, het pijngedrag. (Loeser, 1980).

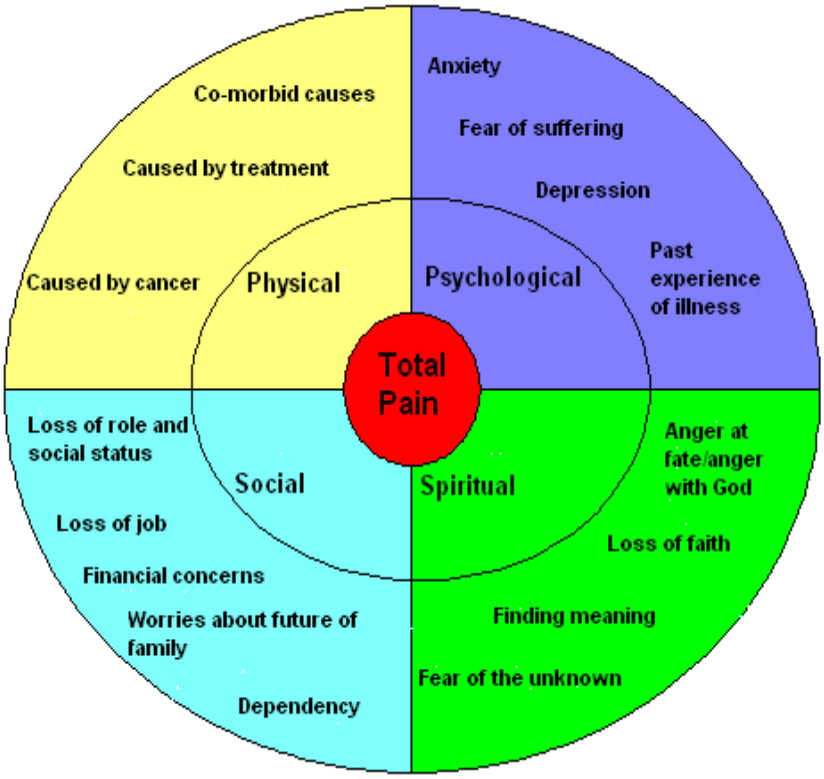
Figuur 3.1 Pijnmodel Loeser



Een begrip dat in de palliatieve zorg al tientallen jaren gebruikt wordt is 'total pain' (figuur 3.2). Het werd reeds in de zestiger jaren geïntroduceerd door Saunders en later door de WHO omarmd. 'Total pain' is ook buiten de palliatieve zorg een bruikbaar concept. Het is van toepassing is op alle patiënten met pijn, dus ook op patiënten met kanker die curatief behandeld worden. Saunders onderscheidt vier dimensies, de somatische, psychische, sociale en spirituele dimensie, die elkaar wederzijds beïnvloeden en tezamen de door de patiënt ervaren pijn, de 'total pain', vormen. De somatische dimensie betreft de door de ziekte of de behandeling veroorzaakte pijn ten gevolge van weefselbeschadiging. Ook de functionele status van de patiënt valt onder de somatische dimensie. Met functionele status wordt bedoeld de mate van comfort in verschillende houdingen en bij verschillende bewegingen. Gebrek aan comfort kan pijn veroorzaken. Het comfort kan vergroot worden door aan de omstandigheden aangepaste kleding en (zo nodig) incontinentiemateriaal, door optimaal gebruik van hulpmiddelen zoals een dekenboog, rollator en tillift en door interventies die door de ergo- en fysiotherapeut ingezet worden. De psychische dimensie heeft betrekking op affectieve en cognitieve kenmerken van de patiënt. Depressie en rouw behoren tot de psychische dimensie, evenals emoties zoals angst, verdriet, boosheid, schuldgevoelens, schaamte, spanning, (onvoldoende) acceptatie van de ziekte, wanhoop en eenzaamheid. Ook het gevoel niet serieus genomen te worden door een hulpverlener kan een belangrijke psychische factor zijn. Het uitvragen van de biografie van de patiënt is belangrijk voor het begrijpen van de psychische dimensie. Zo kunnen eerdere

negatieve ervaringen van de patiënt met andere patiënten met (pijn bij) kanker veel angst veroorzaken. De sociale dimensie heeft betrekking op de relatie van de patiënt tot zijn omgeving en de invloed daarvan op de pijn. Het betreft bijvoorbeeld culturele aspecten, financiële problemen, arbeidsgerelateerde problemen, conflicten, zorgen om naasten en de reactie van naasten op de ziekte of op de pijn. De spirituele dimensie betreft zingeving en levensbeschouwing, bijvoorbeeld in het kader van religie, van (verlies of verandering van) identiteit, (verlies van) hoop, existentiële angst, confrontatie met sterfelijkheid of verandering van de betekenis van het bestaan. Het samenspel van de vier dimensies bepaalt de pijnbeleving en het pijngedrag.

Figuur 3.2 'Total pain' model Saunders



Als de vier dimensies van pijn door één zorgverlener beoordeeld worden, spreekt men van een holistische benadering. Er is geen wetenschappelijke literatuur gevonden die de effectiviteit van een holistische benadering van pijn bij kanker aantoont. Dit is een onderwerp dat zich niet goed leent voor het doen van wetenschappelijk onderzoek. De werkgroep is van mening dat er bij behandeling van pijn bij kanker aandacht besteed dient te worden aan de vier dimensies van pijn (somatisch, psychisch, sociaal, spiritueel) en dat dit zal leiden tot betere controle van de pijn. Huisartsen, specialisten ouderengeneeskunde, geriaters en revalidatieartsen zijn, veel meer dan orgaanspecialisten, gewend aan een holistische benadering. Vaak is een multidisciplinaire benadering noodzakelijk. Naast artsen en verpleegkundigen kunnen bijvoorbeeld een psycholoog, maatschappelijk werker, geestelijk verzorger, fysiotherapeut en/of ergotherapeut bij de diagnostiek en behandeling van de pijn betrokken worden. (H)erkenning en behandeling van niet-somatische dimensies van pijn zijn essentieel voor adequate pijnbestrijding. De patiënt voelt en beleeft de pijn als fysieke pijn en is zich vaak niet bewust van andere dan fysieke aspecten van de pijn. Het betrekken van hulpverleners die zich bedienen van uiteenlopende referentiekaders bevordert een brede,

multidimensionele kijk op de (pijn van) de patiënt. Goede communicatie met de patiënt, maar vooral ook tussen de verschillende hulpverleners, is belangrijk voor het welslagen van een multidisciplinaire aanpak.

Aanbevelingen

Voor iedere hulpverlener betrokken bij de behandeling van patiënten met kanker en pijn: schenk aandacht aan de vier dimensies (somatisch, psychisch, sociaal en spiritueel) bij de diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Stel de oorza(a)k(en) en beïnvloedende factoren van de pijn vast.	1D

Voor de huisarts: informeer en betrek zo nodig de medisch specialist bij de diagnostiek en behandeling van pijn bij kanker.	1D

Schakel een geschikte gespecialiseerde psychosociale hulpverlener in (zoals een psycholoog, psychiater, maatschappelijk werker en/of geestelijk verzorger, bij voorkeur met ervaring met patiënten met kanker) als uit de pijnanamnese blijkt dat psychische, sociale en/of spirituele aspecten een belangrijke bijdrage aan de pijn (lijken te) leveren.	2D

Overweeg een verwijzing naar een revalidatiearts wanneer chronische pijnklachten bij kanker samengaan met aanzienlijke beperking in het dagelijks functioneren en waarbij eerdere behandelingen, gericht op het verbeteren van het functioneren bij pijn, onvoldoende resultaat hebben gehad.	2D

Literatuur

Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. The Lancet. 1999:1607-1609.

Hoofdstuk 4 Diagnostiek van pijn bij patiënten met kanker

Module: Pijnschalen en meetinstrumenten
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2015.

Uitgangsvraag
Welke (meet)instrumenten zijn het meest geschikt bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met pijn bij kanker?

Inleiding
Bij het beoordelen van pijn bij patiënten met kanker, en vervolgens bij het behandelen van de klacht en het begeleiden van de patiënt, is het van belang de aard van de pijn goed in kaart te brengen en het beloop van ervaren pijn in de loop van de tijd te vervolgen. Hiertoe kunnen specifieke pijnvragenlijsten gebruikt worden als meetinstrument voor signalering, screening en monitoring. Het doel van de uitgangsvraag is te komen tot meer uniformiteit in hoe pijn uitgevraagd, gemeten en vervolgd wordt, om zo tot een effectieve, integrale pijnbehandeling te komen. Hierbij zijn enkel in de Nederlandse taal beschikbare en gevalideerde meetinstrumenten in beschouwing genomen.

Zoeken en selecteren
Voor dit onderdeel van de herziening van de richtlijn is geen nieuwe systematische literatuuranalyse volgens de GRADE methodiek uitgevoerd. De literatuur is daarom niet systematisch beoordeeld. Wel werd aan de hand van nieuw verschenen systematische reviews, meta-analyses andere relevante literatuur nagegaan of nieuwe bevindingen of inzichten aanleiding geven de aanbevelingen uit de vorige versie van de richtlijn uit 2008 te herzien. Hiervoor werd een literatuursearch uitgevoerd naar studies die zijn verschenen na de literatuursearch van de vorige versie van de richtlijn. In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials en ander vergelijkend onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage. De literatuurzoekactie leverde 541 treffers op.

Bij de rapportage van de bevindingen zijn alleen die (meet)instrumenten besproken die beschikbaar zijn in Nederland en zijn gevalideerd in de Nederlandse taal.

Beschrijving van de studies
Bij de beantwoording van de uitgangsvraag werd net als bij de vorige richtlijn de systematische review van Jensen uit 2003 als uitgangspunt gebruikt, aangevuld door een systematische review van Hjermstad uit 2011, een review van Oldenmenger (2013) en een studie van Van Seventer (2013). De review van Jensen gaf een uitgebreide beschrijving van de literatuur betreffende de validiteit en betrouwbaarheid van verschillende meetinstrumenten voor pijn bij kanker. De meer recente studie van Hjermstad onderzocht eveneens de validiteit en betrouwbaarheid van de meetinstrumenten, zowel in een bredere patiëntengroepen dan Jensen als in een subanalyse voor studies met patiënten met kanker en pijn. Oldenmenger gaf een

overzicht van recente literatuur betreffende de overgangen (afkapwaarden) tussen milde en matige pijn en tussen matige en ernstige pijn. De studie van Van Seventer betrof een validatiestudie voor het gebruik van de DN4, een diagnostisch meetinstrument voor neuropatische pijn (zie appendix aan het eind van dit hoofdstuk). Alle uitspraken hieronder komen voort uit Jensen en/of Hjermstad, tenzij anders vermeld.

Samenvatting literatuur

Voor de pijnmeting bij patiënten met kanker wordt onderscheid gemaakt tussen unidimensionele en multidimensionele pijnvragenlijsten. Bij unidimensionele metingen wordt uitsluitend gevraagd naar de intensiteit van de pijn. Bij multidimensionele metingen wordt ook aandacht besteed aan de psychologische, sociale en functionele dimensies van pijn, ofwel, wat betekent het hebben van pijn voor de patiënt. Dit kan met behulp van een specifieke pijnanamnese of door middel van aanvullende vragen.

Unidimensionele metingen

Bij de unidimensionele metingen wordt gebruikt gemaakt van verschillende schalen (zie appendix aan het eind van dit hoofdstuk):

- Visual Analogue Scale (VAS). De standaard VAS is een lijn van 10 centimeter, met aan de uiteinden ‘geen pijn' en ‘ergst denkbare pijn';
- Numerical Rating Scale (NRS). De NRS is een schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (ergst denkbare pijn);
- Verbal Rating Scale (VRS). In de VRS zijn verschillende schalen beschikbaar, van een vier woorden schaal (geen, licht, matig, ernstig) tot een zes punts-schaal (geen, heel licht, licht, nogal, ernstig, heel ernstig). Deze laatste schaal is vertaald en gevalideerd in diverse talen, inclusief het Nederlands.

Beide reviews concludeerden dat alle drie de schalen valide, betrouwbaar en bruikbaar zijn gebleken. De VAS is de meest abstracte schaal en blijkt in de dagelijkse praktijk het moeilijkste te hanteren. De VRS is de minst gevoelige schaal maar is gemakkelijk in gebruik. Bij patiënten met verminderde cognitieve vermogens is een 4-punts VRS de meest optimale keuze. De NRS is gevoelig voor verandering en wordt goed geaccepteerd door patiënten. In onderzoeken waarbij deze schalen onderling vergeleken zijn, komt naar voren dat de schalen in gelijke mate valide en betrouwbaar zijn. Tevens wordt aangegeven dat in de praktijk de NRS de meest bruikbare keuze is.

De betekenis van de uitkomsten van de NRS en de VAS zijn ook onderzocht. Hierbij is onderzocht in welke mate de pijnintensiteit zoals aangegeven door de patiënt zijn dagelijks functioneren beïnvloedt. Meestal wordt de indeling milde pijn (NRS-score 1 tot en met 3-4), matige pijn (score 4-5 tot en met 6) en ernstige pijn (score 7 tot en met 10) gehanteerd (Serin, 1995). Oldenmenger concludeert dat de literatuur geen eenduidigheid geeft over de overgangen tussen milde en matige pijn en tussen matige en ernstige pijn (Oldenmenger, 2013). De studie concludeert dat bewezen is dat een pijncijfer van 5 en meer een grote invloed heeft op het dagelijks functioneren. Ter evaluatie van een behandeling kan hiernaast ook gebruik gemaakt worden van de klinisch relevante afname van pijn, wat een vermindering in pijnintensiteit van twee punten (op een 0 tot 10 schaal) inhoudt en/of een afname van pijnintensiteit van 30% (Jensen, 2003; Farrar, 2001).

Multidimensionele meting
Voor de multidimensionele meting van pijn kan gebruik gemaakt worden van specifieke multidimensionele pijnvragenlijsten, zoals de Brief Pain Inventory (BPI) of de McGill Pain Questionnaire (MPQ) (zie appendix aan het eind van dit hoofdstuk). De BPI wordt momenteel het meest gebruikt en is een simpel en makkelijk instrument dat informatie geeft over de intensiteit van de pijn op een 0 tot 10 schaal, op vier wijzen gemeten; op dit moment, de minst, de ergste en de gemiddelde pijn. De BPI geeft tevens de ingenomen pijnmedicatie, de locatie van de pijn, de invloed van pijn op het dagelijks functioneren (=interferentie) met behulp van zeven vragen en de mate waarin door de interventie de pijn is afgenomen (0 tot 100%) aan. De MPQ is een lange (78 items) vragenlijst die samengestelde metingen van vier dimensies van pijn beschrijft, namelijk sensorisch, affectief, evaluatief en overig. Er is een verkorte (short-form) MPQ ontwikkeld welke 15 items bevat. De associatie tussen de unidimensionele pijnmeting met bijvoorbeeld een NRS en de MPQ is matig. Gebruik van de MPQ geeft meer inzicht in de diversie dimensies van pijn. Overige vragenlijsten zoals de Rotterdamse Symptom CheckList (RSCL) of de SF-36 zijn nog uitgebreider, maar niet pijn-specifiek genoeg.

Pijndifferentiatie
Zoals in hoofdstuk 1 beschreven wordt onderscheid gemaakt tussen nociceptieve en neuropathische pijn. Dit onderscheid heeft grote consequenties voor de behandeling.

Om neuropatische pijn te kunnen onderscheiden is de DN4 vragenlijst (Douleur Neuropathique) (Bouhassira, 2005) ontwikkeld (zie appendix aan het eind van dit hoofdstuk). De DN4 is vertaald in het Nederlands en gevalideerd bij niet-oncologische patiënten en bestaat uit tien items (zeven voor de patiënt, drie voor de arts) (Van Seventer, 2013). Bij een afkapwaarde van >4 is er hoogst waarschijnlijk sprake van neuropatische pijn.

Een derde aparte entiteit is doorbraakpijn, waaraan aparte aandacht dient te worden besteedt. Doorbraakpijn wordt gedefinieerd als een voorbijgaande exacerbatie van pijn die spontaan optreedt, of optreedt in relatie met een specifieke voorspelbare of onvoorspelbare factor, ondanks relatief stabiele en voldoende gereguleerde achtergrondpijn (Davies, 2009). Voor doorbraakpijn zijn geen aparte gevalideerde vragenlijsten beschikbaar in het Nederlands. Brunelli (2010) toonde dat voor het meten van doorbraakpijn de NRS het meest bruikbaar is (Hjermstad, 2011; Brunelli, 2010).

Pijnmetingen door derden
Bij voorkeur wordt de mate van pijn door de patiënt zelf gescoord. Indien dit niet mogelijk is, bijvoorbeeld bij patiënten die te suf zijn, is het mogelijk de pijn door anderen te laten scoren. Artsen blijken pijn van patiënten met kanker te onderschatten terwijl naasten de pijn overschatten. De inschatting door verpleegkundigen komt het meest overeen met die van de patiënt (Jensen, 2003).

Conclusies

Geen beoordeling	Voor het meten van pijn bij patiënten met pijn bij kanker zijn zowel de Visual Analogue Scale, de Numeric Rating Scale en de Verbal Rating Scale valide en betrouwbaar. De Numeric Rating Scale is in de praktijk het best bruikbaar. *Jensen, 2003; Hjermstad, 2011*

Geen beoordeling	Het is aannemelijk dat het gebruik van multidimensionele vragenlijsten inzicht geeft in welke mate de patiënt met pijn bij kanker in zijn dagelijks functioneren door de pijn beperkt wordt. *Jensen, 2003*

Geen beoordeling	Het is aannemelijk dat een pijnintensiteit <5 aangeeft dat de pijn voor de patiënt met pijn bij kanker voldoende onder controle is. *Oldenmenger, 2013*

Geen beoordeling	Voor het meten van doorbraakpijn bij patiënten met pijn bij kanker is de NRS het meest bruikbaar. *Hjermstad, 2011; Brunelli, 2010*

Geen beoordeling	Voor het identificeren van neuropatische pijn bij patiënten met pijn bij kanker is de DN4 bruikbaar. *Van Seventer, 2013*

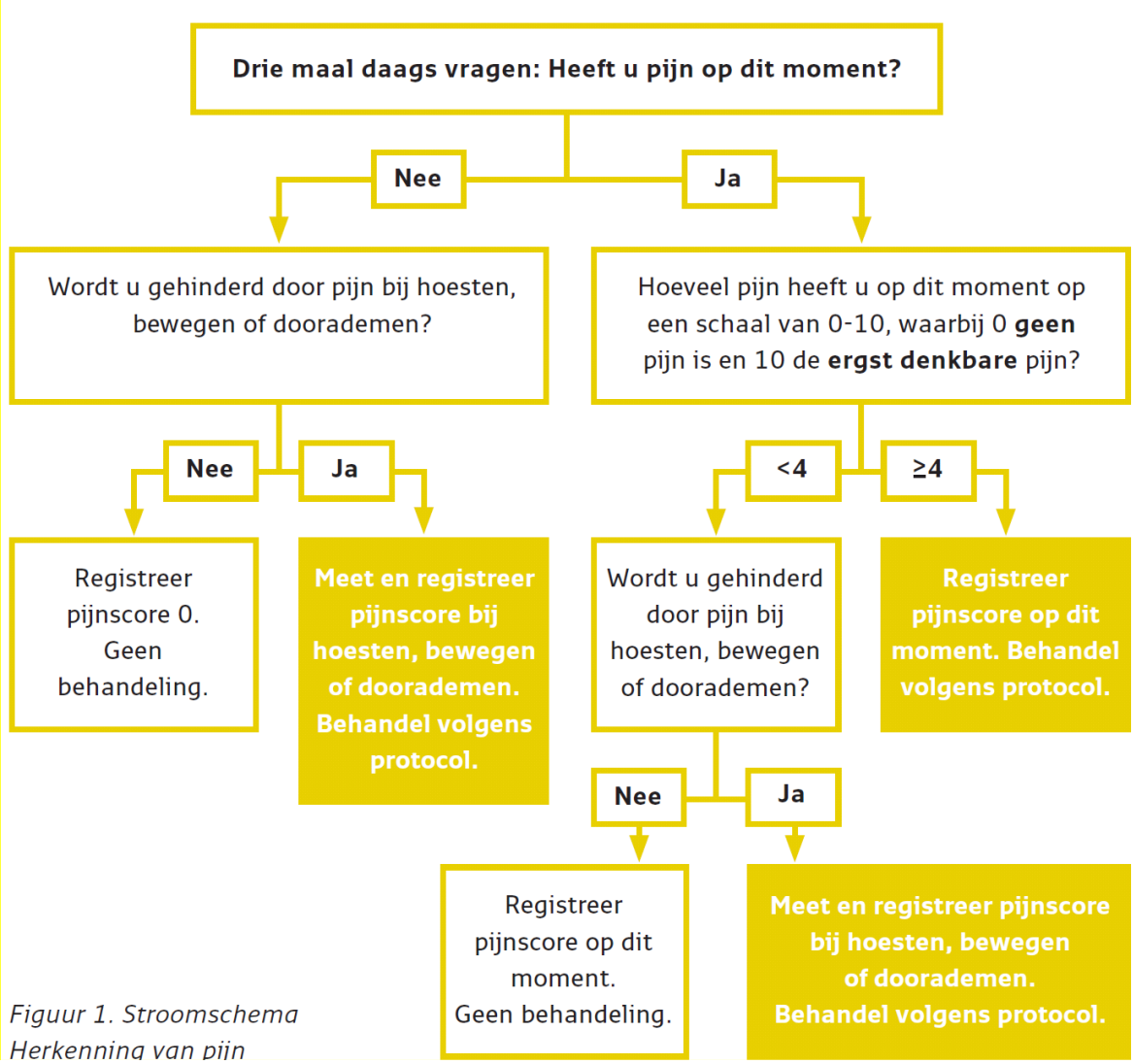
Geen beoordeling	Het is aannemelijk dat dokters de intensiteit van pijn bij patiënten met pijn bij kanker onderschatten en dat de inschatting van verpleegkundigen het meest overeenkomst met die van de patiënt.. *Jensen, 2003*

Overwegingen

Unidimensionele pijnmetingen

In 2009 is in het kader van het VMS Veiligheidsprogramma het thema pijn beschreven voor in het ziekenhuis opgenomen patiënten. Dit betreft echter veelal postoperatieve patiënten. In het programma wordt de 11-punts pijnschaal (NRS) gebruikt en een afkapwaarde van ≥4 voorgesteld waarboven tot actie dient te worden overgegaan. Om eenduidig te zijn stelt de werkgroep voor om ook bij de patiënten met kanker en pijn een afkapwaarde van ≥4 te hanteren en om onderstaand stroomschema te gebruiken (zie figuur 4.1). Deze figuur over de herkenning van pijn is ook van toepassing op pijn bij kanker.

Figuur 4.1 Stroomschema Herkenning van pijn



Figuur 1. Stroomschema Herkenning van pijn

Bron: VMS Veiligheidsprogramma het thema pijn

De populatie zoals door VMS voorgesteld betreft veelal postoperatieve patiënten. In het programma wordt drie keer per dag naar de pijn op dat moment gevraagd. In de verpleegkundige praktijk is dit niet altijd haalbaar en bij patiënten met stabiele pijn niet altijd noodzakelijk. Voor opgenomen patiënten met kanker stelt de werkgroep voor om twee tot drie keer daags pijn te meten. Bij elk polikliniek bezoek moet er naar pijn gevraagd worden en dient dit in het patiëntendossier vastgelegd te worden. In verpleeghuizen, hospices en dergelijke dient bij patiënten die bekend zijn met pijn, of die pijnmedicatie gebruiken dagelijks eenmalig naar pijn gevraagd te worden. Indien er geen pijn gemeld wordt door de bewoner, kan de meting wekelijks gedaan worden. In de thuissituatie kan het dagelijks gebruik van een zogenaamd pijndagboek gestimuleerd worden waarin de patiënt zelf de mate van pijn noteert (zie ook uitgangsvraag Educatie en voorlichting).

Multidimensioneel: de invloed van pijn op dagelijks functioneren
Omdat pijn veelal niet op zichzelf staat maar beïnvloedt wordt door andere symptomen is de werkgroep van mening dat naast pijn er ook altijd gevraagd moet worden naar de invloed van pijn op het dagelijks functioneren en naar alle dimensies van pijn (zie module

multidimensionele benadering van pijn). Hiertoe kan de Landelijke Pijnanamnese gebruikt worden (zie appendix bij de richtlijn). Deze praktische, goed bruikbare Nederlandstalige vragenlijst is ontwikkeld door V&VN Pijnverpleegkundigen en heeft een acceptabele validiteit (Oldenmenger, 2006). De vragenlijst is gestoeld op vragen uit de BPI en de McGill questionnaire, omvat in totaal 15 vragen over diverse aspecten van pijn en geeft de patiënt en de hulpverlener meer inzicht in de ervaren pijn en de invloed van pijn.
Specifiek voor wetenschappelijk onderzoek wordt regelmatig gebruik gemaakt van de zeven vragen uit de BPI over zogenaamde interference: de invloed van ervaren pijn op bijvoorbeeld. slapen, stemming, omgang met anderen en algemene activiteiten.

Doorbraakpijn
Voor doorbraakpijn zijn er tot nu toe geen aparte Nederlandstalige gevalideerde en gepubliceerde vragenlijsten beschikbaar.

Neuropatische pijn
Andere vragenlijsten naast de DN4, zijn de PainDETECT en de LANSS. De PainDETECT bevat 62 items en is recent vertaald, gevalideerd en gepubliceerd (zie appendix aan het eind van dit hoofdstuk) (Timmerman, 2013). De vragenlijst is nog niet gevalideerd voor oncologische patiënten. De LANSS is een vragenlijst die wel in de praktijk gebruikt wordt, maar waarvan de Nederlandse vertaling nog niet gevalideerd en gepubliceerd is (Bennet, 2001). De werkgroep is van mening dat voor het screenen van neuropatische pijn zowel de DN4 als de PainDETECT kunnen worden gebruikt.

Specifieke groepen
Voor het beoordelen van pijn bij patiënten met bijvoorbeeld uitingsbeperkingen, of bij de groep fragiele ouderen met milde cognitieve stoornissen, is het afnemen van een NRS of VAS veelal wel mogelijk. Bij patiënten waarbij dit niet mogelijk is moet vooral gekeken worden naar pijngedrag. Specifieke meetinstrumenten voor het observeren en interpreteren van pijngedrag kunnen hiervoor worden gebruikt, zoals beschreven in de Verenso Richtlijn Pijn (Verenso, 2011).

In de bijlage bij de richtlijn zijn de volgende pijnschalen en meetinstrumenten opgenomen:
- DN4;
- BPI;
- MPQ;
- landelijke pijnanamnese verpleegkundigen;
- PainDETECT.

Aanbevelingen

Gebruik bij voorkeur de Numerical Rating Scale en als tweede keus de Visual Analogue Scale of Verbal Rating Scale voor het meten van pijn bij patiënten met kanker.	1C

Meet pijn regelmatig bij patiënten met kanker. Het aantal keer is afhankelijk van de plaats waar de patiënt verblijft: a. ziekenhuis: Meet bij opgenomen patiënten pijn twee- tot driemaal daags. Meet pijn bij elke poliklinisch bezoek; b. verpleeghuis/hospice: Meet bij patiënten met pijn en/of pijnmedicatie de pijn minimaal eenmaal per dag. Meet pijn bij patiënten zonder pijn minimaal eenmaal per week; c. thuis: Stimuleer patiënten met pijn om dagelijks een pijndagboek bij te houden. Leg alle pijnscores vast in het (elektronisch) patiëntendossier.	1D

Onderneem actie, volgens de beschreven interventies in deze richtlijn, indien de pijnintensiteitsscore ≥4 is (op een 11-punts schaal) en de patiënt hiermee instemt, en evalueer het effect.	1D

Streef bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker naar een afname van de pijnscore met minimaal twee punten of 30% en bij voorkeur naar een pijnintensiteitsscore van <4 (op 11-punts pijnschaal).	1D

Informeer altijd bij de patiënt of de aangegeven pijnintensiteit voor hem acceptabel is.	1D

Gebruik gedragsobservatie-schalen bij patiënten met cognitieve beperkingen die hun pijn niet aan kunnen geven met een Numeric Rating Scale, Visual Analogue Scale of Verbal Rating Scale.	1C

Gebruik de DN4 of de PainDetect om te screenen of een patiënt neuropatische pijn heeft.	1C

Gebruik de Brief Pain Inventory of de McGill Pain Questionnaire om de invloed van pijn op het dagelijks functioneren uit te vragen.	1C

Neem naast het gebruik van meetinstrumenten een multidimensionele pijnanamnese af.	1D

Literatuur

Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain 2001;92(1-2):147-57.

Brunelli C, Zecca E, Martini C, et al. Comparison of numerical and verbal rating scales to measure pain exacerbations in patients with chronic cancer pain. Health Qual Life Outcomes 2010;8:42.

Grond S, Zech D, Diefenbach C, et al. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. Pain 1996;64(1):107-14.

Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. [Review]. Journal of Pain & Symptom Management 2011;41(6):1073-93.

Jensen MP. The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. J Pain. 2003;4(1):2-21. Review.

Oldenmenger WH, de Raaf PJ, de KC, et al. Cut points on 0-10 numeric rating scales for symptoms included in the Edmonton Symptom Assessment Scale in cancer patients: a systematic review. [Review]. Journal of Pain & Symptom Management 2013;45(6):1083-93.

Oldenmenger WH, Stronks DL, et al. Naar een landelijke, uniforme verpleegkundige pijnanamnese. Nederlands Tijdschrift voor Pijn en Pijnbestrijding 2006;25:6-12.
PMID: 14622723
Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, et al. When is cancer pain mild, moderate of severe? Grading pain severity by its interference with function. Pain 1995;61:277-284.
Timmerman H, Wolff AP, Schreyer T, et al. Cross-cultural adaptation to the Dutch language of the PainDETECT-Questionnaire. Pain Pract 2013;13(3):206-14.
Van Seventer R, Vos C, Giezeman M, et al. Validation of the Dutch version of the DN4 diagnostic questionnaire for neuropathic pain. Pain Pract 2013;13(5):390-8.
Verenso Multidisciplinaire Richtlijn Pijn. 2011. www.verenso.nl/assets/Uploads/Downloads/Richtlijnen/VERRichtlijnPijnDeel2web.pdf

Module: Lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2015.

Uitgangsvraag
Wat is de bijdrage van van lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek aan de evaluatie van pijn bij patiënten met kanker?

Zoeken en selecteren
Er is geen literatuur gevonden over de bijdrage van lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek aan de evaluatie van pijn bij patiënten met kanker.

Overwegingen
Pijn bij patiënten met kanker noopt tot een zorgvuldige medische evaluatie door middel van anamnese, lichamelijk onderzoek (inclusief neurologisch onderzoek), het verzamelen van gegevens uit eerder onderzoek en zo nodig gerichte verdere diagnostische procedures. Uit onderzoek van Grond (Grond, 1996) blijkt dat er bij patiënten met pijn bij kanker vaak verschillende somatische oorzaken van pijn aanwezig zijn; bij 30% was er sprake van één pijnsyndroom, bij 39% waren dat er twee en bij 31% meer dan twee. Meer dan bij patiënten met pijn ten gevolge van een niet-oncologische oorzaak dient men alert te zijn op veranderingen in de pijn. Pijn bij patiënten met kanker kent een grilliger beloop: plotselinge veranderingen in het karakter en de ernst van de pijn kunnen duiden op situaties waarin acuut ingrijpen overwogen moet worden (bijvoorbeeld chirurgie bij spontane fracturen). Een anticiperende, proactieve houding van hulpverleners is bij de behandeling van pijn van eminent belang. Er is geen onderzoek gedaan in hoeverre lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek bijdraagt aan een goede evaluatie van pijn. De werkgroep is er echter van overtuigd dat lichamelijk onderzoek en onderzoek naar onderliggende oorzaak en, in sommige situaties aanvullende diagnostiek (bijvoorbeeld röntgenfoto's) bijdraagt aan goede diagnostiek en daarmee mede een basis kan zijn voor een optimale behandeling. Uitzondering is indien de oorzaak al duidelijk is of dit geen consequenties zal hebben in sommige situaties aanvullende diagnostiek (bijvoorbeeld röntgenfoto's) bijdraagt aan goede diagnostiek en daarmee mede een basis kan zijn voor een optimale behandeling.

Aanbevelingen

Verricht een lichamelijk onderzoek om een totaalbeeld te krijgen van de pijn van de patiënt en de mogelijke oorzaken ervan.

Verricht aanvullende diagnostiek naar oorzaken van pijn indien dit noodzakelijk is voor een betere analyse en indien er consequenties voor behandeling of begeleiding zijn. Haalbaarheid en wenselijkheid zijn hierbij eveneens van groot belang.

Literatuur
Grond S, Zech D, Diefenbach C, et al. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. Pain 1996;64(1):107-14.

Hoofdstuk 5 Causale behandeling van pijn bij patiënten met kanker

Module: Chemotherapie en antihormonale therapie
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Inleiding
Wanneer pijn het directe gevolg is van de ziekte (en dus niet van het gevolg van de behandeling ervan of van comorbiditeit) is behandeling door middel van palliatieve chemotherapie of antihormonale therapie een optie.

Zoeken en selecteren
Het literatuuronderzoek leverde een aantal onderzoeken op waarbij op verschillende manieren is gekeken naar het effect van chemotherapie op pijn bij patiënten met kanker. Over het algemeen werd kwaliteit van leven daarbij als primaire (Anderson, 2000; Burris, 1997; Coates, 1987; Osoba, 1999; Stockler, 1998) of secundaire (Abratt, 2004; Assersohn, 2004; Breul, 1997; Dancey, 2004; Fraser, 1993; Geels, 2000; Glimelius, 1996; Glimelius, 1997; Medical Research Council Lung Cancer Working Party, 1993; Nilsson, 2005; Reni, 2005; Sullivan, 1995; Tannock, 2004; Vansteenkiste, 2003) uitkomstmaat genomen en was pijnmeting een onderdeel van de meting van kwaliteit van leven.

Samenvatting literatuur
De onderzoeken zijn verricht bij prostaatcarcinoom (Abratt, 2004; Breul, 1997; Nilsson, 2005; Osoba, 1999; Stockler, 1998; Tannock, 2004), pancreascarcinoom (Burris, 1997; Glimelius, 1996; Reni, 2005), niet-kleincellig (Anderson, 2000; Dancey, 2004; Vansteenkiste, 2003) en kleincellig (Medical Research Council Lung Cancer Working Party, 1993) bronchuscarcinoom, mammacarcinoom (Coates, 1987; Fraser, 1993; Geels, 2000), oesofagus-/maagcarcinoom (Assersohn, 2004; Glimelius, 1997) en colorectaal carcinoom (Sullivan, 1995). Bijna alle onderzoeken waren vergelijkende onderzoeken waarbij werden vergeleken:

- chemotherapie + 'best supportive care' met 'best supportive care' alleen (Anderson, 2000; Burris, 1997; Glimelius, 1996; Glimelius, 1997; Dancey, 2004);
- chemotherapie + antihormonale therapie met antihormonale therapie alleen (Abratt, 2004; Osoba, 1999; Stockler, 1998);
- verschillende soorten chemotherapie (Breul, 1997; Coates, 1987; Fraser, 1993; Geels, 2000; Medical Research Council Lung Cancer Working Party, 1993; Reni, 2005; Sullivan, 1995; Tannock, 2004; Vansteenkiste, 2003);
- chemotherapie met strontium-89 (Nilsson, 2005).

Chemotherapie
De toevoeging van chemotherapie aan 'best supportive care' of aan antihormonale therapie resulteerde in significant betere pijnbestrijding.

Bij de overige onderzoeken werd een significante afname van pijnscores na chemotherapie gezien.

Indien er sprake was van een partiële remissie of stabiele ziekte na chemotherapie, waren de pijnscores lager dan bij patiënten met progressieve ziekte (Geels, 2000; Sullivan, 1995; Vansteenkiste, 2003).

Antihormonale therapie
Het literatuuronderzoek leverde slechts drie niet-gerandomiseerde onderzoeken op naar het effect van antihormonale therapie op pijnklachten bij patiënten met een prostaatcarcinoom (Boccardo, 1990; Da Silva, 1993; Rizzo, 1990). Alle onderzoeken lieten een significante reductie zien van pijnklachten na hormonale behandeling.

Hoewel er geen onderzoeken zijn die het effect van hormonale behandeling op pijn bij patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom aantonen, is de werkgroep van mening dat de klinische praktijk laat zien dat hormonale behandeling bij patiënten met een oestrogeenreceptor (ER)-positief en/of progresteronreceptor (PR-)positief gemetastaseerd mammacarcinoom leidt tot vermindering van pijn, vooral in de aanwezigheid van botmetastasen.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met prostaatcarcinoom. *A2: Osoba, 1999; Stockler 1998* *B: Abratt, 2004* *C: Breul, 1997; Nilsson, 2005; Tannock, 2004*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met pancreascarcinoom. *A2: Burris, 1997;* *B: Glimelius, 1996;* *C: Reni, 2005*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom. *A2: Anderson, 2000;* *B: Dancey, 2004;* *C: Vansteenkiste, 2003*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met kleincellig longcarcinoom. *C: Medical Research Council Lung Cancer Working Party, 1993*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met mammacarcinoom. *C: Coates, 1987; Fraser, 1993; Geels, 2000*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met oesofagus-/maagcarcinoom. *B: Glimelius, 1997* *C: Assersohn, 2004*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat chemotherapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met colorectaal carcinoom. *C: Sullivan, 1995*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat antihormonale therapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met een hormoongevoelig prostaatcarcinoom. *C: Boccardo, 1990; Da Silva, 1993; Rizzo, 1990*

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat antihormonale therapie leidt tot reductie van pijn bij patiënten met een hormoongevoelig mammacarcinoom. *D: Werkgroep*

Overwegingen

De werkgroep is van mening dat chemotherapie en antihormonale therapie een plaats hebben bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Daarbij moeten de gebruikelijke afwegingen worden gemaakt op grond van:

- de potentiële gevoeligheid van de ziekte voor chemotherapie of antihormonale therapie;
- de aanwezigheid van klachten;
- de lichamelijke toestand;
- de wens van de patiënt.

Aanbeveling

Bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker moeten chemotherapie en antihormonale therapie worden overwogen bij tumoren die daarvoor potentieel gevoelig zijn.

Literatuur

Abratt RP, Brune D, Dimopoulos MA, et al. Randomised phase III study of intravenous vinorelbine plus hormone therapy versus hormone therapy alone in hormone-refractory prostate cancer. Ann Oncol 2004;15:1613-21.

Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inope-rable non-small cell lung cancer – a randomized trial with quality of life as the primary outcome. Br J Cancer 2000;83:447-53.

Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. Ann Oncol 2004;15:64-9.

Boccardo F, Decensi A, Guarneri D, et al. Zoladex with or without flutamide in the treatment of locally advanced or metastatic prostate cancer: interim analysis of an ongoing PONCAP study. Eur Urol 1990;18(Suppl 3):48-53.

Breul J, Jakse G, Forster G, et al. 5-Fluorouracil versus folinic acid and 5-fluorouracil in advanced, hormone-resistant prostate cancer: a prospective randomized pilot trial. Eur Urol 1997;32:280-3.

Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvement in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997;15:2403-13.

Coates A, Gebski V, Stat M, et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. New Engl J Med 1987;317:1490-5.

Da Silva FC. Quality of life in prostatic carcinoma. Eur Urol 1993;24(Suppl 2):113-7.

Dancey J, Shepherd FA, Gralla R, et al. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. Lung Cancer 2004;43:183-94.

Fraser A, Dobbs HJ, Ebbs SR, et al. Combination or mild single agent chemotherapy for advanced breast cancer? CMF vs epirubicin measuring quality of life. Br J Cancer 1993;67:402-6.

Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, et al. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2000;18:2395-405.

Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol 1997;8:163-8.

Glimelius B, Hoffmann K, Sjöden PO, et al. Chemotherapy improves quality of life in advance pancreatic and biliairy cancer. Ann Oncol 1996;7:593-600.

Medical Research Council Lung Cancer Working Party. A randomized trial of three versus six courses of etoposide, cyclophosphamide,- methotrexate and vincristine or six courses of etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer II: quality of life. Br J Cancer 1993;68:1157-66.

Nilsson S, Strang P, Ginman C, et al. Palliation of bone pain in prostate cancer using chemotherapy and strontium-89. A randomized phase II study. J Pain Symptom Manage 2005;29:352-7.

Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, et al. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. J Clin Oncol 1999;17:1654-63.

Reni M, Cordio S, Milandri C, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 2005;6:369-76.

Rizzo M, Mazzei T, Mini E, et al. Leuprorelin acetate depot in advanced prostatic cancer: a phase II multicentre trial. J Int Med Res 1990;18(Suppl 1):114-25.

Stockler MR, Osoba D, Goodwin P, et al. Responsiveness to change in health-related quality of life in a randomized clinical trial: a comparison of the prostate cancer specific quality of life instrument (PROSQOLI) with analogous scales from the EORTC QLQ-C30 and a trial specific module. J Clin Epidem 1998;51:137-45.

Sullivan BA, McKinnis R, Laufman LR. Quality of life in patients with metastatic colorectal cancer receiving chemotherapy: a randomized, double-blind trial comparing 5-FU versus 5-FU with leucovorin. Pharmacother 1995;15:600-7.

Tannock IK, Wit R de, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. New Engl J Med 2004;351:1502-12.

Vansteenkiste J, Vandebroek J, Nackaerts K, et al. Influence of cisplatin-use, age, performance status and duration of chemotherapy on symptom control in advanced non-small cell lung cancer: detailed symptom analysis of a randomised study comparing cisplatin-vindesine to gemcitabine. Lung Cancer 2003;40:191-9.

Module: Radiotherapie
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Inleiding
Bij radiotherapie als behandeling van pijn bij patiënten met kanker kan onderscheid worden gemaakt tussen bestraling bij pijn veroorzaakt door de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan) en bij pijn door metastasen. In dit hoofdstuk zullen deze indicaties apart worden behandeld. Er wordt hierbij onderscheid gemaakt tussen verschillende bestralingstechnieken ofwel uitwendige radiotherapie ofwel inwendige radiotherapie (brachytherapie).

Bij uitwendige radiotherapie wordt de bestralingsdosis gefractioneerd toegediend, dat wil zeggen het opdelen van de totale dosis in een aantal kleinere dagelijkse bestralingsfracties. Afhankelijk van de opzet van een bestralingsbehandeling, curatief (met als doel genezing) of palliatief (met als doel het zo lang mogelijk handhaven van een zo goed mogelijke kwaliteit van leven), wordt gekozen voor een langdurige, respectievelijk een kortdurende of zelfs eenmalige behandeling. Bij een in opzet curatief bestralingsschema (bijvoorbeeld 25 tot 35 fracties, 2 Gy per fractie, totale dosis 50 tot 70 Gy, bestralingsduur vijf tot zeven weken) kunnen bestralingsgerelateerde klachten op langere termijn door fractioneren zo veel mogelijk worden voorkomen doordat omliggende gezonde weefsels tussen de fracties veelal een deel van de stralingsschade kunnen herstellen. Bij een in opzet palliatieve bestraling (bijvoorbeeld 1 fractie van 8 Gy, of 24 Gy in 6 fracties) wordt gezien de beperkte levensverwachting van de patiënt voor een zo kort mogelijk bestralingsschema gekozen, met een zo groot mogelijk palliatief effect en zo min mogelijk bijwerkingen. De bijwerkingen van bestraling op lange termijn spelen hierbij geen rol.

Bij inwendige radiotherapie (brachytherapie) wordt een applicator ingebracht in een lichaamsholte (bijvoorbeeld slokdarm of vagina) ter plaatse van de tumor, zodat lokaal in korte tijd een curatieve of palliatieve dosis wordt afgegeven zonder het omliggende gezonde weefsel al te zeer te belasten. Veelvoorkomende indicaties voor brachytherapie zijn onder andere het oesofaguscarcinoom, het endometriumcarcinoom en het cervixcarcinoom. Een andere vorm van brachytherapie is de permanente plaatsing van radioactieve zaadjes, zoals bij de curatieve behandeling van het prostaatcarcinoom.

Zoeken en selecteren
In het literatuuronderzoek werd een groot aantal onderzoeken gevonden waarin het effect van radiotherapie werd bestudeerd op pijn als gevolg van een primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan). Soms was pijn het primaire eindpunt, maar veelal was het ook onderdeel van metingen van de kwaliteit van leven als primair of als secundair eindpunt. Het merendeel van de onderzoeken heeft een palliatieve invalshoek, maar er zijn ook enkele in opzet curatieve onderzoeken verschenen met pijn als primaire of secundaire uitkomstmaat.

De meeste onderzoeken zijn vergelijkende onderzoeken tussen verschillende fractioneringsschema's. Soms werd uitwendige radiotherapie met brachytherapie vergeleken. Daarnaast is de werking van radiotherapie met of zonder de gelijktijdige

toevoeging van een systemische behandeling (met name chemotherapie) onderzocht. Enkele onderzoeken vergeleken radiotherapie met het plaatsen van een stent, het verrichten van een laserbehandeling of het uitvoeren van een chirurgische ingreep. Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken met pijn als uitkomstmaat gevonden waarbij radiotherapie is vergeleken met 'best supportive care' of met placebo (zogenoemde 'shambestraling').

De vergelijkende onderzoeken zijn verricht bij het oesofaguscarcinoom, het niet-kleincellig bronchuscarcinoom, het rectumcarcinoom, het pancreascarcinoom en bij tumoren in het hoofd-halsgebied.

Pijn ten gevolge van primaire tumoren (of een lokaal recidief daarvan)

Samenvatting literatuur

Oesofaguscarcinoom

In een Nederlands gerandomiseerd onderzoek uit 2004 bij 209 patiënten met een niet-resectabel oesofaguscarcinoom bleek het effect op retrosternale pijn na een eenmalige behandeling met brachytherapie vergelijkbaar te zijn met het plaatsen van een intraluminale stent (Homs, 2004a; Homs, 2004b). Dysfagieklachten verdwenen sneller na stentplaatsing, echter na brachytherapie hield het palliatieve effect significant langer aan (115 ten opzichte van 82 dagen). Ook in andere onderzoeken was dysfagie, en niet zozeer specifiek pijn, de primaire of secundaire uitkomstmaat (Enzinger, 2003; Wong, 2000). In het systematische review van Wong uit 2000 werden in totaal 43 onderzoeken beoordeeld, zowel met een curatieve als palliatieve opzet. Opvallend is de veelheid van combinaties van behandelingen. Uitwendige bestraling gaf verbetering van symptomen en een verbeterde progressievrije overleving ten opzichte van stentplaatsing. Uitwendige bestraling in combinatie met inwendige bestraling gaf een beter effect dan uitwendige bestraling alleen, en ook een beter effect dan een laserbehandeling. Over de combinatie van radiotherapie en chemotherapie, al dan niet preoperatief of als primaire behandeling, zijn de uitkomsten niet eenduidig (Enzinger, 2003; Wong, 2000; Cooper, 1999).

Niet-kleincellig bronchuscarcinoom

In 2001 werd in een Cochranereview met in totaal tien gerandomiseerde onderzoeken (n=2.926 patiënten) geconcludeerd dat verschillende radiotherapieschema's een vergelijkbaar palliatief effect hadden bij de behandeling van het niet-resectabel, vergevorderd niet-kleincellig bronchuscarcinoom (Macbeth, 2001). Dit gold ook specifiek voor pijn. De auteurs concludeerden dat de voorkeur uitging naar een kortdurende behandeling van één of twee fracties (totale dosis 8 tot 16 Gy), en eventueel, bij een goede performancestatus en dus een langere levensverwachting, een meer gefractioneerd schema (tien fracties, totale dosis 30 Gy). In een systematische review van Toy naar 12 gerandomiseerde onderzoeken werden dezelfde conclusies getrokken (Toy, 2003). In 2005 verschenen nog twee aanvullende gerandomiseerde onderzoeken; zowel een Nederlands onderzoek bij 297 patiënten (Kramer, 2005) als een Engels onderzoek bij 149 patiënten (Erridge, 2005) rapporteerden een langduriger palliatief effect op pijn na een hogere totaaldosis (30 Gy in tien fracties ten opzichte van 16 Gy in twee fracties).

Rectumcarcinoom

In 1996 werden in een systematische review (Wong, 1996) omtrent verschillende fractioneringsschema's bij een recidief van rectumcarcinoom alleen retrospectieve

onderzoeken gevonden. Er was geen verschil tussen lagere versus hogere bestralingsdoses wat betreft effect op pijn, bloeding en slijmafscheiding. Hierna verschenen één prospectief onderzoek en drie retrospectieve onderzoeken waarbij verschillende modaliteiten werden bekeken bij patiënten met synchrone metastasen op afstand of met recidiefziekte: chemoradiatie +/- chirurgie (Crane, 2001; Lingareddy, 1997), alleen brachytherapie (Kolotas, 2003) en preoperatieve radiotherapie gevolgd door chirurgie met intraoperatieve bestraling (Mannaerts, 2001). De onderzoeken lieten een effect van de behandeling op pijn zien bij 65 tot 94% van de patiënten.

Pancreascarcinoom
In een gerandomiseerd onderzoek naar chemoradiatie (Li, 2003) bij vergevorderd pancreas-carcinoom bij 34 patiënten was er een significant verschil in controle van de pijn: 39% voor de combinatie gemcitabine + 50-60 Gy bestraling ten opzichte van 6% voor 5-FU + 50 tot 60 Gy bestraling. Twee fase-I-II-onderzoeken (respectievelijk bij 20 en 23 patiënten) (Nguyen, 1997; Ashamalla, 2003) en een retrospectief onderzoek bij 25 patiënten (Fisher, 1999) lieten bij 50 tot 70% van de patiënten een effect op pijn zien van chemotherapie in combinatie met hooggedoseerde bestraling (cisplatine (Nguyen, 1997), paclitaxel (Ashamalla, 2003), 5-FU (Fisher, 1999)). Een prospectief onderzoek toonde bij 12 patiënten een gemiddelde reductie in inname van analgetica van 63% na bestraling met 30 Gy in tien fracties (Morganti, 2003).

Hoofd-halscarcinomen
Een systematische review uit 1996 omvatte 26 onderzoeken naar palliatieve radiotherapie (Hodson, 1996). Hoewel radiotherapie zinvol werd geacht voor pijn, konden bij gebrek aan eenduidige data geen aanbevelingen worden gedaan over dosering en juiste fractionering. Hierna verschenen een prospectief fase-II-onderzoek (Corry, 2005) en twee retrospectieve onderzoeken (Allal, 2003; Mohanti, 2004). Corry rapporteerde bij 30 incurabele patiënten na 14 Gy in vier fracties een verlichting van pijnsymptomen bij 56% van de patiënten en een verbetering in de 'overall' kwaliteit van leven bij 67% (Corry, 2005). Allal zag bij 60 in opzet curatief behandelde patiënten met T3-4-tumoren (mediane dosis 69,9 Gy in 5,5 weken) een verbetering in pijnklachten en kwaliteit van leven na radiotherapie ten opzichte van chirurgie (Allal, 2003). Een retrospectieve analyse van 505 incurabele patiënten die 20 Gy in vijf fracties ontvingen, liet >50% verlichting van pijn zien bij 57% van de patiënten (Mohanti, 2004).

Voor andere vormen van kanker dan hierboven genoemd, werden geen meta-analyses, systematische reviews, gerandomiseerde of niet-gerandomiseerde onderzoeken gevonden naar het effect van radiotherapie op pijn als primaire of secundaire uitkomstmaat. De klinische ervaring leert echter dat radiotherapie, al dan niet in combinatie met andere behandelingsmodaliteiten, zowel bij de in opzet curatieve behandeling als bij de palliatieve behandeling van primaire tumoren afname van pijnklachten veroorzaakt. Enkele voorbeelden: radiotherapie heeft een gunstige invloed op pijnlijk ulcererende of bloedende tumoren, zoals veroorzaakt door het '*locally advanced*' mammacarcinoom of maligne lymfomen. Na bestraling kan een dergelijk tumorproces in een schone, goed te verzorgen wond veranderen en treedt al dan niet volledige re-epithelialisatie op. Bij inoperabele of niet-curabele T3-T4-tumoren met pijn en/of bloedingen veroorzaakt door doorgroei in zenuwen, organen of weke delen kan een curatieve of palliatieve bestraling reductie van tumorweefsel en daardoor afname van klachten geven. Voorbeelden hiervan zijn het maagcarcinoom, gynaecologische tumoren,

het blaascarcinoom en het anuscarcinoom.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat radiotherapie een afname geeft van pijn veroorzaakt door de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan) bij patiënten met een oesofaguscarcinoom, niet-kleincellig bronchuscarcinoom, rectumcarcinoom, pancreascarcinoom en hoofd-halscarcinomen. *C: Allal, 2003; Ashamalla, 2003; Corry, 2005; Crane, 2001; Erridge, 2005; Fietkau, 1991; Fisher, 1999; Hodson, 1996; Homs, 2004; Kolotas, 2003; Kramer, 2005; Li, 2003; Lingareddy, 1997; Macbeth, 2001; Mannaerts, 2001; Mohanti, 2004; Morganti, 2003; Nguyen, 1997; Wong, 1996*

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat radiotherapie ook een afname geeft van pijn veroorzaakt door de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan) bij patiënten met andere vormen van kanker dan hierboven genoemd. *D: Werkgroep*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat brachytherapie bij het niet-resectabel oesofaguscarcinoom even veel afname van pijn geeft als stentplaatsing. Het effect van brachytherapie houdt langer aan. *A2: Homs, 2004a en 2004b*

Niveau 3	Het is aangetoond dat een kortdurende bestraling (één of twee fracties) bij het niet-resectabel niet-kleincellig bronchuscarcinoom voor de behandeling van pijn even effectief is als langduriger bestraling, echter de duur van het effect is korter. *A1: Macbeth, 2001; Toy, 2003; A2: Erridge, 2005; Kramer, 2005*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een lage bestralingsdosis even veel effect heeft op pijn ten gevolge van een recidief van rectumcarcinoom als een hogere bestralingsdosis. *B: Wong, 1996*

<u>Pijn ten gevolge van metastasen</u>

Samenvatting literatuur

Als zich in de loop van de ziekte metastasen ontwikkelen die plaatselijk uitgroeien, kan pijn ontstaan door lokale druk op of ingroei in de omgevende weefsels. De meest voorkomende indicatie voor radiotherapie hierbij is pijn ten gevolge van botmetastasen. Andere indicaties zijn bijvoorbeeld pijn door metastasen in lever, hersenen, lymfeklieren, huid of spieren.

Botmetastasen
De meeste onderzoeken zijn vergelijkende onderzoeken tussen verschillende fractioneringsschema's met pijn als primaire uitkomstmaat. Hierover zijn twee Cochrane reviews verschenen. McQuay vond 20 gerandomiseerde onderzoeken over 43 verschillende radiotherapieschema's bij in totaal 1.933 evalueerbare patiënten (McQuay, 2000). Sze publiceerde een review met 11 gerandomiseerde onderzoeken bij in totaal 3.435 patiënten (Sze, 2004). Beide reviews concluderen dat een eenmalige bestraling even effectief is als een meer gefractioneerde bestraling met een hogere dosis. Verbetering van pijnklachten trad op bij 60 tot 65% van de patiënten en volledig verdwijnen van de pijn bij 33% van de patiënten. Drie aanvullende systematische reviews (Falkmer, 2003; Sze, 2003; Wu, 2003) en twee recente gerandomiseerde onderzoeken met respectievelijk 898 en 376 patiënten (Hartsell, 2005; Kaasaa, 2006) onderstrepen deze conclusies. Het maximale pijnstillende effect treedt op na ongeveer drie tot vier weken en de mediane duur van de respons varieert van 11 tot 24 weken (McQuay, 2000; Kaasaa, 2006; Hartsell, 2005; Falkmer, 2003; Sze, 2003; Wu, 2003; Sze, 2004). Bij onvoldoende initiële respons of bij terugkeer van pijnklachten is re-irradiatie te overwegen: de respons varieert van 66% (Van der Linden, 2004) tot 84% (Mithal, 1994). Hoewel in de verschillende onderzoeken na eenmalige bestraling meer herbestralingen worden gerapporteerd dan na meervoudige bestraling (±25% ten opzichte van 10%), lijkt dit niet zo zeer het gevolg van een geringere effectiviteit, maar meer van de onzekerheid van zowel radiotherapeut-oncoloog als patiënt ten aanzien van de effectiviteit van eenmalige bestralingen (Van der Linden, 2004). Ook is er na eenmalige bestraling nog voldoende 'behandelruimte' over, wat het besluit tot herbestraling vergemakkelijkt.

Er wordt in de onderzoeken geen verschil gemeld in responspercentages tussen de verschillende lokalisaties in het lichaam. In het Nederlandse botmetastasenonderzoek respondeerde 73% van 342 patiënten met pijnlijke wervelmetastasen zonder verschil tussen 8 Gy of 24 Gy (Van der Linden, 2005). Ook bij specifiek neuropatische pijn werd in een gerandomiseerd onderzoek bij 272 patiënten naar 1x 8 Gy versus 20 Gy in vijf fracties geen significant verschil gerapporteerd (Roos, 2005). Afname van pijnklachten trad op bij 53 tot 61% van de patiënten.

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken met pijn als uitkomstmaat gevonden waarbij radiotherapie is vergeleken met chemotherapie, bisfosfonaten, 'best supportive care' of placebo (sham-bestraling). Voor vergelijkende onderzoeken met radionucliden wordt verwezen naar de module Radionucliden.

Levermetastasen
Een retrospectief onderzoek bestudeerde bij 54 patiënten de effectiviteit van gedeeltelijke of totale leverbestraling, soms in combinatie met intraveneuze of intrahepatische chemotherapie (Mohiuddin, 1996). De pijnrespons varieerde van 71% tot 100%, waarbij een hogere dosis (van 33 tot 66 Gy) meer respons leek te bewerkstelligen zonder extra morbiditeit. Bydder behandelde 28 patiënten die progressief waren na eerdere chemotherapie met 10 Gy in twee dagen met 'partial' of 'whole liver'-bestraling en noteerden een pijnrespons bij 54% van de patiënten (Bydder, 2003).

Hersenmetastasen
Hoewel radiotherapie voor de palliatie van symptomatische hersenmetastasen met hoofdpijn als onderdeel van de klachten in de praktijk veelvuldig voorkomt, zijn er geen

gerandomiseerde onderzoeken verschenen met pijn als primaire of secundaire uitkomstmaat. De VIKC-richtlijn Hersenmetastasen uit 2006 vermeldt dat 60-90% van de patiënten met neurologische klachten een verbetering bemerkt na radio- therapie (Verhagen, 2006). De tijd tot overlijden brengt 75 tot 80% door in een stabiele of verbeterde neurologische status. Bezjak verrichtte een longitudinaal observationeel onderzoek bij 75 patiënten en rapporteerden na een maand bij 19% verbetering van symptomen (waaronder hoofdpijn) en bij 23% stabiele klachten (Bezjak, 2002). Vijfenvijftig procent van de patiënten had progressieve klachten of was reeds overleden.

Andere metastasen
Hoewel er voor andere dan bovengenoemde lokalisaties van metastasen geen gerandomiseerde onderzoeken zijn beschreven over de effectiviteit van radiotherapie op pijn, is de werkgroep van mening dat de ervaring leert dat palliatieve bestraling hier ook zinvol kan zijn. Een voorbeeld is de bestraling van oppervlakkig gelegen pijnlijke lymfekliermetastasen- met of zonder ulceratie van de huid. Een tweede voorbeeld vormen intra-abdominaal of intrathoracaal gelegen lymfeklierpakketten, zoals bij het vena-cava-inferior-syndroom met onder meer rugpijn, oedeem en/of hoofdpijn tot gevolg. Bestraling kan hierbij een langdurig palliatief effect geven.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat radiotherapie leidt tot een afname van pijn veroorzaakt door botmetastasen. *C: Hartsell, 2005; Falkmer, 2003; Kaasaa, 2006; McQuay, 2000; Roos, 2003; Sze, 2003; Sze, 2004; Wu, 2003*

Niveau 1	Het is aangetoond dat bij pijn veroorzaakt door botmetastasen een kortdurende bestraling even effectief is als een langdurige bestraling. *A1: Falkmer, 2003; McQuay, 2000; Sze, 2003; Sze, 2004; Wu, 2003;* *A2: Hartsell, 2005; Kaasaa, 2006; Roos, 2003*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een tweede bestraling bij pijnlijke botmetastasen leidt tot een afname van pijn bij onvoldoende initiële respons, of bij terugkeer van klachten. *C: Mithal, 1994; Van der Linden, 2004*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat voor pijnlijke wervelmetastasen een kortdurende bestraling even effectief is als een langdurige bestraling. *A2: Van der Linden, 2005*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat radiotherapie verlichting kan geven van pijn veroorzaakt door levermetastasen. *C: Bydder, 2003; Mohiuddin, 1996*

Niveau 3	Het is aannemelijk dat bestraling van hersenmetastasen leidt tot een vermindering van hoofdpijnklachten. *C: Bezjak, 2002*

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat radiotherapie vermindering van pijnklachten geeft bij pijn veroorzaakt door andere metastasen dan in bot, lever of hersenen, die lokale druk veroorzaken of ingroeien in omgevende weefsels. *D: Werkgroep*

Overwegingen

Pijn ten gevolge van primaire tumoren (of een lokaal recidief daarvan)

In het algemeen moet bij een behandeling met radiotherapie, al dan niet in combinatie met andere behandelingsmodaliteiten, bij patiënten met kanker en pijn een afweging worden gemaakt van de voor- en nadelen van de behandeling in relatie tot de kansen op een zinvol effect (curatie of palliatie), de belasting en gevolgen ervan.

Over het algemeen zijn bijwerkingen van een kortdurende palliatieve bestraling beperkt en van voorbijgaande aard. Afhankelijk van waar het te bestralen gebied zich in het lichaam bevindt, kan een tijdelijke toename van pijn optreden (zogenoemde 'flare-up'), misselijkheid of diarree, roodheid van de huid of haaruitval (bij bestraling in het hoofd-halsgebied). De werkgroep ziet voor de kortdurende bestralingen in het algemeen geen reden om deze achterwege te laten op grond van te verwachten bijwerkingen. Voorwaarde voor palliatieve radiotherapie is wel dat er sprake is van een acceptabele performancestatus (WHO-performancestatus 0 tot 2) en een niet al te korte levensverwachting (langer dan enkele weken). Bij meer uitgebreide bestraling, zeker indien deze wordt gecombineerd met andere behandelingsmodaliteiten, neemt de kans op bijwerkingen en late complicaties toe. Bij elke patiënt zal de afweging tot behandeling zorgvuldig dienen te worden gemaakt, bij voorkeur in een multidisciplinaire setting.

Pijn ten gevolge van metastasen

Bij de indicatiestelling voor behandelingen (en zeker voor palliatieve behandelingen) moeten de mogelijke bijwerkingen worden meegewogen. Over het algemeen zijn bijwerkingen van een kortdurende palliatieve bestraling beperkt en van voorbijgaande aard. Afhankelijk van waar het te bestralen gebied zich in het lichaam bevindt, kan een tijdelijke toename van pijn optreden ('flare-up'), misselijkheid of diarree, roodheid van de huid of haaruitval (bij bestraling van de hersenen). De werkgroep ziet voor de kortdurende bestralingen in het algemeen geen reden om deze achterwege te laten op grond van te verwachten bijwerkingen. Voorwaarde voor palliatieve radiotherapie is wel dat er sprake is van een acceptabele performancestatus (WHO-performancestatus 0 tot 2) en een niet al te korte levensverwachting (langer dan enkele weken). Een palliatieve bestraling kan zo nodig worden herhaald indien pijnklachten opnieuw optreden na eerdere respons of indien een eerste behandeling onvoldoende effect heeft.

Relevant bij de keuze voor behandeling van botmetastasen is of er een kans is op complicaties zoals het optreden van een dwarslaesie bij wervelmetastasen of fracturen

bij metastasen- in lange pijpbeenderen. Zie voor een uitgebreidere bespreking hiervan de module Chirurgie.

Aanbevelingen

Overweeg radiotherapie al dan niet in combinatie met andere behandelingsmodaliteiten, ter behandeling van pijn bij patiënten met kanker als gevolg van de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan).

Overweeg kortdurende radiotherapie bij de behandeling van pijn veroorzaakt door metastasen bij patiënten met kanker.

Overweeg bij terugkeer van pijnklachten na een initiële respons een tweede behandeling met radiotherapie.

Literatuur

Allal A, Nicoucar K, Mach N. Quality of life in patients with oropharynx carcinomas: assessment after accelerated radiotherapy with or without chemotherapy versus radical surgery and postoperative radiotherapy. Head Neck 2003;25:833-9.

Ashamalla H, Zaki B, Mokthar B. Hyperfractionated radiotherapy and paclitaxel for locally advanced/unresectabel pancreatic cancer. Int J Rad Onc Biol Phys 2003;55:679-87.

Bezjak A, Adam J. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. Eur J Cancer 2002;38:487-96.

Bydder S, Spry N, Christie D. A prospective trial of short-fractionation radiotherapy for the palliation of liver metastases. Australas Radiol 2003;47:284-8.

Cooper JS, Guo MD, Herskovic A. Chemotherapy of locally advanced esophageal cancer. JAMA 1999;281:1623-7.

Corry J, Peters LJ, Costa ID. The 'QUAD SHOT' – a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. Radiother Oncol 2005;77:137-42.

Crane C, Janjan N, Abbruzzese J. Effective pelvic symptom control using initial chemoradiation without colostomy in metastatic rectal cancer. Int J Rad Onc Biol Phys 2001;49:107-16.

Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. N Engl J Med 2003;349:2241-52.

Erridge S, Gaze M, Price A. Symptom control and quality of life in people with lung cancer: a randomised trial of two palliative radiotherapy fractionation schedules. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2005;17:61-7.

Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. Acta Oncol 2003;42:620-33.

Fietkau R, Sauer R. Future prospects of radiotherapy in pancreatic cancer. Eur J Surg Oncol 1991;17:201-10.

Fisher B, Perera F, Kocha W. Analysis of the clinical benefit of 5-fluorouracil and radiation treatment in locally advanced pancreatic cancer. Int J Rad Onc Biol Phys 1999;45:291-5.

Hartsell WF, Konski AA, Scott CB, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst 2005;97:798-804.

Hodson DI, Bruera E, Eapen L. The role of palliative radiotherapy in advanced head and neck cancer. Can J Oncol 1996;6(Suppl 1):54-60.

Homs M, Essink-Bot M, Borsboom GJ. Quality of life after palliative treatment for oesophageal cancer – a prospective comparison between stent placement and single dose brachytherapy. Eur J Cancer 2004;40:1862-71.

Homs M, Steyerberg EW, Eijkenboom WM. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer. Lancet 2004;364:1497-504.

Kaasaa S, Brenne E, Lundab JA. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8Gyx1) versus multiple fractions (3Gyx10) in the treatment of painful bone metastases. Radiother Oncol 2006;79:278-84.

Kolotas C, Roddiger S, Strassman G. Palliative interstital HDR brachytherapy for recurrent rectal cancer. Implantation techniques and results. Strahlenther Onkol 2003;179:458-63.

Kramer GW, Wanders SL, Noordijk EM. Results of the Dutch national study of the palliative effect of irradiation using two different treatment schemes for non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005;22:2962-70.

Li C, Chao Y, Chi K. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer; gemcitabine versus 5-fluorouracil. Int J Rad Onc Biol Phys 2003;57:98-104.

Lingareddy V, Ahmad N, Mohiuddin M. Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer. Int J Rad Onc Biol Phys 1997;38:785-90.

Macbeth F, Toy E, Coles B. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2001;CD002143.
Mannaerts G, Martijn H, Rutten H. Local tumor control and (disease-free) survival after surgery with pre- and intraoperative radiotherapy for primary non-resectable rectal cancer and local recurrence. Ned Tijdschr Geneeskd 2001;145:1460-6.
McQuay HJ, Collins SL, Carroll D. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. Cochrane Database Syst Rev 2000;CD001793.
Mithal NP, Needham PR, Hoskin PJ. Retreatment with radiotherapy for painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;29:1011-4.
Mohanti BK, Umapathy H, Bahadur S. Short course palliative radiotherapy of 20 Gy in 5 fractions for advanced and incurable head and neck cancer: AIIMS study. Radiother Oncol 2004;71:275-80.
Mohiuddin M, Chen E, Ahmad N. Combined liver radiation and chemotherapy for palliation of hepatic metastases from colorectal cancer. J Clin Oncol 1996;14:722-8.
Morganti A, Trodella L, Valentini V. Pain relief with short-term irradiation in locally-advanced carcinoma of the pancreas. J Palliat Care 2003;19:258-62.
Nguyen T, Theobald S, Rougier P. Simultaneous high dose external irradiation and daily cisplatin in unresectable nonmetastatic adenocarcinoma of the pancreas; a phase I-II study. Radiother Oncol 1997;45:129-32.
Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, et al. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). Radiother Oncol 2005;75:54-63.
Sze WM, Mike S, Ines H, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy a systematic review of the randomised trials. Cochrane Database Syst Rev 2004;CD004721.
Sze WM, Shelley MD, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus mulifraction radiotherapy. A systematic review of randomised trials. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2003;15:345-52.
Toy E, Macbeth F, Coles B. Palliative thoracic radiotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review. Am J Clin Oncol 2003;26:112-20.
Van der Linden YM, Dijkstra SP. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. Cancer 2005;103:320-8.
Van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:528-37.
Verhagen EH, Taphoorn MJB, Krol RJA. Richtlijn hersenmetastasen. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk. Utrecht: Vereniging voor Integrale Kankercentra, 2006:343-59.
Wong R, Malthaner R. Esophageal cancer: a systematic review. Curr Probl Cancer 2000;24:297-373.
Wong R, Thomas G, Cummings B. The role of radiotherapy in the management of pelvic recurrence of rectal cancer. Can J Oncol 1996;6(Suppl 1):39-47.
Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:594-605.

Module: Radionucliden
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Inleiding
Indien een patiënt op diverse plaatsen verspreid in het lichaam pijn ervaart door de aanwezigheid van multipele botmetastasen, kan een systemische pijnbehandeling met radionucliden worden overwogen. Radionucliden zijn radioactieve bronnen (=isotopen, ofwel radioactieve deeltjes) die intraveneus worden toegediend. Ze zijn gekoppeld aan stoffen die in botweefsel en vooral in botmetastasen worden opgenomen. Dit geheel wordt een radiofarmacon genoemd. Radiofarmaca hechten aan plaatsen in het bot met een verhoogd metabolisme (=osteoblastenactiviteit) waar een therapeutische straling gericht wordt afgegeven door middel van bètadeeltjes. Doordat selectief een bestralingsdoses wordt afgegeven aan het zogenoemde 'target'-weefsel, is er slechts een geringe toxiciteit en worden geen effecten op lange termijn gerapporteerd. Een eerdere behandeling met uitwendige radiotherapie voor meer lokale of locoregionale pijnklachten (zie ook module Radiotherapie), sluit een radionuclidenbehandeling in een latere fase zeker niet uit.

In tabel 5.1 staan de courante radiofarmaca die in Nederland op de afdelingen Nucleaire Geneeskunde kunnen worden toegepast: 89 Strontium (Sr-89-chloride), 153 Samarium (Sm-153-EDTMP) en 186 Rhenium (Re-186-HEDP).

Tabel 5.1 Radiofarmaca (Finlay, 2005)

Radionuclide	Carrier ligand	Halfwaardetijd (dagen)	Bèta-energie (MeV)	Gamma-energie (MeV)	Maximale reik-wijdte (mm)	Tijd tot respons
89 Strontium	chloride	50,5	1,46	-	7,0	2-4 weken
153 Samarium	EDTMP	1,9	0,81	0,103	2,5	2-7 dagen
186 Rhenium	HEDP	3,8	1,07	0,137	4,5	2-7 dagen

EDTMP = ethyleendiaminetetramethyleenzuur; HEDP = 1-1-hydro-ethylideendifosfaat.

Voorafgaand aan de behandeling ondergaat de patiënt een botscintigram (99mTc-methyleendifosfonaat) om de foci met verhoogde opname te visualiseren en te matchen met de anamnestisch pijnlijke lokalisaties. Dit dient om er zeker van te zijn dat de pijn afkomstig is van osteoblastische metastasen. Bij patiënten met een predominant osteolytische metastasering ten gevolge van matige opname is respons minder waarschijnlijk doordat het radiofarmacon minder of niet wordt opgenomen. Contra-indicaties voor een behandeling met radionucliden zijn: leuko- of trombopenie, matige nierfunctie, zwangerschap, compressie van het myelum en dreigende fracturen.

De belangrijkste bijwerking die wordt gerapporteerd, is met name passagère trombopenie die meestal vier tot vijf weken van de behandeling de maximale daling laat zien. Passagère leukopenie is meestal zeer mild. Anemie wordt zelden gezien (Bauman, 2005; Finlay, 2005).

Zoeken en selecteren
Er is een groot aantal onderzoeken verschenen waarin naar het effect op pijn is gekeken van een behandeling met radionucliden, al dan niet in combinatie met andere behandelingsmodaliteiten. Er is een verdeling te maken in onderzoeken naar:

1. behandeling met een radionuclide ten opzichte van placebo (Han, 2002; Lewington, 1991; Maxon, 1991; Sartor, 2004; Serafini, 1998);
2. onderlinge vergelijking tussen diverse radionucliden, aantal toedieningen, doseringen (Piffanelli, 2001; Resche, 1997; Sciuto, 2001; Tian, 1999);
3. behandeling met Sr-89-chloride ten opzichte van uitwendige radiotherapie (Oosterhof, 2003; Quilty, 1994);
4. uitwendige radiotherapie met of zonder aanvullend Sr-89-chloride (Porter, 1993; Smeland, 2003);
5. behandeling met Sr-89-chloride met of zonder aanvullende chemotherapie (Sciuto, 1996; Sciuto, 2002);
6. chemotherapie met of zonder aanvullend Sr-89-chloride (Tu, 2001);
7. chemotherapie ten opzichte van Sr-89-chloride (Nilsson, 2005).

Naast bovengenoemde artikelen zijn er in de literatuur vijf systematische reviews gepubliceerd die een aantal van bovenstaande onderzoeken hebben beoordeeld. In 1995 verscheen een systematische review (Robinson, 1995), gevolgd door twee Cochrane reviews (McQuay, 2000; Roque, 2003). McQuay rapporteerde naast 20 RCTs over 43 verschillende radiotherapieschema's aanvullend over acht zeer diverse RCTs met betrekking tot pijnbestrijding met radionucliden. Roque behandelde slechts vier onderzoeken met de vraagstelling radionuclide versus placebo. In 2005 verschenen nog een uitgebreide systematische review (Bauman, 2005) en een overzichtsartikel (Finlay, 2005). Omdat de vijf reviews het veelvoud van heterogene onderzoeken met diverse combinaties van behandelingen en diverse definities van pijnrespons niet eenduidig rapporteren, heeft de werkgroep ervoor gekozen hieronder alle verschillende combinaties zoals boven uiteengezet apart te bespreken.

Samenvatting literatuur

Behandeling met een radionuclide ten opzichte van placebo

Twee dubbelblind gerandomiseerde onderzoeken vergeleken Sm-153-EDTMP met placebo: Serafini observeerde bij 118 patiënten (prostaat=80, mamma=21, overig=17) na vier weken 30% versus 14% complete response na respectievelijk Sm-153- EDTMP en placebo ($p<0,02$) (Serafini, 1998). Sartor noteerde bij 152 patiënten met prostaatcarcinoom 37% afname in opioïdgebruik na Sm-153-EDTMP ten opzichte van 26% toename na placebo (Sartor, 2004).

Lewington publiceerde een dubbelblind gerandomiseerd cross-overonderzoek waarin 32 patiënten met prostaatcarcinoom een betere respons bereikten na Sr-89- chloride ten opzichte van placebo (respons na vijf weken bij tien patiënten ten opzichte van vijf patiënten, $p < 0,03$) (Lewington, 1991). Twee gerandomiseerde onderzoeken naar Re-186-HEDP toonden beide een verbeterde respons na radionuclide ten opzichte van placebo bij patiënten met diverse primaire tumoren (Maxon, 1991) en bij patiënten met prostaatcarcinoom (Han, 2002).

Onderlinge vergelijking tussen diverse radionucliden, aantal toedieningen, doseringen

Er zijn twee onderzoeken verschenen waarin het pijnstillend effect van diverse radionucliden onderling vergeleken is. Piffanelli publiceerde een retrospectief observationeel onderzoek naar het effect van Sr-89-chloride en Re-186-HEDP bij 510 patiënten met prostaatcarcinoom (Pifanelli, 2001). Ze rapporteerden enige respons bij

90% van de patiënten na beide behandelingen. Sciuto publiceerde een gerandomiseerd onderzoek naar 50 patiënten met mammacarcinoom, waarbij tussen Sr-89-chloride en Re-186-HEDP geen verschil werd gezien in overall response (84% versus 92%) en duur van de respons (gemiddeld 125 versus 107 dagen) (Sciuto, 2001). De mediane tijd tot respons was sneller na Re-186-HEDP dan na Sr-89-chloride (vier dagen versus 21 dagen, p<0,001). Verschillende sterkten van Sm-153-EDTMP werden bekeken door Tian (37 MBq versus 18 MBq) en Resche (0,5 mCi/kg versus 1,0 mCi/kg). In beide onderzoeken zaten ruim 100 patiënten met prostaatcarcinoom, mammacarcinoom, longcarcinoom en overige carcinomen. Tian rapporteerde een gelijk effect van 84% met 33% myelotoxiciteit (Tian, 1999). Resche vond echter een verbetering van de respons van 55% naar 70% na vier weken met de hogere dosis (Resche, 1997).

Behandeling met Sr-89-chloride ten opzichte van uitwendige radiotherapie
Twee gerandomiseerde onderzoeken rapporteerden het effect van uitwendige bestraling ten opzichte van Sr-89-chloride bij patiënten met prostaatcarcinoom (Quilty, 1994; Oosterhof, 2003). In het onderzoek van Quilty werden 284 patiënten eerst gestratificeerd naar wenselijkheid voor lokale uitwendige radiotherapie (=RT) of 'hemibody irradiation'(=HBI, half lichaamsbestraling bij uitgebreide botmetastasering) en vervolgens gerandomiseerd tussen RT of Sr-89-chloride, en HBI of Sr-89-chloride (Quilty, 1994). In de vier groepen werd geen verschil gezien in totale pijnafname na drie maanden: ± 67 tot 70% respons en ± 40% afname van analgetica in alle behandelgroepen. Wel werd een significant lager aantal nieuwe pijnlijke lokalisaties gerapporteerd in de twee groepen met Sr-89-chloride: afwezigheid van pijnlijke overige lokalisaties werd gezien bij 64% na Sr-89-chloride versus 42% na lokale RT en bij 73% na Sr-89-chloride versus 51% na HBI (p <0,05). Na Sr-89-chloride werd een verhoogde hematologische toxiciteit gezien, zich uitend in afname van leukocyten- en trombocytenaantal.

Oosterhof rapporteerde bij 203 patiënten een gelijk pijnstillend effect na Sr-89-chloride en RT: 35% en 33% (Oosterhof, 2003). Hier werd echter geen verschil gemeld in pijn op andere lokalisaties of inname van analgetica. Opvallend was een significant mediaan overlevingsvoordeel na RT (11 maanden ten opzichte van 7,2 maanden, p=0,05). Er werd geen verschil in toxiciteit gemeld.

Uitwendige radiotherapie met of zonder aanvullend Sr-89-chloride
Er zijn twee dubbelblind gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd naar uitwendige radiotherapie met of zonder toevoeging van Sr-89-chloride (Porter, 1993; Smeland, 2003). Porter rapporteerde bij 120 patiënten met een hormonaal uitbehandeld prostaatcarcinoom eenzelfde mediane overleving van 7,1 maanden en een gelijke pijnrespons op de indexsite (Porter, 1993). Na toevoeging van Sr-89-chloride ten opzichte van placebo was er echter een significante verlaging in analgeticagebruik na drie maanden (2% versus 17%) en waren er minder nieuwe pijnlijke sites (40% versus 23% pijnvrij) (p <0,05). In het onderzoek van Smeland kon deze bevinding niet worden bevestigd (Smeland, 2003). Echter, dit onderzoek werd voortijdig beëindigd vanwege een te langzame 'accrual' (benodigd n=140). Zij rapporteerden bij 95 patiënten (64=prostaat, 19=mamma en 10=overig) een gelijk pijnstillend effect van 50% voor beide armen, met 32% verbetering in de kwaliteit van leven.

Na toevoeging van Sr-89-chloride werd in beide onderzoeken een verhoogde hematologische toxiciteit gerapporteerd: graad-3 tot 4-toxiciteit 10% versus 0%

leukopenie, 32% versus 3% trombopenie (Porter, 1993) en graad-1 tot 2-toxiciteit 35% versus 12% leukopenie, 15% versus 4% trombopenie (Smeland, 2003).

Behandeling met Sr-89-chloride met of zonder aanvullend chemotherapie
Twee onderzoeken zijn gepubliceerd naar het additieve effect van chemotherapie op Sr-89-chloride (Sciuto, 1996; Sciuto, 2002). Een prospectief onderzoek van Sciuto bestudeerde bij 30 patiënten met prostaatcarcinoom de toevoeging van carboplatine 100 mg/m^2 aan Sr-89-chloride (Sciuto, 1996). Er werd hogere kans op respons gerapporteerd van de combinatiebehandeling. Daarna volgde een gerandomiseerd onderzoek: 70 patiënten met prostaatcarcinoom werden gerandomiseerd tussen Sr-89-chloride met cisplatine 50 mg/m^2 of placebo (Sciuto, 2002). Een overall pijnrespons van 91% versus 63% werd gezien ten gunste van de toevoeging van cisplatine, met een mediane duur van de respons van 120 versus 60 dagen (p <0,01). Ook de performancescore verbeterde bij 66% van de patiënten na cisplatine versus 26% na placebo (p=0,002).

Chemotherapie met of zonder aanvullend Sr-89-chloride
Een gerandomiseerd fase-II-onderzoek bestudeerde bij patiënten met vergevorderd prostaatcarcinoom de waarde van toevoeging van Sr-89-chloride aan chemotherapie (Tu, 2001). In totaal 103 patiënten kregen inductiechemotherapie. Na twee tot drie cycli werden patiënten die klinisch stabiel of in remissie waren (n=72) gerandomiseerd naar doxorubicine (wekelijks, 6x) met of zonder Sr-89-chloride. Er werd zowel een verbeterde mediane overleving (27,7 versus 16,8 maanden, p <0,001) gerapporteerd als een langere mediane tijd tot progressie (onder meer toename PSA, toename klachten zoals pijn) na toevoeging van Sr-89-chloride (13,9 versus zeven maanden, p <0,001).

Chemotherapie ten opzichte van Sr-89-chloride
Een gerandomiseerd dubbelblind fase-II-onderzoek bestudeerde de effectiviteit van Sr-89-chloride ten opzichte van FEM-chemotherapie (=5-FU, epirubicine en mitomycine C) (Nilsson, 2005). Bij 35 patiënten met een hormoonrefractair prostaatcarcinoom werd een gelijke pijnreductie gezien na drie weken. Bijwerkingen waren mild na Sr-89-chloride en ernstiger na FEM.

Conclusies

Niveau 1	*Behandeling met een radionuclide ten opzichte van placebo* Het is aangetoond dat een behandeling met een radionuclide een betere pijnrespons tot stand brengt dan een behandeling met een placebo bij patiënten met pijnlijke botmetastasen van diverse primaire tumoren. *A1: Bauman, 2005; Finlay, 2005; McQuay, 1999; Roque, 2003* *A2: Han, 2002; Lewington, 1991; Maxon, 1991; Sartor, 2004; Serafini, 1998*

Niveau 2	*Onderlinge vergelijking tussen diverse radionucliden, aantal toedieningen, doseringen* Het is aannemelijk dat er bij patiënten met pijn bij kanker geen verschil is in pijnrespons tussen een behandeling met Sr-89-chloride en Re-186-HEDP. *A2: Sciuto, 2001* *B: Pifanelli, 2001*

Niveau 2	*Onderlinge vergelijking tussen diverse radionucliden, aantal toedieningen, doseringen* Het is aannemelijk dat bij botmetastasen bij patiënten met een mammacarcinoom het pijnstillende effect na Re-186-HEDP sneller optreedt dan na Sr-89-chloride. *A2: Sciuto, 2001*

Niveau 1	*Behandeling met Sr-89-chloride ten opzichte van uitwendige radiotherapie* Het is aangetoond dat er geen verschil is in lokale respons op pijn bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatcarcinoom tussen een behandeling met Sr-89-chloride en uitwendige radiotherapie. *A2: Oosterhof, 2003; Quilty, 1994*

Geen beoordeling	*Uitwendige radiotherapie met of zonder aanvullend Sr-89-chloride* Op basis van bovengenoemde onderzoeken kan geen eenduidige conclusie worden getrokken over de waarde van toevoeging van Sr-89-chloride aan uitwendige radiotherapie bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatcarcinoom.

Niveau 2	*Behandeling met Sr-89-chloride met of zonder aanvullend chemotherapie* Het is aannemelijk dat de toevoeging van chemotherapie aan een behandeling met Sr-89-chloride een beter pijnstillend effect bewerkstelligt dan behandeling met Sr-89-chloride alleen bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatcarcinoom. *A2: Sciuto, 2002* *C: Sciuto, 1996*

Niveau 3	*Chemotherapie met of zonder aanvullend Sr-89-chloride* Er zijn aanwijzingen dat de toevoeging van Sr-89-chloride aan een behandeling met chemotherapie voor botmetastasen ten gevolge van prostaatcarcinoom zowel een overlevingsvoordeel als een langere pijn-respons kan bewerkstelligen *B: Tu, 2001*

Niveau 3	*Chemotherapie ten opzichte van Sr-89-chloride* Er zijn aanwijzingen dat er geen verschil in pijnrespons is bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatcarcinoom tussen een behandeling met Sr-89-chloride of chemotherapie. *B: Nilsson, 2005*

Overwegingen

Hoewel de meeste onderzoeken naar het effect van radionucliden zijn verricht bij patiënten met pijnlijke botmetastasen van een mammacarcinoom of prostaatcarcinoom, is er geen reden om te verwachten dat het effect anders zal zijn bij osteoblastische botmetastasen- bij andere tumoren. De werkgroep is daarom van mening dat een behandeling met een radionuclide valt te overwegen bij multifocale pijnklachten door botmetastasen- met verhoogde activiteit op een recente botscintigrafie ongeacht de aard van de primaire tumor.

De keuze voor een bepaald radionuclide hangt af van de gewenste snelheid van het effect (zie tabel 5.2), de uitbreiding van de metastasen en de grootte van de laesies (in relatie tot de reikwijdte van het radionuclide), de beenmergreserve (zie tabel 5.2) en de beschikbaarheid en kosten van het radionuclide. Over het algemeen werken kortlevende preparaten zoals Re-186-HEDP en Sm-153-EDTMP sneller (kortere fysische halfwaardetijd, waardoor hoger dosistempo). Ook wordt bij Re-186-HEDP en Sm-153-EDTMP minder hematologische toxiciteit gerapporteerd, zeker bij patiënten met diffuse metastasen die al chemotherapie of uitgebreide radiotherapie hebben gehad. Sm-153-EDTMP en Re-186-HEDP worden meestal als dagbehandeling gegeven, waarbij het merendeel van de radioactiviteit kan worden tijdens de opname opgevangen. Sr-89-chloride werkt vaak pas na een aantal dagen, maar er zou een langere werkingsduur zijn door de langere halfwaardetijd. Bij patiënten met minder pijn, of pijn die redelijk onder controle is met analgetica, en een lagere metastatische 'load' kan Sr-89-chloride worden gebruikt, dat in poliklinische setting kan worden gegeven.

Tabel 5.2 Criteria voor behandeling (vrij naar Finlay, 2005)

Radionuclide	Trombocyten	Leukocyten	Hemoglobine	Serum-creatinine	Karnofsky-performance-score	Prognose (in weken)
89 Strontium	≥ 100	> 2	NR	< 130	> 40	NR
153 Samarium	≥ 100	≥ 3	NR	< 130	40-70	12-16
186 Rhenium	≥ 100	≥ 3	NR	< 130	45-70	12-24

NR = niet relevant.

De meeste patiënten in bovengenoemde onderzoeken waren overigens al uitgebreid voorbehandeld met uitwendige radiotherapie, chemotherapie en/of antihormonale therapie. De werkgroep is van mening dat combinatietherapieën met overige behandelingmodaliteiten alleen in onderzoeksverband zouden moeten worden toegepast.

Aanbevelingen

Overweeg bij patiënten met multifocale pijnklachten op basis van uitgebreide osteoblastische botmetastasering ten gevolge van primaire tumoren een behandeling met een radionuclide.

Overweeg bij progressie van pijnklachten na initiële respons een tweede behandeling met een radionuclide.

Literatuur

Ahonen A, Joensuu H. Samarium-153-EDTMP in bone metastases. J Nucl Biol Med 1994;38(4 Suppl 1):123-7.

Bauman G, Charette M. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastases-a systematic review. Radiother Oncol 2005;75:258-70.

Finlay I, Mason M, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. Lancet Oncol 2005;6:392-400.

Han S, de Klerk J. The PLACORHEN study; a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide studey with (186)Re-etidronate in hormone-resistent prostate cancer patients with painful bone metastases. Placebo Controlled Rhenium Study. J Nucl Med 2002;43:1150-6.

Lewington V, McEwan A. A prospective, randomized doulble-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliaition in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. Eur J Cancer 1991;27:954-8.

Maxon H, Schroder L. Rhenium-186(Sn)HEDP for treatment of painful osseous metastases: results of a couble-blind crossover comparison with placebo. J Nucl Med 1991;32:1877-81.

McQuay HJ, Collins SL, Carroll D. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. Cochrane Database Syst Rev 2000;CD001793.

Nilsson S, Strang P. Palliation of bone pain in prostate cancer using chemotherapy and strontium-89. A rando-mized phase II study. J Pain Symptom Manage 2005;29:352-7.

Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. Eur Urol 2003;44:519-26.

Piffanelli A, Dafermou A. Radionuclide therapy for painful bone metastases. An Italian multicentre observational study. Writing Committee of an Ad Hoc Study Group. Q J Nucl Med 2001;45:100-7.

Porter AT, McEwan AJ, Powe JE. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. Int J Rad Onc Biol Phys 1993;25:805-13.

Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. Radiother Oncol 1994;31:33-40.

Resche I, Chatal J. A dose-controlled study of 153Sm-ethylenediaminetetramethyl- enephosphoante (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. Eur J Cancer 1997;33:1583-91.

Robinson R, Preston D. Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. JAMA 1995;274:420-4.

Roque M, Martinez-Zapata M. Radioisotopes for metastatic bone pain. Cochrane Database Syst Rev 2003;CD003347.

Sciuto R, Festa A. Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2001;66:101-9.

Sciuto R, Maini C. Radiosensitization with low-dose carboplatin enhances pain palliation in radioisotope therapy with strontium-89. Nucl Med Commun 1996;17:799-804.

Sciuto R, Festa A. Effects of low-dose cisplatin on 89Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial. J Nucl Med 2002;43:79-86.

Sartor O, Reid R. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. Urology 2004;63:940-5.

Serafini A, Houston S. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using Samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. J Clin Oncol 1998;16:1574-81.

Smeland S, Erikstein B, Aas M. Role of strontium-89 as adjuvant to palliative external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study. Int J Rad Onc Biol Phys 2003;56:1397-404.

Tian J, Zhang J. Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single-dose samarium-153-ethylenediaminetetramethylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China. Eur J Nucl Med 1999;26:2-7.

Tu S, Millikan R. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomized phase II trial. Lancet 2001;357:336-41.

Module: Chirurgie
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Algemene inleiding
Het verrichten van een operatieve ingreep kan bij patiënten met kanker en pijn een verbetering geven van de aanwezige pijnklachten of zelfs leiden tot het verdwijnen ervan. Een onderverdeling valt te maken tussen ingrepen met betrekking tot de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan) en eventuele metastasen.

Submodule: Primaire tumor
Inleiding
In de praktijk blijkt er een aantal indicaties te onderscheiden, waarbij de behandeling van de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan) zowel curatief als palliatief van opzet kan zijn:

- resectie van primaire tumoren (of een lokaal recidief daarvan) die lokale pijn veroorzaken. Te denken valt aan bijvoorbeeld wekedelentumoren of botsarcomen, hoofdhalstumoren, intra-abdominale of retroperitoneale tumoren zoals gastro-intestinale tumoren, het niercelcarcinoom of gynaecologische tumoren;
- aanleggen van een ontlastend stoma bij obstructie van een orgaan ten gevolge van tumoringroei, bijvoorbeeld bij darmtumoren (colostoma) of blaastumoren (urostoma);
- aanleggen van een bypass ter bevordering van de darmpassage, bijvoorbeeld bij obstructie van de darm ten gevolge van tumoringroei.

Zoeken en selecteren
Er zijn in de literatuur geen prospectief gerandomiseerde onderzoeken met als primair of secundair eindpunt het effect van een operatieve ingreep op pijn bij patiënten met kanker ten gevolge van de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan). Wel verschenen er diverse retrospectieve onderzoeken.

Samenvatting literatuur
Een artikel uit 1996 naar re-resectie voor recidief van rectumcarcinoom vermeldde afname van pijnklachten bij acht van in totaal negen patiënten (Verrees, 1996). Yeung rapporteerde over een totale exenteratie bij recidief en *locally advanced* colorectale tumoren: 29 van 30 patiënten die met een curatieve intentie werden geopereerd hadden afname van pijn, en 13 van 20 patiënten die met een palliatieve intentie werden geopereerd (Yeung, 1993). Bij 14 patiënten met recidief van prostaatcarcinoom die een totale exenteratie ondergingen, werd in 79% van de gevallen een complete pijnreductie gerapporteerd (Kamat, 2003). Een Cochranereview over chirurgie bij maligne darmobstructie bij gynaecologische en gastro-intestinale tumoren rapporteerde over 24 retrospectieve onderzoeken en één prospectief onderzoek (Feuer, 2000). Alle onderzoeken waren van matige methodologische kwaliteit. Er werd een veelvoud van definities over symptoomcontrole gehanteerd, waaronder ook pijn. Er kon geen eenduidige conclusie worden geformuleerd anders dan de noodzaak tot het ontwikkelen

van gevalideerde meetinstrumenten voor symptoomcontrole en het verrichten van gerandomiseerde onderzoeken.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een operatieve ingreep, bijvoorbeeld resectie van de primaire tumor (of een lokaal recidief daarvan), afname van pijn kan bewerkstelligen bij colorectale carcinomen en het prostaatcarcinoom. *C: Kamat, 2003; Verrees, 1996; Yeung, 1993*

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat het aanleggen van een (uro- of colo-) stoma of gastro-intestinale bypass afname van pijn kan bewerkstelligen. *D: Werkgroep*

Overwegingen

In het algemeen moet bij een chirurgische ingreep bij patiënten met kanker en pijn een afweging worden gemaakt van de voor- en nadelen van chirurgie in relatie tot de kansen op een zinvol effect (curatie of palliatie), de belasting en de gevolgen van de ingreep en de mogelijke alternatieven (radiotherapie, chemotherapie of een combinatie hiervan). Bij pijn ten gevolge van primaire tumoren die ingroeien in omliggend weefsel en/of organen, is meestal een combinatiebehandeling met chemotherapie en radiotherapie aangewezen om de kans op lokale controle zo groot mogelijk te maken. Enkele voorbeelden zijn het *locally advanced* mammacarcinoom en rectumcarcinoom. Tevens is een verschuiving gaande naar zo mogelijk 'orgaansparende' behandelingen, met als doel de morbiditeit van de diverse behandelingen zo veel mogelijk te beperken (bijvoorbeeld '*locally advanced'* hoofd-halstumoren (Lefebvre, 2006) en cervixtumoren (Eifel, 2006)). Een andere benadering is bijvoorbeeld de geïsoleerde regionale perfusie met tumornecrosefactor-alfa (TNF-α) bij wekedelentumoren in extremiteiten, waarbij mogelijk een amputatie van een ledemaat kan worden voorkomen (Eggermont, 1996; Grunhagen, 2006). Vanwege het multidisciplinaire karakter van de behandelingen is het wenselijk dat de keuze tot behandelen in een multidisciplinaire setting wordt gemaakt.

Aanbeveling

Bij pijn ten gevolge van primaire tumoren (of een lokaal recidief daarvan) is het raadzaam multidisciplinair te bespreken of een operatieve ingreep zinvol en/ of oncologisch wenselijk is, al dan niet in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie. Een operatieve ingreep kan zowel met een curatieve als met een palliatieve intentie worden verricht.

Submodule: Metastasen

Inleiding

Operatieve ingrepen die in de Nederlandse ziekenhuizen momenteel worden verricht bij metastasen voor de behandeling van pijn, zijn onder te verdelen naar de lokalisatie in het lichaam:

1. botmetastasen in wervels;
2. botmetastasen in lange pijpbeenderen (femur, humerus);
3. metastasen in huid of subcutis.

Operatieve ingrepen bij andere, minder vaak voorkomende lokalisaties, bijvoorbeeld uitgebreide botaantasting van het acetabulum of bekken met oncontroleerbare pijn ondanks uitwendige radiotherapie, worden sporadisch uitgevoerd en bij voorkeur in gespecialiseerde centra (Wunder, 2003).

Botmetastasen in wervels

Naast radiotherapie (zie ook de module Radiotherapie) is een operatieve ingreep een van de behandelmogelijkheden voor pijnlijke wervelmetastasen. Deze kan variëren van minimaal invasief (bijvoorbeeld vertebroplastiek: het inspuiten van de laesie met polymethylmetacrylaat (PMME) ter versteviging), tot beperkt (bijvoorbeeld posterieure laminectomie) of uitgebreid (bijvoorbeeld 'en bloc'-resectie van de wervel door middel van anterieure en/of posterieure benadering). In het algemeen geldt dat hoe uitgebreider de ingreep is, hoe groter de kans op postoperatieve complicaties. Patiënten worden naar aanleiding van de ernst van de klachten ingedeeld in een aantal prognostische groepen (Frankel, 1969; Harrington, 1986). De keuze van behandeling wordt gemaakt afhankelijk van eerdere radiotherapie, aanwezigheid van wervelinstabiliteit en/of inzakkingsfracturen, en aanwezigheid van compressie van myelum en/of zenuwen met neurologische uitval. In verband met een reële kans op postoperatieve morbiditeit en ook mortaliteit van een chirurgische ingreep zijn de prognose op korte termijn en de performancescore daarnaast van doorslaggevend belang om een behandelkeuze te maken (Van der Linden 2005). Vaak hangt dit samen met het soort primaire tumor, waarbij het mammacarcinoom over het algemeen het meest gunstige beloop heeft.

Botmetastasen in lange pijpbeenderen (femur, humerus)

Bij botmetastasen in lange pijpbeenderen valt een onderverdeling te maken in al gefractureerde laesies en zogenoemde 'impending lesions', dat wil zeggen botlaesies met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een pathologische fractuur. Na een fractuur leidt een stabilisatie met osteosynthese (een operatie waarbij met platen, schroeven, pennen of een combinatie daarvan botdelen aan elkaar worden vastgezet) meestal tot een vrijwel directe afname van pijn en een herstel van mobiliteit (Algan, 1996; Ampil, 2001; Assal, 2000; Athwal, 2005; Bickels, 2005; Dijkstra, 1994; Talbot, 2005; Ward, 2003). Bij chirurgische stabilisatie van een impending lesion wordt voorkomen dat er in de nabije toekomst een pathologische fractuur zal optreden (Dijkstra, 1994).

Zoeken en selecteren

Botmetastasen in wervels

Over het effect op pijn van de vertebroplastiek zijn geen vergelijkende onderzoeken verschenen, wel casusseries (Barr, 2000 (n=8); Cheung, 2006 (n=13); Fourney, 2003 (n=56); Kose, 2006 (n=34); Weill, 1996 (n=37)). In deze publicaties werden zowel

patiënten met wervelfracturen ten gevolge van osteoporose als patiënten met wervelfracturen ten gevolge van metastasen geïncludeerd. De respons varieerde van 50 tot 89%, zonder dat ernstige complicaties werden gemeld.

Botmetastasen in lange pijpbeenderen (femur, humerus)
Er zijn echter geen vergelijkende onderzoeken verschenen waarin chirurgie wordt vergeleken met lokale radiotherapie voor impending lesions.

Metastasen in huid of subcutis
Er zijn geen gerandomiseerde of prospectieve onderzoeken naar operatieve ingrepen bij pijnlijke, bloedende en/of riekende metastasen in de huid of subcutis.

Samenvatting literatuur
In een review uit 2006 (Callstrom, 2006) worden andere gespecialiseerde ingrepen voor pijnlijke botmetastasen besproken, zoals de percutane cryoablatie, waarbij met behulp van argongas snelle koeling tot min 100 °C wordt bereikt, en de percutane radiofrequente ablatie, waarbij met een hoogfrequente bron via een naald een elektrode wordt ingebracht in weefsel, resulterend in hitte en necrose. In een prospectief onderzoek werd met percutane radiofrequente ablatie een respons van 95% gemeld bij patiënten die niet respondeerden op onder meer eerdere radiotherapie (Goetz, 2004).

Botmetastasen in wervels
In de literatuur is één prospectief gerandomiseerd onderzoek verschenen waarin 151 patiënten met klinische en/of radiologische myelumcompressie werden gerandomiseerd tussen chirurgie gevolgd door radiotherapie of radiotherapie alleen (Patchell, 2005). Het betrof meestal een uitgebreide chirurgische ingreep. Inname van analgetica was een secundair eindpunt in dit onderzoek. Naast een significant verbeterde mobiliteit was de mediane morfine-inname significant minder in de gecombineerde arm (0,4 mg (0 tot 60 mg) ten opzichte van 4,8 mg (0 tot 200 mg), p=0,002). Bij dit onderzoek zijn enkele methodologische bedenkingen aan te voeren, onder meer dat dit een geselecteerde groep patiënten betreft. Elf retrospectieve onderzoeken en één prospectief, niet-gerandomiseed onderzoek naar de effectiviteit van de verschillende chirurgische technieken rapporteerden allemaal verbetering van pijn bij het merendeel van de patiënten (Atanasiu, 1993; Bilsky, 2000; Colak, 2004; Fourney, 2001; Fourney, 2003; Gerszten, 2005; Golaskan, 1998; Holman, 2005; Jackson, 2001; Schoeggl, 2002; Wang 2004).

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een percutane radiofrequente ablatie leidt tot afname van pijn bij patiënten met botmetastasen. *C: Goetz, 2004*

Niveau 3	*Botmetastasen in wervels* Er zijn aanwijzingen dat een vertebroplastiek leidt tot afname van rugpijn bij patiënten met wervelfracturen als gevolg van metastasen. *C: Barr, 2000; Cheung, 2006; Fourney, 2003; Kose, 2006; Weill, 1996*

Niveau 3	*Botmetastasen in wervels* Er zijn aanwijzingen dat een laminectomie of een wervelresectie met reconstructie leidt tot afname van rugpijn bij patiënten met wervelmetastasen. *B: Patchell, 2005; C: Atanasiu, 1993; Bilsky, 2000; Colak, 2004; Fourney, 2001; Fourney, 2003; Gerszten, 2005; Golaskan, 1998; Holman, 2005; Jackson, 2001; Schoeggl, 2002; Wang, 2004*

Niveau 3	*Botmetastasen in lange pijpbeenderen (femur, humerus)* Er zijn aanwijzingen dat een chirurgische stabilisatie van een pathologische fractuur in femur of humerus een vrijwel directe afname van pijn en herstel van mobiliteit geeft. *C: Algan, 1996; Ampil, 2001; Assal, 2000; Athwal, 2005; Bickels, 2005; Dijkstra, 1994; Talbot, 2005; Ward, 2003*

Niveau 3	*Botmetastasen in lange pijpbeenderen (femur, humerus)* Er zijn aanwijzingen dat een chirurgische stabilisatie van een 'impending lesion' in femur of humerus het optreden van een pathologische fractuur voorkomt. *C: Dijkstra, 1994*

Niveau 4	*Metastasen in huid of subcutis* De werkgroep is van mening dat bij patiënten met pijnlijke metastasen in huid of subcutis een operatieve ingreep afname van pijn kan geven. *D: Werkgroep*

Overwegingen

Botmetastasen in wervels

Een vertebroplastiek kan worden overwogen bij een wervelfractuur en heftige pijnklachten die niet reageren op radiotherapie of wanneer patiënten eerder zijn behandeld met radiotherapie die tot het maximum is gegeven vanwege bereikte radiatietolerantie van het myelum. Omdat bij pijn ten gevolge van wervelmetastasen uit prospectief gerandomiseerde onderzoeken blijkt dat uitwendige radiotherapie een zinvolle afname van pijn kan bewerkstelligen (Van der Linden, 2005), is de werkgroep van mening dat over het algemeen een laminectomie of uitgebreidere chirurgie alleen meerwaarde heeft boven radiotherapie en te overwegen is bij (De Graeff, 2006):

- patiënten met neurologische uitval (met name bij instabiliteit van de wervel en/of compressie van het myelum door een wervelfragment) en/of een ingezakte wervel, een goede prognose (minimaal drie tot zes maanden) en een goede performancestatus;
- patiënten met neurologische uitval die tijdens radiotherapie en voldoende hoge doses dexamethason een verslechterend neurologisch beeld laten zien;
- patiënten met pijn die eerder zijn behandeld met in opzet curatieve of palliatieve radiotherapie die tot het maximum gegeven is vanwege bereikte radiatietolerantie van het myelum.

Uit de praktijk blijkt dat slechts een klein deel van de patiënten in aanmerking komt voor een uitgebreide operatieve ingreep. Een dergelijke ingreep moet alleen worden verricht door een (orthopedisch of neuro)chirurg met ervaring op dit gebied.

Botmetastasen in lange pijpbeenderen (femur, humerus)
Het is moeilijk bij pijnlijke 'impending lesions' in lange pijpbeenderen een reële inschatting te maken van het korte termijnrisico op het ontwikkelen van een pathologische fractuur. Hoewel een praktische overweging zou zijn om alle impending lesions te opereren, is dit in de praktijk niet haalbaar en niet wenselijk in een patiëntengroep met een over het algemeen beperkte levensverwachting. Een profylactische osteosynthese gaat immers gepaard met een zeker percentage postoperatieve morbiditeit en ook mortaliteit. In de literatuur is een groot aantal risicofactoren voor fracturering bekend, veelal gebaseerd op retrospectieve gegevens van patiënten met al gefractureerde botmetastasen (Van der Linden, 2004). Voor femurmetastasen blijkt vooralsnog uit prospectief onderzoek de mate van axiale corticale aantasting (>30 mm) de meest objectieve voorspellende risicofactor voor het ontstaan van een pathologische fractuur (Van der Linden, 2003; Van der Linden, 2004). De werkgroep is daarom van mening dat bij een laag risico kortdurende radiotherapie kan worden gegeven voor pijn. Bij een hoog risico moet profylactische osteosynthese worden overwogen. Indien de patiënt inoperabel is ten gevolge van comorbiditeit, is radiotherapie met een hogere dosis aangewezen om remineralisatie te induceren (Koswig, 1999). Ook een concomitante systemische behandeling met bisfosfonaten is te overwegen bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een mammacarcinoom, prostaatcarcinoom of de ziekte van Kahler.

Metastasen in huid of subcutis
De praktijk leert echter dat een ruime lokale excisie of eventueel een plastische correctie effectief kan zijn, niet alleen voor het behandelen van pijn, maar ook meer algemeen voor de cosmetiek en het welbevinden van de patiënt.

Aanbevelingen

Een percutane radiofrequente ablatie kan worden overwogen bij patiënten met pijnlijke botmetastasen die niet reageren op eerdere behandelingen, waaronder radiotherapie. Dit dient bij voorkeur te geschieden in een gespecialiseerd centrum.

Een vertebroplastiek kan worden overwogen bij patiënten met een wervelfractuur ten gevolge van een metastase en ernstige pijnklachten, bij wie radiotherapie onvoldoende effectief is gebleken of niet meer mogelijk is.

Voor de behandeling van pijnlijke wervelmetastasen verwijst de werkgroep naar de richtlijn (2015).

Bij patiënten met pijnlijke fracturen in lange pijpbeenderen ten gevolge van kanker is een stabiliserende osteosynthese aangewezen. Bij patiënten met pijnlijke niet-gefractureerde botlaesies met een geschat hoog risico op een fractuur moet altijd een profylactische osteosynthese worden overwogen. Voorwaarde voor beide indicaties is dat er een levensverwachting is van langer dan een maand.

Bij patiënten met pijnlijke metastasen in huid of subcutis kan een operatieve ingreep worden overwogen.

Literatuur

Algan S, Horowitz S. Surgical treatment of pathological hip lesion in patients with metastatic disease. Clin Orthop Relat Res 1996;332:223-31.

Ampil F, Sadasivan K. Prophylactic and therapeutic fixation of weight-bearing long bones with metastatic cancer. South Med J 2001;94:394-6.

Assal M, Zanone X. Osteosynthesis of metastatic lesions of the proximal femur with a solid femoral nail and interlocking spiral blade inserted without reaming. J Orthop Trauma 2000;14:394-7.

Atanasiu J, Badatcheff F. Metastatic lesions of the cervical spine. A retrospective analysis of 20 cases. Spine 1993;18:1279-84.

Athwal G, Chin P. Coonrad-Morrey total elbow arthorplasty for tumours of the distal humerus and elbow. J Bone Joint Surg Br 2005;87:1369-74.

Barr J, Barr M. Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. Spine 2000;25:923-8.

Bickels J, Kollender Y. Function after resection of humeral metastases:analysis of 59 consecutive patients. Clin Orthop Relat Res 2005;437:201-8.

Bilsky M, Boland P. Single-stage posterolateral transpedicle approach for spondylectomy, epidural decompression, and circumferential fusion of spinal metastases. Spine 2000;25:2240-9.

Callstrom MR, Charboneau JW, Goetz MP. Image-guided ablation of painful metastatic bone tumors: a new and effective approach to a difficult problem. Skeletal Radiol 2006;35:1-15.

Cheung G, Chow E. Percutaneous vertebroplasty in patients with intractable pain from osteoporotic or metastatic fractures: A prospective study using quality-of-life assessment. Can Assoc Radiol J 2006;57:13-21.

Colak A, Kutlay M. Two-staged operation on C2 neoplastic lesions: anterior excision and posterior stabilisation. Neurosurg Rev 2004;27:189-93.

Dijkstra S, Wiggers T, Geel BN van, et al. Impending and actual pathological fractures in patients with bone metastases of the long bones. A retrospective study of 233 surgically treated fractures. Eur J Surg 1994;160:535-42.

Eifel PJ. Chemoradiotherapy in the treatment of cervical cancer. Semin Radiat Oncol 2006;16:177-85.

Eggermont A, Schraffordt Koops H. Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor-alpha in combination with interferon-gamma and melphalan for non-resectable extremity soft tissue sarcomas; a multicentre trial. J Clin Oncol 1996;14:2653-65.

Feuer D, Broadley K. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, issue 3, Art.No: CD002764. DOI:10.1002/14651858. CD002764.

Fourney D, Schomer D. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. J Neurosurg 2003;98(1 Suppl):21-30.

Fourney D, Bi-Said D. Use of pedicle screw fixation in the management of malignant spinal disease: experience in 100 consecutive procedures. J Neurosurg 2001;94(1 Suppl):25-37.

Fourney D, York J. Management of atlantoaxial metastases with posterior occipitocervical stabilization. J Neurosurg 2003;98(2 Suppl):165-70.

Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, et al. The value of postual reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. Paraplegia 1969;7:179-92.
Gerszten P, Germanwala A. Combination kyphoplasty and spinal radiosurgery: a new treatment paradigm for pathological fractures. J Neurosurg Spine 2005;3:296-301.
Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. J Clin Oncol 2004;22:300-6.
Golaskan Z, York J. Transthoracic vertebrectomy for metastatic spinal tumors. J Neurosurg 1998;89:599-609.
Graeff A de, Taphoorn MJB, Lindeman E, et al. Richtlijn dwarslaesie. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). Palliatieve zorg: richtlijnen voor de praktijk. Utrecht: VIKC, januari 2006:235-51.
Grunhagen D, Wilt J de. Technology Insight: utility of TNF-based isolated limb perfusion to avoid amputation of irresectable tumors of the extremities. Nature Clin Practice Oncol 2006;3:94-103.
Harrington KD. Metastatic disease of the spine. J Bone Joint Surg Am 1986;68:1110-5.
Holman P, Suki D. Surgical management of metastatic disease if the lumbar spine: experience with 139 patients. J Neurosurg Spine 2005;2:550-63. Jackson R, Loh S. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. J Neurosurg 2001;94(1 Suppl):18-24.
Kamat A, Huang S. Total pelvic exenteration: effective palliation of perineal pain in patients with locally recurrent prostate cancer. J Urol 2003;170:1868-71.
Kose KC, Cabesoy O, Akan B, et al. Functional results of vertebral augmentation techniques in pathological vertebral fractures of myelomatous patients. J Natl Med Assoc 2006;98:1654-8.
Koswig S, Budach V. [Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study]. Strahlenther Onkol 1999;175:500-8.
Lefebvre JL. Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. Lancet Oncol 2006;7:747-55.
Linden YM van der, Dijkstra PDS, Vonk EJA, et al. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column. Cancer 2005;103:320-8.
Linden YM van der, Dijkstra PD, Kroon HM, et al. Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. Results based on a randomised trial of radiotherapy. J Bone Joint Surg Br 2004;86B:5665-73.
Linden YM van der, Kroon HM, Dijkstra PD, et al. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomized trial. Radiother Oncol 2003;69:21-31.
Patchell R, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet 2005;366:643-8.
Schoeggl A, Reddy M. Neurological outcome following laminectomy in spinal metastases. Spinal Cord 2002;40:363-6.
Talbot M, Turcotte R. Function and health status in surgically treated bone metastases. Clin Orthop Relat Res 2005;438:215-20.
Taylor RS, Taylor RJ. Balloon kyphoplasty and vertebroplasty for vertebral compression fractures: a comparative systematic review of efficacy and safety. Spine 2006;31:2747-55.
Verrees J, Fernandez-Trigo V. Rectal cancer recurrence after prior resection and radiotherapy: palliation following additional surgery. Int J Colorectal Dis 1996;11:211-6.
Wang J, Boland P. Single-stage posterolateral transpedicular approach for resection of epidural metastatic spine tumors involving the vertebral body with circumferential reconstruction: results in 140 patients. J Neurosurg Spine 2004;1:287-98.
Ward W, Holsenbeck S. Metastatic disease of the femur: surgical treatment. Clin Orthop Relat Res 2003; 415(Suppl):S230-44.
Weill A, Chiras J, Simon JM, et al. Spinal metastases: indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. Radiology 1996;199:241-7.
Wunder J, Ferguson P. Acetabular metastases: planning for reconstruction and review of results. Clin Orthop Relat Res 2003;415(Suppl):S187-97.
Yeung R, Moffat F. Pelvic exenteration for recurrent and extensive primary colorectal adenocarcinoma. Cancer 1993;15:1853-8.

Hoofdstuk 6 Symptomatische behandeling van pijn bij patiënten met kanker

Module: Niet-medicamenteuze behandelingen van pijn bij patiënten met kanker
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Submodule: Multidisciplinaire en multimodulaire revalidatie
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Inleiding
Revalidatiebehandeling ('combined rehabilitation') van oncologische patiënten is een multidisciplinaire en multimodulaire behandeling. Multidisciplinair betekent dat professionals uit de fysieke en psychosociale hoek de behandeling uitvoeren. De volgende (multimodulair) onderdelen worden onderscheiden: oefentherapie, sport en spel, relaxatie en psycho-educatie/voorlichting. Deze modules worden gegeven door fysiotherapeuten, bewegingsagogen, psychologen en maatschappelijk werkers.

Behandeling vindt bij voorkeur plaats in groepen omdat het lotgenotencontact eveneens als een belangrijk aspect van het programma wordt beschouwd.

Belangrijke doelstellingen van het revalidatieprogramma zijn: het vergroten van de algemene fysieke conditie en bewegingsvaardigheden, ontspanning, stressreductie, op gang brengen van verwerkingaspecten, ontwikkelen van toekomstperspectief en het vinden van een nieuw evenwicht.

De revalidatie wordt vooral aangeboden aan patiënten met kanker met een gunstige prognose. Deze groep heeft veelal meerdere symptomen die een gevolg zijn van de kanker of de behandeling, zoals vermoeidheid, pijn, lymfoedeem, gewrichtscontracturen en algehele spierzwakte. Ook psychische klachten zoals angst, depressie en slaapproblemen komen frequent voor.

In Nederland is voor de patiënten met kanker met een gunstige prognose en minder complexe problematiek het Herstel & Balansprogramma ontwikkeld (www.herstelenbalans. nl). Dit programma is het startpunt geweest voor een nieuw vakgebied binnen de revalidatiegeneeskunde: de oncologische revalidatie. De revalidatiebehandeling richt zich niet primair op de pijnproblematiek, maar veel meer op het algemene fysieke en mentale welbevinden. Als gevolg van vooruitgang in dit fysiek en mentaal functioneren zal ook de pijnbeleving kunnen afnemen.

Gezien het feit dat de primaire doelstelling van de oncologische revalidatie meer gericht is op het algemene fysiek en mentaal functioneren, is binnen effectonderzoeken van deze programma's pijn niet als primaire uitkomstmaat gebruikt. Daarnaast betreft het een vrij jong vakgebied, zodat op dit moment slechts een beperkt aantal effectonderzoeken is uitgevoerd. Voor patiënten met kanker met een minder gunstige prognose en complexe problematiek bestaat geen standaardprogramma, maar wordt een individuele behandelstrategie opgesteld.

Zoeken en selecteren
In de richtlijn Pijn bij Kanker (2008) is de paragraaf zoeken en selecteren niet beschreven. Een zoekverantwoording is opgenomen in de bijlage.

Samenvatting literatuur
In een gerandomiseerd klinisch onderzoek van Van Weert werd de effectiviteit van een multimodulair oncologisch revalidatieprogramma bestudeerd (Van Weert 2005). Het gehele 15 weken durende revalidatieprogramma bestond uit vier componenten:

- individuele oefeningen (15 x 1,5 uur) voor algemene conditieverbetering en spierkrachtversterking;
- sportactiviteiten (17 x 1 uur);
- psycho-educatie (9 x 2 uur) ter vermindering van negatieve emoties en ter verbetering;
- van coping met de ziekte;
- informatieverstrekking (10 x 1 uur) met betrekking tot kanker en kankergerelateerde onderwerpen.

Groepsgewijze randomisatie vond plaats, waarbij de helft van de patiënten het gehele revalidatieprogramma volgde en de andere helft van de patiënten kon kiezen voor de voor hen relevante aangeboden modules. Effectevaluatie vond plaats met behulp van gezondheidgerelateerde 'kwaliteit van leven'-vragenlijsten (RAND-36 en Rotterdam Symptom Check List [RSCL]), oefencapaciteit (algemene conditie), spierkracht en patiënttevredenheid en -voorkeur (voor gehele programma of onderdelen) op T0 (vooraf), T1 (direct na revalidatieprogramma) en T2 (na drie maanden follow-up). In totaal werden 81 patiënten (13 mannen, 68 vrouwen, gemiddelde leeftijd: 52 jaar) geïncludeerd, waarvan er bij follow-up nog 63 beschikbaar waren. Follow-upresultaten werden beschreven voor de totale groep patiënten en de randomisatie betrof alleen de patiënttevredenheid en -voorkeur. Pijn als uitkomstvariabele werd alleen meegenomen in de RAND-36-score en vergeleken met een Nederlandse normatieve populatiescore en een referentiegroep patiënten met kanker. Direct na het revalidatieprogramma (T1 tot T0) werd een significante afname van de pijnscore waargenomen met een berekende effectgrootte van 0,41 (95%-BI: 0,07 tot 0,74). Deze effectgrootte werd als een relatief kleine verandering gewaarmerkt. Bij follow-up (drie maanden later) werd geen significant verschil (T2 tot T0) in pijnscore gevonden. Overigens werd er vooral een significante verbetering gevonden met betrekking tot gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven, conditie en spierkracht op T1 (direct na revalidatieprogramma) en in iets mindere mate ook bij follow-up. Over het algemeen gaven patiënten de voorkeur aan het gehele multimodulaire revalidatieprogramma vanwege de diversiteit van de ervaren problemen.

In een onderzoek van Robb werd eveneens de effectiviteit van een multimodulair pijnmanagement-revalidatieprogramma bestudeerd bij 13 patiënten met chronische (gemiddeld 39 maanden) kankergerelateerde pijnklachten (Robb, 2006). Het pijnmanagement- revalidatieprogramma bestond uit gemiddeld tien therapeutische sessies verdeeld over drie tot zes maanden. De therapeutische interventies omvatten psycho-educatie, relaxatietechnieken, oefeningen en het stellen van doelen. De uitkomstmaten werden beschreven in conditietests, gewrichtsmobiliteit, angst- en depressieschaal ('Hospital Anxiety and Depression Scale'), pijncopingschaal ('Pain Coping Inventory'), korte pijnvragenlijst ('Brief Pain Status Questionnaire') en een pijn-VAS-schaal

(VAS = visueel analoge schaal). Na het programma werden significante verbeteringen geconstateerd met betrekking tot de algemene conditie, angst en depressie, maar ook met betrekking tot pijncoping en de VAS. De effecten op langere termijn worden niet beschreven. Het betreft een niet-gecontroleerd onderzoek.

In 2004 is door Van der Peet in opdracht van het Integraal Kankercentrum Limburg (IKL) een effectevaluatie beschreven van het revalidatieprogramma Herstel & Balans 1997 tot 2002. Dit betreft een beschrijvend onderzoek van de resultaten van 658 deelnemers aan dit programma. Het programma (duur: drie maanden) bestaat uit twee onderdelen: twee keer per week twee uur fysieke training (individuele oefeningen, conditie, ontspanningsoefeningen en bewegingstherapie in water) en voorlichting/psycho-educatie (tien sessies). Effectmaten betroffen de kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30), vermoeidheid (Fact-fatigue) en kinesiofobie (TAMPA). Na afloop van het programma was naast significante vooruitgang op het gebied van fysiek, rol, emotioneel, cognitief, sociaal functioneren en de algemene kwaliteit van leven, een significante afname van vermoeidheidsklachten, slaapproblemen maar ook pijnklachten te zien. De aard van dit evaluatieve onderzoek heeft als beperking dat geen uitspraak kan worden gedaan over de vraag welke componenten van het programma verantwoordelijk zijn voor de verbeteringen.

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een multimodulair/multidisciplinair revalidatieprogramma voor patiënten met pijn bij kanker naast een gunstig effect op de gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven ook een afname van de kankergerelateerde pijnklachten bewerkstelligt. *C: Van Weert, 2005; Robb, 2006; Van der Peet, 2004*

Aanbeveling

Een multimodulair/multidisciplinair revalidatieprogramma kan worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker, vooral wanneer tevens andere kanker gerelateerde problematiek op fysiek/mentaal gebied aanwezig is. Raadpleeg hiervoor de richtlijn oncologische revalidatie.

Submodule: Fysiotherapie
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Inleiding
Fysiotherapeutische behandeling maakt deel uit van de multidisciplinaire benadering bij patiënten met pijn bij kanker. De rol van de fysiotherapeut kan bestaan uit pijnbestrijding en verminderen van beperkingen als gevolg van de aandoening of behandeling ervan (bijvoorbeeld na operatie). Massage, fysische therapie en bewegingstherapie staan als behandelingsmodaliteiten daartoe ter beschikking. Klassieke massage omvat het systematisch kneden en strijken van (delen van) het lichaam. Hierbij kunnen etherische oliën (aromatherapie) worden gebruikt. Manuele lymfedrainage is een vorm van massage waarbij door systematisch toepassen van lichte druk het lymfesysteem wordt gestimuleerd om oedeem van een aangedaan lichaamsdeel te verminderen. Bewegingstherapie is het toepassen van gericht bewegen ter verbetering van functiestoornissen of het aanleren van vaardigheden (Codex Medicus, 2001). Fysische therapie bestaat uit verschillende vormen van hydrotherapie (het methodisch therapeutisch toepassen van water, stoom en ijs), elektrotherapie (waarvan transcutane elektrische neurostimulatie (TENS) de meest toegepaste vorm is) en het toepassen van warmte- of koudetherapie.

Klassieke massage
Samenvatting literatuur
In de Cochrane review van Fellowes (2004) werden de effecten van massage en aromatherapie onderzocht. Tien onderzoeken werden geïncludeerd, waaronder acht RCTs (357 patiënten), waarvan de meeste onderzoeken klassieke massagetechnieken hanteerden. In vier onderzoeken (117 patiënten) werd pijn gemeten en in drie RCTs werd een significante pijnreductie ten opzichte van geen massage vastgesteld voor klassieke massage. In één onderzoek werd een significante pijnvermindering waargenomen in het voordeel van massage met etherische olie ten opzichte van massageolie.

In een RCT van redelijke kwaliteit (niet-geblindeerd) (Post-White, 2003) werden 230 patiënten met kanker onder chemotherapiebehandeling in een cross-over-design verdeeld over drie groepen: klassieke massagetherapie (n=78), handoplegging (n=77) en aanwezigheid (n=75), waarna een cross-over plaats vond naar 'usual care'. De pijnvermindering was significant hoger in de massage- en handoplegging groep in vergelijking met aanwezigheid en 'usual care'. Het NSAID-gebruik was significant lager in de massagegroep. Taylor (2003) onderzocht in een RCT van goede kwaliteit in een paralleldesign de effecten van klassieke massagetherapie 45 minuten (n=34), vibratie 20 minuten + (indien gewenst) fysiotone therapie; laagfrequente vibratie of 'usual care' bij 105 vrouwen die een abdominale laparotomie ondergingen vanwege verwijdering van (vermoedelijk) carcinogene laesies. Alle patiënten ontvingen 'usual care' met analgetica ('Patient Controlled Analgesia' (PCA)). Massage en vibratie vonden plaats de avond na de operatie en op gelijke tijden in de volgende twee postoperatieve dagen. De belangrijkste uitkomstmaat was een 11-punts numerieke pijnschaal (NRS-11) voor sensorische en affectieve pijn. Secundaire parameters waren NRS-11-angst/wanhoop, de 'State-Trait Anxiety Inventory', positieve en negatieve affectschalen, duur van ziekenhuisopname en postoperatieve complicaties, samen met laboratoriumbepalingen en demografische

gegevens. Op de operatiedag was massage significant effectiever dan 'usual care' voor sensorische en affectieve pijn, en beter dan vibratie voor affectieve pijn. Gecontroleerd voor meervoudige vergelijkingen en multipele uitkomsten waren er geen significante verschillen tussen de groepen op dag 0 tot 2.

In een RCT van beperkte kwaliteit (Soden, 2004) werden 42 patiënten met kanker van diverse aard in een paralleldesign verdeeld over drie groepen: aromatherapie (n=16), massage (n=13) en controle (n=13, geen aanvullende behandeling), voor de duur van vier weken. De massage bestond uit rug massage vier uur per week. Na twee weken werd op de VAS een significant verschil ten opzichte van de baseline gevonden voor de aromatherapiegroep en de samenvoeging van de aromatherapiegroep en massagegroep ten opzichte van baseline. Na vier weken waren de verschillen ten opzichte van baseline echter niet meer significant. Onduidelijk is of de groepen ook onderling zijn getoetst. Baselinedata worden niet gegeven. Voorts betreft het kleine groepen, waarvan er twee qua aantal 'underpowered' waren. Onduidelijk is of de patiënten naast de experimentele behandelingen ook andere interventies ontvingen. In het onderzoek van Smith (Smith, 2002) werden 41 patiënten met kanker van diverse origine verdeeld over klassieke massage n=20) en interactie met een verpleegkundige ('nurse interaction' (NI), n=21). Massage werd driemaal per week 15 tot 30 minuten gegeven voor de duur van de opname, de NI werd 20 minuten gegeven (verder geen gegevens) en bestond uit gesprekken en relaxatietechnieken. De NRS-pijn verbeterde significant ten opzichte van baseline in de massagegroep, maar niet in de NI-groep. De verschillen tussen de groepen werden niet rechtstreeks getoetst.

Er werden verschillende designs gebruikt bij patiënten met verschillende vormen van kanker. In het merendeel van de onderzoeken in de review van Fellowes werden andere uitkomstmaten dan pijn gehanteerd. De conclusies van Fellowes waren dat massage en aromatherapie kort termijneffecten bewerkstelligen op psychologisch welbevinden, en er beperkt bewijs bestaat voor het effect op angst. Effecten op fysiek niveau kunnen ook optreden. Het bewijs voor de toegevoegde waarde van aromatherapie is tegenstrijdig. Een aantal van de onderzoeken was mogelijk niet voldoende 'gepowerd' om verschillen aan te tonen. Ook is er sprake van verschil in selectieve aandacht bij verschillende onderzoeken, die overigens in het voordeel van de experimentele groep uitvallen. Massage kan in combinatie met etherische oliën worden toegepast, al is de toegevoegde waarde daarvan nog onvoldoende aangetoond.

Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat klassieke massage pijn vermindert bij patiënten met kanker. *A2: Taylor, 2003* *B: Fellowes, 2004; Post-White, 2003; Smith, 2002; Soden, 2004*

Aanbeveling

De toepassing van klassieke massage kan worden overwogen om pijn bij patiënten met kanker te behandelen.

Manuele lymfedrainage

Samenvatting litteratuur

In de RCT van beperkte kwaliteit (Williams, 2002) werden 31 vrouwen met borstkanker in een cross-over-design toegewezen aan manuele lymfedrainage (combinatie van huidverzorging, ondersteuning drukmassage en oefeningen) of simpele lymfedrainage (vereenvoudigde zelfhulpversie). Zwelling was een primaire maat, en de categorische vijfpunts schaal voor pijn werd afgenomen. Voor pijn werden de proporties patiënten geanalyseerd die verbetering vertoonden. Gevonden werd dat de kans op vooruitgang significant hoger was bij de manuele lymfedrainagebehandeling dan bij de simpele lymfedrainagebehandeling (0R 9,0, p=0,01). Onduidelijk is hoe groot de pijnvermindering is en daarmee het verschil tussen de groepen.

In een onderzoek door Johansson (1999) werden 38 patiënten met lymfoedeem van de arm, na medische interventie vanwege borstkanker ontstaan, behandeld met een compressieverband of met een compressieverband en manuele lymfedrainage. Naast beoordeling van de volumeverandering werd verandering in het gevoel van spanning, zwaarte en pijn vastgelegd met de VAS. In beide groepen trad vermindering op van het volume en het gevoel van spanning en zwaarte. Alleen in de groep patiënten die werd behandeld met een compressieverband en manuele lymfedrainage, trad vermindering op van pijn. In een onderzoek door Mondry (2004) werden de effecten op langere termijn van oedeemtherapie gemeten. Bij twintig patiënten met lymfoedeem van de arm na medische interventie bij borstkanker werd tot een jaar na het einde van de therapie gemeten. De metingen richtten zich op het volume van de arm, pijn door middel van de VAS en kwaliteit van leven. De metingen werden verricht voor de therapie, tijdens en aan het einde van de therapie, drie maanden, een halfjaar en een jaar na het stoppen van de therapie. De therapie was gericht op huidzorg, manuele lymfedrainage, compressiebandage en oefentherapie gedurende twee tot vier weken vijfmaal per week. Tijdens de behandelfase is de therapie gericht op oedeemafname, waarna zonder therapie consolidatie wordt nagestreefd. Na een jaar was de verdere daling voor pijn nog licht aanwezig. In dit onderzoek blijkt volumereductie duidelijk gecorreleerd te zijn aan reductie van pijn. Het onderzoek van Williams maakt gebruik van een cross-over-design, echter met voldoende tijd tussen de interventies. Het primaire doel van de manuele lymfedrainage is oedeemvermindering; pijnvermindering wordt als secundair beschouwd. In het beoordeelde onderzoek was de effectieve behandeling meer omvattend dan alleen manuele lymfedrainage. Johansson maakt gebruik van een vergelijkend onderzoek, maar beperkt zich tot kortetermijneffecten.

Mondry bekijkt de langetermijneffecten van manuele lymfedrainage gecombineerd met andere therapievormen zonder vergelijkend onderzoek.

Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat manuele lymfedrainage pijn kan verminderen bij patiënten met borstkanker. *B: Williams, 2002; Johansson, 1999* *C: Mondry, 2004*

Overwegingen
Lymfoedeem komt ook frequent voor bij gynaecologische en/of urologische tumoren, zowel distaal in het been, als proximaal in de liezen. De kans is verhoogd na gecombineerde behandelingen met chirurgie gevolgd door radiotherapie. Ook bij patiënten met sarcomen in het kleine bekken of in extremiteiten kan zich postoperatief lymfoedeem ontwikkelen, zeker indien ook radiotherapie onderdeel van de behandeling was. De werkgroep is van mening dat lymfoedeemtherapie in deze gevallen afname van zwelling en daardoor ook pijn kan bewerkstelligen. Lymfoedeemtherapie kan hierbij meer modaliteiten omvatten dan alleen manuele lymfedrainage. Behandeling van lymfoedeem wordt toegepast door fysiotherapeuten en huidtherapeuten. Voor verdere informatie over behandeling van lymfeoedeem wordt verwezen naar de CBO-richtlijn over dit onderwerp (Richtlijn Lymfoedeem, 2002).

Aanbeveling

Pijnbestrijding met behulp van manuele lymfedrainage kan worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker, waarbij de pijnbestrijding als neveneffect van het effect van de behandeling (oedeemvermindering) moet worden opgevat.

<u>Submodule: Overige fysiotherapie</u>
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Bewegingstherapie
Inleiding
Bewegingstherapie bestaat uit verschillende vormen van passief, geleid-actief en actief bewegen (oefentherapie), al dan niet direct uitgevoerd of ondersteund door een fysiotherapeut. Bewegingstherapie kan worden toegepast om pijn te verminderen, functiestoornissen te verminderen en/of verbetering van houding en beweging te bewerkstelligen. Verbetering van houding en beweging kan worden bereikt door voorlichting betreffende houding en beweging gevolgd door het trainen van houding en beweging. Bij het trainen kunnen middelen worden gebruikt zoals verschillende vormen van oefenmateriaal, of hulpmiddelen zoals een rollator of een rolstoel.

Zoeken en selecteren
Er zijn geen onderzoeken gevonden waarin het effect van bewegingstherapie bij pijn bij patiënten met kanker is bestudeerd.

Samenvatting literatuur
Wel werden in een onderzoek van matige kwaliteit beperkte aanwijzingen gevonden dat eenvoudige zelf hulp-rekoefeningen een pijnmedicatie sparend effect hebben bij patiënten die geopereerd zijn vanwege schildklierkanker (Takamura 2005).

Conclusie

Geen beoordeling	Er zijn geen gegevens over het effect van bewegingstherapie bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

Overwegingen

Hoewel wetenschappelijk bewijs ontbreekt, is de werkgroep van mening dat oefentherapie (als onderdeel van bewegingstherapie) kan bijdragen aan herstel (waaronder pijnvermindering) na operatie of bestraling. Tevens kan oefentherapie bijdragen aan het in stand houden en verbeteren van het fysiek functioneren en de algehele belastbaarheid van de patiënt, en bijdragen aan het fysiek welbevinden van de patiënt. Bij oefenen bij incidentiepijn is het te overwegen vooraf de pijnmedicatie aan te passen. Over de aard van de toe te passen oefentherapie kan geen uitspraak worden gedaan.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat toepassen van oefentherapie kan worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

Hydrotherapie

Zoeken en selecteren

Er zijn geen specifieke onderzoeken betreffende hydrotherapie gerelateerd aan pijn bij patiënten met kanker.

Samenvatting literatuur

Het effect van hydrotherapie is met name onderzocht bij ouderen en patiënten met reumatoïde artritis. Een systematische review (Geytenbeek, 2002) geeft aan dat er een gemiddelde tot hoge mate van bewijs bestaat voor het effect van hydrotherapie op pijn; daarnaast heeft hydrotherapie effect op de beweeglijkheid van de gewrichten, kracht en balans.

Transcutane elektrische neurostimulatie (TENS)

Samenvatting literatuur

In de RCT van Hamza (Hamza, 1999) werden 100 vrouwen die een hysterectomie of myomectomie ondergingen ‘at random’ toebedeeld aan sham-TENS, laagfrequente TENS (2 Hz), hoogfrequente TENS (100 Hz) of ‘mixed’ TENS (2/100 Hz) in gelijke groepen van 25 patiënten. Ten opzicht van de shamgroep werden significante verschillen gevonden in het voordeel van de overige drie interventiegroepen op alle meettijdstippen voor PCA (Patient Controlled Analgesia)-gebruik in de eerste 24 uur, PCA-dosering in de eerste 24 uur, PCA-morfinedosering in de totale periode en duur van PCA-behandeling. De mixed-TENS-groep scoorde beter ten opzichte van de laag- en hoogfrequente groep voor de totale PCA-dosering in de eerste 24 uur en de totale PCA-morfinedosering in de eerste 24

uur. Er werden geen significante verschillen tussen de groepen gevonden voor de VAS-pijn na 24 en 48 uur.

In een evaluatief onderzoek van matige kwaliteit (Van der Weide, 2003) bij 54 patiënten met het post-mastectomie-pijnsyndroom (PMPS) werd na behandeling met TENS een goed resultaat gevonden bij 18 patiënten, een matig resultaat bij 23 patiënten en een slecht resultaat bij 13 patiënten.

Toepassen van warmte

Inleiding

Warmte kan worden toegepast bij oppervlakkige pijn en bij patiënten die aangeven dat warmte verlichting van pijn geeft. Verschillende typen warmtepakkingen (in gelvorm, paraffine of fango (een combinatie tussen modder en paraffine)) of warmtebaden staan daartoe ter beschikking. Er bestaat een matig bewijs dat oppervlakkige toepassing van warmte gedurende korte tijd pijnvermindering bewerkstelligt bij rugpijn die korter dan drie maanden bestaat (French, 2006).

Zoeken en selecteren

Er zijn geen onderzoeken gevonden waarin de effecten van het toepassen van warmte bij pijn bij patiënten met kanker zijn bestudeerd.

Toepassen van koude

Inleiding

Koude kan worden toegepast bij pijn in combinatie met een ontsteking, gewrichtspijn, met name bij patiënten die aangeven dat koude een verlichting van de pijn geeft (Ernst 1994). Koudepakkingen of het direct aanbrengen van ijs op de pijnlijke plaats worden daartoe gebruikt.

Zoeken en selecteren

Er zijn geen onderzoeken gevonden waarin de effecten van het toepassen van koude bij pijn bij patiënten met kanker zijn bestudeerd.

Conclusie

Geen beoordeling	Er kan geen uitspraak worden gedaan over de waarde van hydrotherapie, TENS, warmte- en koudetherapie bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

Overwegingen

In de praktijk blijken patiënten met pijn bij kanker baat te ondervinden van hydrotherapie, TENS, warmte- en koudetherapie.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat hydrotherapie, TENS, warmte- en koudetherapie kunnen worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

Submodule: Psychologische behandeling
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Inleiding
Bij de multidimensionale behandeling van pijn bij patiënten met kanker is er een plaats voor psychologische behandeling. Dit kan dienen om de mate van stress te verminderen, attitudes van de patiënt en zijn omgeving te veranderen of het gevoel van controle van de patiënt over zijn ziekte te vergroten. Als secundair effect kan het de effectiviteit van andere interventies versterken. Psychologische interventies kunnen ook tot doel hebben om pijn en pijnbeleving direct te verminderen.

Als psychologische behandelingen zijn in dit overzicht opgenomen: ontspanningsoefeningen, hypnotherapie en gespecialiseerde psychosociale ondersteuning. Psychosociale basiszorg door artsen en verpleegkundigen is niet als interventie opgenomen in deze richtlijn. Hierover is geen literatuur voorhanden; pijn blijkt in geen van de onderzoeken gedefinieerd te zijn als primaire uitkomstmaat. Aan psycho-educatie wordt elders in deze richtlijn aandacht besteedt (zie de module voorlichting en educatie).

Samenvatting literatuur
In de literatuur zijn diverse meta-analyses en systematische reviews verschenen over de effecten van psychologische behandeling ten aanzien van diverse eindpunten, waaronder pijn (Devine, 2003; Luborsky, 2004; Luebbert, 2001; Newell, 2002; Rajasekaran, 2005; Tatrow, 2006; Wallace, 1997). De hierin beschreven onderzoeken hadden in het algemeen een matige tot redelijke kwaliteit. Vrijwel geen enkele meta-analyse bevatte RCTs van goede kwaliteit. Daarnaast omvatten de meta-analyses vaak diverse behandelingen die onder één noemer werden gerangschikt. Bovendien werden behandelingen gecombineerd toegepast. Het was ook mogelijk dat patiënten reeds eerder waren behandeld met de onderzochte interventies; dit werd meestal niet apart vermeld. Controlegroepen bestonden meestal uit 'usual care', waarbij vaak niet werd gedefinieerd wat dat inhield. De setting van de interventies varieerde van ziekenhuis tot hospice. Sommige behandelingen werden door een hulpverlener thuis gegeven; andere bestonden uit audiocassettes die aan de patiënt werden meegegeven. Behandelingen konden gericht zijn op de pijn van een procedure, op de kankerpijn zelf of op de bijwerkingen van behandelingen. Er werd een grote diversiteit van uitkomstmaten gebruikt. Naast de VAS-score werden zelf-ontwikkelde pijnscores gebruikt of werd pijnintensiteit als subscore van een gecombineerde uitkomstmaat beschreven. Vaak werd het behandeleffect uitgedrukt in standaarddeviaties. Bij de beschrijving van de meta-analyses zijn de onderzoeken zo nodig apart geanalyseerd en onderverdeeld naar gebruikte techniek. Het doen van kwantitatieve uitspraken is niet altijd mogelijk. Er kan worden gesteld dat de kwaliteit van de onderzoeken vaak te wensen overlaat en dat de behandeleffecten in het algemeen klein zijn.

Ontspanningsoefeningen (relaxatie en geleide verbeelding)
Een meta-analyse uit 1997 (Wallace, 1997) analyseerde het effect van diverse relaxatie- en geleide-verbeeldingstechnieken op pijn bij patiënten met kanker. Van de acht onderzoeken hadden er twee geen controlegroep. Van de zes vergelijkende onderzoeken

geven er drie een vermindering van pijn te zien als gevolg van relaxatie (al dan niet in combinatie met geleide verbeelding); de overige onderzoeken vonden geen effect. De auteurs concludeerden dat de kwaliteit van de onderzoeken sterk te wensen overlaat en dat er slechts geringe aanwijzingen zijn voor de effectiviteit van relaxatietechnieken voor pijn bij patiënten met kanker. In een andere meta-analyse werden alleen RCTs met een redelijk of goed design geïncludeerd (Newell, 2002). Van de zeven onderzoeken die pijn als uitkomstmaat hadden, werden vier onderzoeken met relaxatietechnieken besproken die nog niet elders waren geanalyseerd. Het ging hierbij om kleine groepen. In drie onderzoeken was er een effect van de interventie op de pijn. In één onderzoek was de controlegroep beter af bij toepassing van relaxatieoefeningen rond een operatie. De auteurs van de meta-analyse konden door de kwaliteit van de onderzoeken alleen voorzichtige conclusies trekken. Zij vonden dat van alle onderzochte interventies relaxatie en geleide verbeelding het meeste effect op de onderzochte uitkomstmaten (inclusief pijn) leken te hebben. Een latere meta-analyse analyseerde onderzoeken waarin ook relaxatie en geleide verbeelding werden toegepast (Devine, 2003). Twee onderzoeken over geleide verbeelding werden hier voor het eerst besproken. Beide lieten een effect zien van ongeveer 0,3 SD (standaarddeviatie) afname van pijnintensiteit. In een ander onderzoek uit deze meta-analyse trad een toename van pijn op na beenmergtransplantatie, maar minder in de interventie- dan in de controlegroep. De auteurs concludeerden ook hier dat interventies gebaseerd op ontspanning effectief waren om pijn te verminderen op korte termijn, maar dat de methodologische kwaliteit van de onderzoeken matig was. In de meta-analyse van Tatrow (2006) werd nog één later onderzoek genoemd dat ontspanningstechnieken gebruikte bij patiënten met borstkanker (Bordelau, 2003). Dit onderzoek liet geen effect van ontspanning op de intensiteit van de pijn zien. Luebbert verrichtte een meta-analyse naar ontspanningsoefeningen, al dan niet in combinatie met geleide verbeelding (Luebbert, 2001). Er werd alleen gekeken naar behandelingsgerelateerde symptomen. Er werd een positief, maar klein, effect van deze interventies gevonden op pijn met variabele intensiteit. In deze publicatie vond geen kwalitatieve beoordeling van de 15 opgenomen onderzoeken plaats. Naast deze meta-analyses werden nog enkele onderzoeken gevonden. Kwekkeboom analyseerde voorspellers voor succes van geleide verbeelding bij 67 patiënten met diverse tumoren en een pijnscore van ten minste 3 (Kwekkeboom, 2003). Een afname van de pijnscore met meer dan 2 punten direct na de interventie trad op bij 90% van de proefpersonen. Bij 10% van de patiënten trad geen pijnreductie op. Er was geen controlegroep. Haase vergeleek geleide verbeelding met ontspanning en geen interventie bij colorectale chirurgie. Er werden geen verschillen in pijnscores en opioïdconsumptie tussen de drie groepen gevonden (Haase, 2005).

Een onderzoek waarin vier groepen (afleiding, stemmingsbeïnvloeding, relaxatie, controle) werden vergeleken, toonde wel een korte termijn-, maar geen langetermijneffect van de verschillende interventies op pijn (na acht tot negen weken). In dit onderzoek was slechts ongeveer 10% van de mogelijk te includeren patiënten geïncludeerd (Anderson, 2006).

Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat ontspanningsoefeningen (relaxatie al dan niet in combinatie met geleide verbeelding) kunnen leiden tot vermindering van pijn bij patiënten met kanker. Het effect ervan is beperkt en is niet in alle onderzoeken aantoonbaar. *B: Anderson, 2006; Bordelau, 2003; Devine, 2003; Newell, 2002; Wallace, 1997* *C: Kwekkeboom, 2003; Luebbert, 2001*

Hypnotherapie

Samenvatting litteratuur

In een meta-analyse naar het effect van hypnotherapie op symptomen bij patiënten met kanker in de palliatieve fase werden 27 onderzoeken opgenomen (Rajasekeran, 2005). In 18 onderzoeken (één retrospectief observationeel onderzoek en 17 casusseries) was er vermindering van pijn na hypnotherapie. De auteurs concludeerden dat de matige kwaliteit van de artikelen een duidelijke aanbeveling verhinderde. Eén onderzoek in de meta-analyse van Devine (Ali, 1990) had als onderwerp hypnose. Volgens dit onderzoek had hypnose een positief effect op pijn, gemeten via de McGill Pain Questionnaire (MPQ).

Ook in de meta-analyse van Tatrow (2006) komt één onderzoek voor dat een gering (0,04 SD) behandeleffect van hypnose vindt op pijn (Spiegel, 1983).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat hypnotherapie kan leiden tot een vermindering van pijn bij patiënten met kanker. *C: Ali, 1990; Rajasekaran, 2005; Spiegel, 1983*

Gespecialiseerde psychosociale ondersteuning

Inleiding

Ongeveer 25% van de patiënten heeft behoefte aan gespecialiseerde psychosociale ondersteuning door psychologen, psychiaters, maatschappelijk werkenden of geestelijk verzorgers (Schrameijer, 1992). Deze kunnen ondersteuning bieden op psychisch, sociaal levensbeschouwelijk en/of existentieel gebied.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematisch onderzoek verricht naar het effect van gespecialiseerde psychosociale ondersteuning in het algemeen op pijn bij patiënten met kanker.

Samenvatting literatuur

De werkgroep acht het echter aannemelijk dat een dergelijke benadering kan helpen bij de behandeling van pijn, vooral ten aanzien van de affectieve en cognitieve dimensie daarvan. Soms wordt bij psychotherapie gebruikgemaakt van specifieke

psychotherapeutische interventies, zoals cognitieve gedragstherapie of groepstherapie, maar veel vaker gaat het om een op het individu toegesneden interventie die niet in een bepaalde categorie van psychotherapie onder te brengen is. Een review over psychotherapie, waarin dit begrip niet nader werd omschreven, maar waarin het met name ging om ondersteunende groepstherapie, toonde een vermindering van pijn in vier onderzoeken bij oncologische patiënten (Luborsky, 2004). Over de kwaliteit van de onderzoeken in deze review kon geen uitspraak worden gedaan.

Hoewel een review is gepubliceerd over cognitieve gedragstherapie bij patiënten met borstkanker (Tatrow, 2006), is deze hier niet opgenomen omdat bij de onderzoeken waarin pijn een uitkomstmaat was, de cognitieve gedragstherapie in alle gevallen werd gecombineerd met relaxatie of geleide verbeelding.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat ondersteunende groepstherapie pijn bij patiënten met kanker kan verminderen. *C: Luborsky, 2004*

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat gespecialiseerde psychosociale ondersteuning kan bijdragen aan het effect van de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. *D: Werkgroep*

Overwegingen

De in de meta-analyses beschreven effecten van psychologische behandeling op pijn blijken, voor zover onderzocht, gering te zijn. Het effect van deze interventies is daarnaast vooral op de korte termijn onderzocht. Slechts in een enkel onderzoek werden de langetermijneffecten bestudeerd, maar deze konden niet worden aangetoond.

Diverse onderzoeken hebben interventies bestudeerd bij patiënten met een enkele vorm van kanker. De werkgroep acht het aannemelijk dat deze resultaten extrapoleerbaar zijn naar andere vormen van kanker en doet dan ook geen aanbevelingen voor specifieke vormen van kanker.

De overige effecten van de genoemde interventies op de kwaliteit van leven zijn niet in deze analyse meegenomen, maar spelen wel een rol bij de indicatiestelling voor een individuele patiënt. Evenmin is beoordeeld wat de effecten zijn op de sociale context van een patiënt met kanker. Het is aannemelijk dat de effecten van psychologische interventies zich ook naar deze gebieden uitstrekken.

Met betrekking tot de relaxatie (al dan niet in combinatie met geleide verbeelding) geldt dat deze interventie een rol kan spelen als aanvulling op andere behandelingen, zeker als er sprake is van angst en spanning.

De werkgroep acht de bewijsvoering voor de waarde van hypnotherapie onvoldoende om deze interventie aan te bevelen.

Aanbeveling

Relaxatie al dan niet in combinatie met geleide verbeelding en gespecialiseerde psychosociale ondersteuning kunnen worden overwogen als aanvulling op andere behandelingen van pijn bij patiënten met kanker.

Literatuur

Ali FF. The effect of individual hypnosis on stress, anxiety, and intractable pain experienced by Lebanese cancer patients. [Unpublished doctoral dissertation.] San Diego, CA: United States International University, 1990.

Anderson KO, Cohen MZ, Mendoza TR, et al. Brief cognitive-behavioral audiotape interventions for cancer-related pain: Immediate but not long-term effectiveness. Cancer 2006;107:207.

Bordeleau L, Szalai JP, Ennis M, et al. Quality of life in a randomized trial of group psychosocial support in metastatic breast cancer: overall effects of the intervention and an exploration of missing data. J Clin Oncol 2003;21:1944-51.

Devine EC. Meta-analysis of the effect of psychoeducational interventions on pain in adults with cancer. Oncol Nurs Forum 2003;30:75.

Ernst E, Fialka V. Ice freezes pain? A review of the clinical effectiveness of analgesic cold therapy. J Pain Symptom Manage 1994;9:56-9.

Fellowes D, Barnes K, Wilkinson S. Aromatherapy and massage for symptom relief in patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):CD002287.

French SD, Cameron M, Walker BF, et al. Superficial heat or cold for low back pain. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD004750.

Geytenbeek J. Evidence for effective hydrotherapy. Physiotherapy 2002;88:514-29.

Haase O, Schwenk W, Hermann C, et al. Guided imagery and relaxation in conventional colorectal resections: a randomized, controlled, partially blinded trial. Dis Colon Rectum 2005;48:1955.

Hamza MA, White PF, Ahmed HE, et al. Effect of the frequency of transcutaneous electrical nerve stimulation on the postoperative opioid analgesic requirement and recovery profile. Anesthesiology 1999;91:1232-8.

Johansson K, Albertsson M, Ingvar C, et al. Effects of compression bandaging with or without manual lymph drainage treatment in patients with postoperative arm lymphedema. Lymphology 1999;32:103-10.

Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Lymfeoedeem. Alphen a/d Rijn: Van Zuiden Communications, 2002.

Kwekkeboom KL, Kneip J, Pearson L. A pilot study to predict success with guided imagery for cancer pain. Pain Manage Nurs 2003;4:112.

Luborsky L, German RE, Diguer L, et al. Is psychotherapy good for your health? Am J Psychotherapy 2004;58:386-405.

Luebbert K, Dahme B, Hasenbring M. The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review. Psychooncology 2001;10:490-502.

Mondry TE, Riffenburgh RH, Johnstone PA. Prospective trial of complete decongestive therapy for upper extremity lymphedema after breast cancer therapy. Cancer J 2004;10:42-8.

Newell SA, Sanson-Fischer RW. Systematic review of psychological therapies for cancer patients: overview and recommendations for future research. J Natl Cancer Inst 2002;94:558-84.

Peet EH van der. Effectevaluatie Herstel en Balans 1997-2002. [Eindexamenscriptie Gezondheidswetenschappen.] Maastricht: Universiteit Maastricht, 2004.

Post-White J, Kinney ME, Savik K, et al. Therapeutic massage and healing touch improve symptoms in cancer. Integr Cancer Ther 2003;2:332-44.

Rajasekaran M, Edmonds PM, Higginson IL. Systematic review of hypnotherapy for treating symptoms in terminally ill adult cancer patients. Palliat Med 2005;19:418-26.

Robb KA, Williams JE, Duvivier V, et al. A pain management program for chronic cancer-treatment-related pain: a preliminary study. J Pain 2006;7:82-90.

Schrameijer F, Brunenberg W. Psychosociale zorg bij kanker: patiënten en hulpverleners over problemen en hulpaanbod. Utrecht: Nederlands Centrum voor Geestelijke Volksgezondheid, 1992.

Smith MC, Kemp J, Hemphill L, et al. Outcomes of therapeutic massage for hospitalized cancer patients. J Nurs Scholarsh 2002;34:257-62.

Soden K, Vincent K, Craske S, et al. A randomized controlled trial of aromatherapy massage in a hospice setting. Palliat Med 2004;18:87-92.

Spiegel D, Moore R. Imagery and hypnosis in the treatment of cancer patients. Oncology (Williston Park) 1997;11:1179.
Takamura Y, Miyauchi A, Tomoda C, et al. Stretching exercises to reduce symptoms of postoperative neck discomfort after thyroid surgery: prospective randomized study. World J Surg 2005;29:775-9.
Tatrow K, Montgomery GH. Cognitive behavioral therapy techniques for distress and pain in breast cancer patients: a meta-analysis. J Behav Med 2006;29:17.
Taylor AG, Galper DI, Taylor P, et al. Effects of adjunctive Swedish massage and vibration therapy on short-term postoperative outcomes: a randomized, controlled trial. J Altern Complement Med 2003;9:77-89.
Wallace KG. Analysis of recent literature concernong relaxation and imagery interventions for cancer pain. Cancer Nurs 1997;20:79-88.
Weert E van, Hoekstra-Weebers J, Grol B, et al. A multidimensional cancer rehabilitation program for cancer survivors; effectiveness on health-related quality of life. J Psychosom Res 2005;58:485-96.
Weide M van der, Vielvoye-Kerkmeer APE, Verkerk N. Mastectomie Pijn Syndroom (PMPS), een vroege behandeling voor een betere kwaliteit van leven. NTPP 2003;22(14):20-3.
Williams AF, Vadgama A, Franks PJ, et al. A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema. Eur J Cancer Care (Engl) 2002;11:254-61.

Module: Medicamenteuze behandelingen van pijn bij patiënten met kanker

Submodule: Niet-opioïden

Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Inleiding

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)-pijnladder is in 1986 ontstaan om wereldwijd een handvat te bieden voor de aanpak van pijn bij patiënten met kanker. Deze pijnladder propageert een stapsgewijze behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Als eerste stap wordt hierbij het gebruik van paracetamol of acetylsalicylzuur aanbevolen, al dan niet in combinatie met een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID). Als tweede stap wordt een zwak werkend opioïd (bijvoorbeeld codeïne) toegevoegd en als derde stap wordt gestart met een sterk werkend opioïd.

Met betrekking tot het gebruik van niet-opioïden wordt in deze module aandacht besteed aan paracetamol, NSAIDs en cannabinoïden. Het gebruik van acetylsalicylzuur blijft buiten beschouwing omdat dit middel geen meerwaarde heeft ten opzichte van paracetamol terwijl de kans op bijwerkingen (maagschade; invloed op de trombocytenfunctie) groter is. Verder wordt aandacht besteed aan de vraag of paracetamol moet worden gecontinueerd als wordt gestart met een sterk werkend opioïd.

Paracetamol

Zoeken en selecteren

Het literatuuronderzoek leverde drie vergelijkende onderzoeken op (Stambaugh, 1982; Axelsson, 2003; Stockler, 2004).

Samenvatting literatuur

Het eerste onderzoek vergeleek het effect binnen zes uur van achtereenvolgende eenmalige toedieningen van placebo, 650 mg paracetamol, 4 mg butorfanol (een opioïd) of de combinatie van beide (in gerandomiseerde volgorde) bij 20 patiënten met gemetastaseerde maligniteiten met matig tot ernstige chronische kanker gerelateerde pijn in een dubbelblinde opzet (Stambaugh, 1982). Er was een niet-significante trend voor een beter effect van paracetamol ten opzichte van placebo. De werkgroep is van mening dat het effect van paracetamol bij matig ernstige pijn in de klinische praktijk is aangetoond, ook als stap 1 van de WHO-ladder. Het is aannemelijk dat het ontbreken van een significant effect van paracetamol ten opzichte van placebo in het onderzoek van Stambaugh wordt veroorzaakt door een te lage ‘power’ van het onderzoek om een verschil aan te tonen. In twee onderzoeken werd het effect bestudeerd van toevoeging van paracetamol (4-5x 1000 mg/24 uur) gedurende één week (Axelsson, 2003) of 48 uur (Stockler, 2004) aan behandeling met stabiele doseringen morfine, respectievelijk morfine of hydromorfon bij patiënten met kanker en persisterende, maar stabiele pijn in een dubbelblinde, placebogecontroleerde opzet met ‘cross-over’. In beide onderzoeken werden 30 patiënten opgenomen. Het eerste onderzoek liet geen verschillen zien in pijn of kwaliteit van leven (Axelsson, 2003). Bij het tweede onderzoek was er sprake van betere pijnstilling en meer welbevinden bij behandeling met de combinatie; meer patiënten

spraken een voorkeur uit voor opioïd + paracetamol dan voor opioïd + placebo (Stockler, 2004). Er is geen evidente verklaring voor de discrepantie in de bevindingen van deze twee onderzoeken.

Conclusie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat paracetamol effectief is als eerste stap bij de behandeling van matig ernstige pijn bij patiënten met kanker. *D: Werkgroep*

Geen beoordeling	Er kan geen uitspraak worden gedaan over het effect van het continueren of toevoegen van paracetamol aan een behandeling met een stabiele dosering van een opioïd bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

Overwegingen

Het combineren van paracetamol en opioïden kan tot doel hebben een betere pijnstilling en/of een opioïdsparend effect. Bij postoperatieve pijn is dit aangetoond (McQuay, 2003; Remy, 2005). Hoewel het effect ervan bij patiënten met kanker niet bewezen is, acht de werkgroep de argumenten om paracetamol te continueren of toe te voegen valide. Na enkele dagen kunnen de voordelen (betere pijnstilling en/of opioïdsparend effect) worden afgewogen tegen de nadelen (vooral de inname van de tabletten).

Aanbevelingen

Bij de behandeling van matig ernstige pijn bij patiënten met kanker kan monotherapie met paracetamol als eerste stap worden toegepast.

Indien behandeling met paracetamol onvoldoende effect heeft, kan behandeling met een opioïd worden gestart.

Indien een patiënt met pijn bij kanker start met opioïden, moet worden overwogen (in overleg met de patiënt) om paracetamol te continueren of toe te voegen. Na enkele dagen moet het door de patiënt ervaren pijnstillend effect van paracetamol worden afgewogen tegen de nadelen van inname van (extra) medicatie.

Literatuur

Axelsson B, Christensen SB. Is there an additive analgesic effect of paracetamol at • step 3? A double-blind randomised controlled study. Palliative Medicine 2003;17:724-5.

McQuay HJ, Edwards JE. Meta-analysis of single dose tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. Eur J Anaesthesiol Suppl 2003;28:19-22.

Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Anesthesia 2005;94:505-13.

Stambaugh JE. Additive analgesia of oral butorfanol/acetaminophen in patients with pain due to metastatic carcinoma. Curr Ther Res Clin Exp 1982;31:386-92.

Stockler M, Vardy J, Pillai A, et al. Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. J Clin Oncol 2004;16:3389-94.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs)

Zoeken en selecteren

Het literatuuronderzoek leverde één Cochrane-analyse (McNicol, 2005), twee systematische reviews (Eisenberg, 1994; Jenkins, 1999) en 53 gerandomiseerde onderzoeken op. Omdat niet alle gerandomiseerde onderzoeken zijn opgenomen in de Cochrane-analyse en de systematische reviews, worden de onderzoeken afzonderlijk benoemd. In deze onderzoeken werden de volgende middelen vergeleken:

- NSAID versus placebo: 14 onderzoeken (Bergmann, 1994; Bosek, 1996; Carlson, 1990; Fuccella, 1975; Jones, 2000; Martino, 1976; Moertel, 1971; Moertel, 1974; Pellegrini, 1983; Puglisi, 1989; Stambaugh, 1981; Stambaugh, 1988-1; Staquet, 1989; Ventafridda, 1975);
- NSAID versus NSAID: 16 onderzoeken (Corli, 1993; Galluci, 1992, Martino, 1978; Minotti, 1998; Panutti, 1999; Rodriguez, 2003; Sacchetti, 1984; Saxena, 1994; Toscani, 1993; Toscani, 1994; Turnbull, 1986; Ventafridda, 1990-1; Ventafridda, 1990-2; Wool, 1991; Yalçn, 1997; Yalçn, 1998);
- NSAID versus opioïd: 12 onderzoeken (Bosek, 1994; Dellemijn, 1994; Estape, 1990; Jameel, 1995; Luo, 2003; Martino, 1976; Moertel, 1971; Rodriguez, 1994; Staquet, 1993; Sunshine, 1988; Tonachella, 1985; Wallenstein, 1980);
- NSAID + opioïd versus NSAID: zeven onderzoeken (Carlson, 1990; Minotti, 1989; Minotti, 1998; Moertel, 1974; Stambaugh, 1988-1; Staquet, 1993; Strobel, 1992);
- NSAID + opioïd versus opioïd: 10 onderzoeken (Bjorkman, 1993; Chary, 1994; Ferrer-Brechner, 1984; Johnson, 1994; Legeby, 2005; Lomen, 1986; Mercadante, 2002; Stambaugh, 1988-2; Tuncer, 2003; Weingart, 1985).

Er zijn geen onderzoeken verricht die de combinatie van paracetamol en een NSAID vergelijken met paracetamol alleen.

Samenvatting literatuur

Bij de verrichte onderzoeken zijn uitsluitend niet-selectieve NSAIDs gebruikt. Slechts een deel (acetylsalicylzuur, naproxen, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, piroxicam, difflunisal en sulindac) van de gebruikte NSAIDs is in 2006 geregistreerd in Nederland. Een groot deel onderzoekt het effect van een eenmalige dosering (Bergmann, 1994; Bosek, 1996; Carlson, 1990; Fuccella, 1975; Jones, 2000; Martino, 1976; Martino, 1978; Minotti, 1989; Minotti, 1998; Sacchetti, 1984; Moertel, 1971; Moertel, 1974; Pellegrini, 1983; Puglisi, 1989; Stambaugh, 1981; Stambaugh, 1988-1; Staquet, 1989; Staquet, 1993; Sunshine, 1988; Ventafridda, 1975; Wool, 1991). De duur van de andere onderzoeken varieert van 24 uur tot maximaal 14 dagen. Alle onderzoeken laten een betere pijnstilling zien na eenmalige toediening van een NSAID in vergelijking met placebo.

Wanneer verschillende NSAIDs met elkaar worden vergeleken (Corli, 1993; Galluci, 1992; Martino, 1978; Minotti, 1998; Panutti, 1999; Rodriguez, 2003; Sacchetti, 1984; Saxena, 1994; Toscani, 1993; Toscani, 1994; Turnbull, 1986; Ventafridda, 1990-1; Ventafridda, 1990-2; Wool, 1991; Yalçn, 1997; Yalçn, 1998) laten vier onderzoeken verschil in effectiviteit zien (ketoprofen >acetylsalicylzuur (Sacchetti, 1984), ketorolac >diclofenac (Wool, 1991), diflunisal >dipyron (Yalçn, 1998), ketorolac >dipyron (Yalçn, 1997)) en vier andere onderzoeken verschil in bijwerkingen (nimesulide minder bijwerkingen dan diclofenac (Corli, 1993), piroxicam <acetylsalicylzuur (Saxena, 1994), ketorolac <diclofenac (Toscani, 1994), ibuprofen <7 andere NSAIDs (Ventafridda, 1990-1 en 1990-

2)). In de overige onderzoeken werden geen verschillen in effectiviteit of bijwerkingen aangetoond.

Ook bij onderzoek bij niet-oncologische pijn zijn er geen consistente verschillen in effectiviteit of bijwerkingen tussen de verschillende niet-selectieve NSAIDs aangetoond (Richtlijn NSAID-gebruik, 2003).

Wanneer de effectiviteit van NSAIDs wordt vergeleken met die van opioïden, laten vier van de 12 onderzoeken een meerwaarde zien van NSAIDs (Dellemijn, 1994; Moertel, 1971; Sunshine, 1988; Tonachella, 1985). Zeven onderzoeken tonen minder bijwerkingen bij gebruik van NSAIDs (Bosek, 1994; Dellemijn, 1994; Estape, 1990; Jameel, 1995; Martino, 1976; Rodriguez, 1994; Tonachella, 1985). Hierbij moet worden opgemerkt dat de onderzoeksduur van de meeste onderzoeken korter dan een week was en er gebruik werd gemaakt van gefixeerde (niet-opklimmende en daardoor waarschijnlijk niet optimaal effectieve) doseringen van de opioïden. Hierdoor is het niet goed mogelijk een uitspraak te doen over de effectiviteit en bijwerkingen van NSAIDs in vergelijking met die van opioïden.

Wanneer de combinatie van een NSAID en een opioïd wordt vergeleken met een NSAID alleen (Carlson, 1990; Minotti, 1989; Minotti, 1998; Moertel, 1974; Stambaugh, 1988-1; Staquet, 1993; Strobel, 1992) of een opioïd alleen (Bjorkman, 1993; Chary, 1994; Ferrer-Brechner, 1984; Johnson, 1994; Legeby, 2005; Lomen, 1986; Mercadante, 2002; Stambaugh, 1988-2; Tuncer, 2003; Weingart 1985), laten 12 onderzoeken (Bjorkman, 1993; Carlson, 1990; Chary, 1994; Ferrer-Brechner, 1984; Legeby, 2005; Lomen, 1986; Mercadante, 2002; Moertel, 1974; Stambaugh, 1988-2; Strobel, 1992; Tuncer, 2003; Weingart, 1985) een (beperkte) meerwaarde zien van de combinatie in de zin van een betere pijnbestrijding, een lagere benodigde dosering van het opioïd en/of minder bijwerkingen. De duur van deze onderzoeken varieerde van een eenmalige toediening tot maximaal tien dagen.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat eenmalige toediening van niet-selectieve NSAIDs effectiever is dan eenmalige toediening van placebo bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker. *B: Bergmann, 1994; Bosek, 1996; Carlson, 1990; Fuccella, 1975; Jones, 2000; Martino, 1976; Moertel, 1971; Moertel, 1974; Pellegrini, 1983; Puglisi, 1989; Stambaugh, 1981; Stambaugh, 1988-1; Staquet, 1989; Ventafridda, 1975*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat er geen consistente verschillen zijn in effectiviteit of bijwerkingen tussen niet-selectieve NSAIDs bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. *B: Corli, 1993; Galluci, 1992; Martino, 1978; Minotti, 1998; Panutti, 1999; Rodriguez, 2003; Sacchetti, 1984; Saxena, 1994; Toscani, 1993; Toscani, 1994; Turnbull, 1986; Ventafridda, 1990-1; Ventafridda, 1990-2; Wool, 1991; Yalçn, 1997; Yalçn, 1998*

Geen beoordeling	Er kan geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit en bijwerkingen van NSAIDs in vergelijking met die van opioïden bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de combinatie van een niet-selectief NSAID en een opioïd bij kortdurende toediening (<10 dagen) leidt tot een betere pijnbestrijding, een lagere dosis opioïden en/of minder bijwerkingen dan behandeling met een NSAID alleen of een opioïd alleen bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. *B: Bjorkman, 1993; Carlson, 1990; Chary, 1994; Ferrer-Brechner, 1984; Legeby, 2005; Lomen, 1986; Mercadante, 2002; Moertel, 1974; Stambaugh, 1988-2; Strobel, 1992; Tuncer, 2003; Weingart, 1985*

Overwegingen

Hoewel de methodologie van de onderzoeken niet optimaal is, is de werkgroep van mening dat er, mede gezien de klinische ervaring, een plaats is voor NSAIDs bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. De vaak gehoorde bewering dat NSAIDs met name werkzaam zouden zijn bij bepaalde typen pijn (bijvoorbeeld botpijn of andere 'inflammatoire pijn') wordt niet gesteund door gegevens uit de literatuur (Eisenberg, 1994; Jenkins, 1999; Mercadante, 1999).

Gezien het ontbreken van onderzoeken over de effectiviteit van COX-2-selectieve NSAIDs bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker en het (vaker) optreden van cardiovasculaire cardiovasculaire complicaties bij deze middelen is er geen onderbouwing voor het gebruik hiervan bij deze doelgroep.

De werkgroep ziet geen aanleiding (mede op grond van de ervaring met NSAIDs bij 'benigne' pijn (Richtlijn NSAID-gebruik 2003) om een voorkeur uit te spreken voor specifieke niet-selectieve NSAIDs op grond van aangetoonde verschillen in effectiviteit of kans op bijwerkingen.

Bij de besluitvorming moeten de risico's van het gebruik van NSAIDs (vooral maagschade, nierfunctiestoornissen en verlenging van de bloedingstijd) (Jenkins, 1999) bij de individuele patiënt worden afgewogen tegen de mogelijke baten. Indien de indicatie wordt gesteld en er sprake is van risicofactoren, moeten maatregelen ter preventie van maagschade worden genomen (Richtlijn NSAID-gebruik, 2003).

De werkgroep ziet vooral een plaats voor NSAIDs bij de behandeling van patiënten met matig ernstige pijn wanneer met paracetamol of opioïden onvoldoende pijnstilling wordt bereikt.

Aanbeveling

Het gebruik van niet-selectieve NSAIDs, al dan niet in combinatie met paracetamol en/of opioïden, moet worden overwogen bij de behandeling van matig ernstige pijn bij patiënten met kanker indien er sprake is van onvoldoende effect bij optimale dosering van paracetamol of opioïden. Hierbij moeten de risico's (vooral maagschade) voor de individuele patiënt zorgvuldig worden afgewogen tegen de mogelijke baten.

Literatuur

Bergmann JF, Chassany O, Gandiol J, et al. A randomised clinical trial of the effect of informed consent on the analgesic activity of placebo and naproxen in cancer pain. Clin Trials Metaanal 1994;29:41-7.

Bjorkman R, Ullman A, Hedner J. Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. Eur J Clin Pharmacol 1993;44:1-5.

Bosek V, Cox CE. Comparison of analgesic effect of locally and systemically administered ketorolac in mastectomy patients. Ann Surg Oncol 1996;3:62-6.

Bosek V, Miguel R. Comparison of morphine and ketorolac for intravenous patient-controlled analgesia in postoperative cancer patients. Clin J Pain 1994;10:314-8.

Carlson RW, Borrison RA, Sher HB, et al. A multiinstitutional evaluation of the analgesic efficacy and safety of ketorolac tromethamine, acetaminophen plus codeine and placebo in cancer pain. Pharmacotherapy 1990;10:211-6.

Chary S, Goughnour BR, Moulin DE, et al. The dose-response relationship of controlled release codeine (Codeine Contin) in chronic cancer pain. J Pain Symptom Manage 1994;9:363-71.

Corli O, Cozzolino A, Scaricabarozzi I. Nimesulide and diclofenac in the control of cancer-related pain. Comparison between oral and rectal administration. Drugs 1993;46(Suppl 1):152-5.

Dellemijn PLI, Verbiest HBC, Vliet JJ van, et al. Medical therapy of malignant nerve pain. A randomised doubleblind explanatory trial with naproxen versus slow-release morphine. Eur J Cancer 1994;30A:1244-50.

Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, et al. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory • drugs for cancer pain: a meta-analysis. J Clin Oncol 1994;12:2756-65.

Estape J, Vinolas N, Gonzales B, et al. Ketorolac, a new non-opioid analgesic: a double-blind trial versus pentazocine in cancer pain. J Int Med Res 1990;18:298-304.

Ferrer-Brechner T, Ganz P. Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain. Am J Med 1984;77:78-83.

Fuccella LM, Conti F, Corvi G, et al. Double-blind study of the analgesic effect of indoprofen (K 4277). Clin Pharmacol Ther 1975;17:277-83.

Galluci M, Toscani F, Mapelli A, et al. Nimesulide in the treatment of advanced cancer pain. Double-blind comparison with naproxen. Arzneimittelforschung 1992;42:1028-30.

Jameel A, Stein RC, Rawson NSB, et al. Comparative study of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine in patients experiencing cancer pain. Int J Oncol 1995;6:1307-11.

Jenkins CA, Bruera E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as adjuvant analgesics in cancer patients. Palliat Med 1999;13:183-6.

Johnson JR, Miller AJ. The efficay of choline magnesium trisalicylate (CMT) in the management of metastatic bone pain: a pilot study. Palliat Med 1994;8:129-35.

Jones RD, Miles W, Prankerd R, et al. Tenoxicam i.v. in major gynaecological surgery – pharmacokinetic, pain relief and haematological effects. Anaesth Intensive Care 2000;28:491-500.

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade, 2003.

Legeby M, Sandelin K, Wickman M, et al. Analgesic efficacy of diclofenac in combination with morphine and paracetamol after mastectomy and immediate breast reconstruction. Acta Anaesthesiol Scan 2005;49:1360-6.

Lomen PL, Samal BA, Lamborn KR, et al. Am J Med 1986;80(3A):83-7.

Luo J, Wang H, Wang H, et al. Treatment of moderate and severe cancer pain by lornoxicam: 32 cases report. Chin J Clin Rehab 2003;7:656-7.

Martino G, Emanueli A, Mandelli V, et al. A controlled study of the analgesic effect of two non-steroidal antiinflammatory drugs in cancer pain. Arzneimittelforschung 1978;28:1657-9.

Martino G, Ventafridda V, Parini J, et al. A controlled study of the analgesic activity of indoprofen in patients with cancer pain. In: Bonica JJ , Albe-Fessard D (eds). Pharmacological agents in chronic pain, Vol 1, Advances in pain research and therapy. New York: Raven Press, 1976:573-8.

McNicol E, Strassels S, Goudas L, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs or paracetamol, alone or combined with opioids for cancer pain. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005(2), CD005180.

Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, et al. Analgesic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer pain due to somatic or visceral mechanisms. J Pain Symptom Manage 1999;17:351-6.

Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. Eur J Cancer 2002;38:1358-63.
Minotti V, Angelis V de, Righetti E, et al. Double-blind evaluation of analgesic efficacy of orally administered diclofenac, diclofenac plus codeine and diclofenac plus imipramine in chronic cancer pain. Pain 1998;74:133-7.
Minotti V, Betti M, Ciccarese G, et al. A double-blind study comparing two single dose regimens of ketorolac with diclofenac in pain due to cancer. Pharmacotherapy 1998;18:504-8.
Minotti V, Patoia L, Roila F, et al. Double-blind evaluation of analgesic efficacy of orally administered diclofenac, nefopam, and acetylsalicylic acid (ASA) plus codeine in chronic cancer pain. Pain 1989;36:177-83.
Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, et al. Aspirin and pancreatic cancer pain. Gastroenterology 1971;60:552-3.
Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, et al. Relief of pain by oral medications. A controlled evaluation of analgesic combinations. JAMA 1974;229:55-9.
Panutti F, Della Cuna GR, Ventafridda V, et al. A double-blind evaluation of the analgesic efficacy and toxicity or oral ketorolac and diclofenac in cancer pain. Tumori 1999;85:96-100.
Pellegrini A, Massidda B, Pellegrini B, et al. Effect of i.v. indoprofen on cancer pain and serum prolactin and growth hormone levels – a controlled pharmacological study vs i.m. morphine and placebo. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1983;21:483-6.
Puglisi G, Garaguiola U. Pirprofen and pentazocine in the treatment of cancer pain. A double-blind, placebocontrolled study. Curr Ther Res Clin Exp 1989;45:333-8.
Rodriguez M, Barutell C, Rull M, et al. Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral morphine for cancer pain. Eur J Cancer 1994;30A:584-7.
Rodriguez MJ, Contreras D, Galvez R, et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. Pain 2003;104:103-10.
Sacchetti G, Camera P, Rossi AP, et al. Injectable ketoprofen vs acetylsalicylic acid for the relief of severe cancer pain: a double-blind crossover trial. Drug Intell Clin Pharm 1984;18:403-6.
Saxena A, Andley M, Gnanasekaran N. Comparison of piroxicam and acetylsalicylic acid for pain in head and neck cancers: a double-blind study. Palliat Med 1994;8:223-9.
Stambaugh J, Drew J. A double-blind parallel evaluation of the efficacy and safety of a single dose of ketoprofen in cancer pain. J Clin Pharmacol 1988;28(Suppl 12):S34-9.
Stambaugh JE, Drew J. The combination of ibuprofen and oxycodone/acetaminophen in the management of chronic cancer pain. Clin Pharmacol Ther 1988;44:665-9.
Stambaugh JE, Sarajian C. Analgesic effect of zomepirac sodium in patients with pain due to cancer. J Clin Pharmacol 1981;21:501-7.
Staquet M, Renaud A. Double-blind, randomized trial of piroxicam and codeine in cancer pain. Curr Ther Res 1993;53:435-40.
Staquet MJ. A double-blind study with placebo control of intramuscular ketorolac tromethamine in the treatment of cancer pain. J Clin Pharmacol 1989;29:1031-6.
Strobel E. Drug therapy in severe tumor pain. Comparative study of a new combination preparation versus diclofenac- Na. Fortschr Med 1992;110:411-4.
Sunshine A, Olson NZ. Analgesic efficacy of ketoprofen in postpartum, general surgery, and chronic cancer pain. J Clin Pharmacol 1988;28(Suppl 12):S47-50.
Tonachella R, Curcio CG, Grossi E. Diclofenac sodium in cancer pain: a double-blind within-patients comparison with pentazocine. Curr Ther Res Clin Exp 1985;37:1130-3.
Toscani F, Galucci M, Scaricabarozzi I. Nimesulide in the treatment of advanced cancer pain. Double-blind comparison with naproxen. Drugs 1993;46(Suppl 1):156-8.
Toscani F, Piva L, Galluci M, et al. Ketorolac versus diclofenac sodium in cancer pain. Arzneimittelforschung 1994;44:550-4.
Tuncer S, Pirbudak L, Balat O, et al. Adding ketoprofen to intravenous patient-controlled analgesia with tramadol after major gynaecological cancer surgery: a double-blinded, randomised, placebo-controlled clinical trial. Eur J Gynaecol Oncol 2003;24:181-4.
Turnbull R, Hills LJ. Naproxen versus aspirin as analgesics in advanced malignant disease. J Palliat Care 1986;1:25-8.
Ventafridda V, Conno F de, Panerai AE, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as the first • step in cancer pain therapy: double-blind within-patient study comparing nine drugs. J Int Med Res 1990;18:21-9.
Ventafridda V, Martino G, Mandeli V, et al. Indoprofen, a new analgesic and anti-inflammatory drug in cancer pain. Clin Pharmacol Ther 1975;17:284-9.
Ventafridda V, Toscani F, Tamburini M, et al. Sodium naproxen versus sodium diclofenac in cancer pain control. Arzneimittelforschung 1990;40:1132-4.
Wallenstein SL, Rogers A, Kaiko RF, et al. Relative analgesic potency of oral zomepirac and intramuscular morphine in cancer patients with postoperative pain. J Clin Pharmacol 1980;20:250-8.
Weingart WA, Sorkness CA, Earhart RH. Analgesia with oral narcotics and added ibuprofen in cancer patients. Clin Pharm 1985;4:53-8.

Wool C, Prandoni P, Polistena P, et al. Ketorolac suppositories in the treatment of neoplastic pain: a randomized clinical trial versus diclofenac. Curr Ther Res Clin Exp 1991;49:854-61.
Yalçn S, Güllü IH, Tekuzman G, et al. A comparison of two nonsteroidal antiinflammatory drugs (diflunisal versus dipyrone) in the treatment of moderate to severe cancer pain: a randomized crossover study. Am J Clin Oncol 1998;21:185-8.
Yalçn S, Güllü IH, Tekuzman G, et al. Ketorolac tromethamine in cancer pain. Acta Oncol 1997;36:232.

Submodule: Zwak werkende opioiden
Deze submodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Uitgangsvraag
Op welke wijze dient chronische pijn bij patiënten met kanker met zwak werkende opioïden te worden behandeld?

Inleiding
Sinds 1986 wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie de WHO-ladder aanbevolen. Deze pijnladder propageert een stapsgewijze behandeling van pijn bij patiënten met kanker. De zwak werkende opioïden (van oudsher codeïne; tramadol wordt tegenwoordig ook tot deze groep gerekend) staan benoemd bij stap 2; de sterk werkende opioïden (morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, methadon) bij stap 3. Adequate pijnbestrijding bij behandeling volgens de WHO-ladder wordt in niet-vergelijkende, deels retrospectieve onderzoeken gerapporteerd bij 45-100% van de patiënten; de meeste onderzoeken laten een goed resultaat zien bij 70-90% van de patiënten (Azevedo, 2006; Colleau, 1998; Jadad, 1995; Ventafridda, 1987; Zech, 1995). Vergelijkend onderzoek waarbij de behandeling volgens de WHO-ladder is vergeleken met andere benaderingen is niet verricht.

Zoeken en selecteren
Het literatuuronderzoek leverde twee onderzoeken op (Marinangeli, 2004; Maltoni 2005)

Samenvatting literatuur
In een gerandomiseerd klinisch onderzoek werden 44 patiënten met kanker en pijn, die als eerstelijnsbehandeling sterk werkende opioïden voorgeschreven kregen, vergeleken met een controlegroep (48 patiënten) die werd behandeld volgens de stappen 1 en 2 van de WHO-pijnladder (Marinangeli, 2004). De groep die direct werd behandeld met sterk werkende opioïden, gaf een betere pijnstilling aan, hoefde minder veranderingen in de therapie te ondergaan en was tevredener. De controlegroep gaf bovendien significant vaker misselijkheid als bijwerking van de behandeling aan.

Bij een ander onderzoek werden 54 patiënten met viscerale of botmetastasen met onvoldoende pijnstilling na stap 1 gerandomiseerd tussen stap 2 (controlegroep) of stap 3 volgens de WHO-ladder (experimentele groep). De patiënten in de experimentele groep gaven een significant betere pijnstilling aan, maar hadden ook meer last van obstipatie en anorexie (Maltoni, 2005).

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat het overslaan van stap 2 van de WHO-pijnladder leidt tot betere pijnstilling bij patiënten met kanker. *B: Maltoni, 2005; Marinangeli, 2004*

Overwegingen

De WHO-pijnladder is ontstaan om wereldwijd een handvat te bieden voor de aanpak van pijn bij patiënten met kanker. In die landen waar beperkingen bestaan om sterk werkende opioïden voor te schrijven, is stap 2 een soms noodzakelijke keuze na stap 1. In Nederland, de West-Europese landen en de Verenigde Staten zijn sterk werkende opioïden in ruime mate beschikbaar en kunnen gemakkelijk op recept worden verkregen. Al jaren wordt in deze landen stap 2 van de WHO-ladder meestal overgeslagen. De argumentatie hiervoor is dat stap 2 als tussenstap geen meerwaarde heeft boven stap 3, omdat de zwak werkende opioïden dezelfde bijwerkingen hebben als de sterk werkende opioïden en nogal eens vaker per dag moeten worden toege-diend.

De enige argumentatie die wellicht zou kunnen worden aangevoerd voor het gebruik van zwak werkende opioïden, is dat het patiënten die deze middelen gebruiken wettelijk is toegestaan (in tegenstelling tot patiënten die sterk werkende opioïden gebruiken) om auto te rijden (zie module bijwerkingen); de patiënt is echter wel aansprakelijk indien hij of zij een ongeluk veroorzaakt. Hoewel dit argument een rol kan spelen bij de keuze bij een individuele patiënt, vindt de werkgroep dit geen overwegende argumentatie voor het gebruik van zwak werkende opioïden.

Aanbeveling

Het toepassen van zwak werkende opioïden voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker wordt niet aanbevolen.

Literatuur

Azevedo Sao Leao Ferreira K, Kimura M, Jacobsen Texeira M. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? Supp Care Cancer 2006;14:1086-93.

Colleau SM, Joranson DE. Tolerance, physical dependence and addiction: definitions, clinical relevance and misconceptions. Cancer Pain Rel 1998;11:1-5.

Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. JAMA 1995;274:1870-3.

Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. Supp Care Cancer 2005;13:888-94.

Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. J Pain Symptom Manage 2004;27:409-16.

Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, et al. A validation study of the WHO method for pain relief. Cancer 1987;59:850-6.

Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of the World health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain 1995;63:65-76.

Submodule: Sterk werkende opioïden
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2015.

Uitgangsvraag
Op welke wijze dient chronische pijn bij patiënten met kanker met sterk werkende opioïden te worden behandeld?

Hierbij zal worden ingegaan op de volgende vragen:
- Is er verschil in effectiviteit tussen sterk werkende opioïden?
- Is er verschil in bijwerkingen tussen sterk werkende opioïden?
- Wat is de effectiviteit van sterk werkende opioïden bij neuropatische pijn?
- Leidt opioïdrotatie tot betere pijnbehandeling en/of minder bijwerkingen?

Inleiding
Sinds 1986 wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie de WHO analgetische ladder aanbevolen. Deze propageert een stapsgewijze behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Stap twee (een zwakwerkend opioïd, zoals codeïne of tramadol, eventueel in combinatie met paracetamol en/of een nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)) wordt bij patiënten met kanker meestal achterwege gelaten. Bij stap drie wordt gestart met sterk werkende opioïden (morfine, fentanyl, buprenorfine, oxycodon, hydromorfon, methadon of tapentadol). Methadon is behalve een opioïd ook een NMDA-receptorantagonist. Tapentadol is ook een noradrenaline heropnameremmer.

Zoeken en selecteren
Wetenschappelijke vraagstelling:
Wat is de effectiviteit van opioïden bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker?

Deze vraag is in de volgende subvragen onderverdeeld:
1 Is er verschil in effectiviteit tussen sterk werkende opioïden?
2 Is er verschil in bijwerkingen tussen sterk werkende opioïden?
3 Wat is de effectiviteit van opioïden bij neuropatische pijn?
4 Leidt opioïdrotatie tot betere pijnbehandeling en/of minder bijwerkingen?

Voor de literatuursearch werd de volgende PICO opgesteld:
P: ad 1, 2 en 4: patiënten met kanker en chronische pijn;
ad 3: patiënten met kanker en neuropatische pijn;
I: ad 1 t/m 3: sterk werkende opioïden (morfine, fentanyl, buprenorfine, oxycodon, hydromorfon, methadon of tapentadol); bij subvraag 3 werd ook tramadol meegenomen;
ad 4: opioïdrotatie of opioïdswitch;
C: ad 1 t/m 3: andere opioïden of placebo;
ad 4: geen opioïdrotatie;
O: ad 1, 3 en 4: pijnintensiteit;
ad 2 en 4: optreden van bijwerkingen.
De werkgroep achtte pijnintensiteit een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat en bijwerkingen voor de besluitvorming een belangrijke uitkomstmaat.

In de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials (RCTs) en ander origineel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad "Verantwoording".

De literatuurzoekactie leverde 1460 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- gerandomiseerde gecontroleerde trials dan wel systematische reviews of meta-analyses; voor de evaluatie van bijwerkingen op lange termijn werden ook observationele studies geselecteerd;
- patiënten met kanker;
- behandeling van nociceptieve, neuropatische of gemengde pijn met sterk werkende opioïden (morfine, fentanyl, buprenorfine, oxycodon, hydromorfon, methadon of tapentadol); bij neuropatische pijn werd ook tramadol meegenomen;
- pijnintensiteit (gemeten middels een pijnschaal) en/of bijwerkingen als eindpunten.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 36 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst en met gebruik van kruisreferenties, werden vervolgens 21 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en 18 studies definitief geselecteerd (Caraceni, 2011; Dale, 2011; Deandrea, 2009; Good, 2014; Hadley, 2013; Jongen, 2013; King, 2011; Koyyalagunta, 2012; McWilliams, 2014; Mesgarpour, 2014; Nicholson, 2007; Pigni, 2011; Tassinari, 2008; Tassinari, 2011; Wang, 2012; Wiffen, 2013; Wiffen, 2014; Yang, 2010). De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studie kwaliteit zijn te vinden onder het tabblad "Onderbouwing", "Evidencetabellen". Eén van deze reviews (King, 2011) includeerde een andere review (Reid, 2008).

De effectiviteit van opioïden voor de behandeling van chronische (niet-neuropatische) pijn bij kanker werd in 13 van deze reviews beschreven (Caraceni, 2011; Deandrea, 2009; Good, 2014; Hadley, 2013; King, 2011; Koyyalagunta, 2012; Mesgarpour, 2014; Nicholson, 2007; Pigni, 2011; Tassinari, 2011; Wang, 2012; Wiffen, 2013; Yang, 2010; zie tabel 1). In deze 13 reviews werden bovengenoemde sterk werkende opioïden (met uitzondering van tapentadol) met elkaar vergeleken.

Over tapentadol, een recent op de markt verschenen opioïd, waren nog uitsluitend RCTs en geen reviews beschikbaar (Imanaka, 2013; Imanaka, 2014; Kress, 2014).

Drie reviews beschreven uitsluitend bijwerkingen van opioïden (McWilliams, 2014; Tassinari, 2008; Wiffen, 2014). In de andere reviews werden bijwerkingen samen met de effecten genoemd.

Hoewel er diverse studies zijn naar de effectiviteit van opioïden bij niet-oncologische neuropatische pijn, is er over de effectiviteit van opioïden voor neuropatische pijn bij kanker weinig gepubliceerd. In één review worden vier studies besproken, die de effectiviteit van diverse opioïden bij patiënten met kanker evalueren (Jongen, 2013).
Tenslotte werd de effectiviteit van opioïdrotatie gereviewed in Dale, 2010.

Hieronder worden de geïncludeerde reviews in wat meer detail beschreven.

In de systematische review van Koyyalagunta (2012) werd de effectiviteit van opioïden bestudeerd bij pijn bij patiënten met kanker. Alleen studies met een follow-up van vier weken of langer werden geïncludeerd. In deze review werden uiteindelijk negen RCTs (n=1051) opgenomen, waarvan vier studies sterk werkende opioïden met elkaar vergeleken.

In de systematische review van Mesgarpour (2014) werden de effectiviteit en veiligheid van langwerkende opioïden met vertraagde afgifte vergeleken. Deze studie includeerde vijf RCTs (om de effectiviteit te bestuderen) en vier observationele studies (om het bijwerkingprofiel te bestuderen).

In de systematische review van Wiffen (2013) werd de effectiviteit geëvalueerd van morfine bij pijn bij patiënten met kanker. In deze review werden 62 RCTs (n=4241) geïncludeerd. 21 van deze studies vergeleken immediate of slow release morfine met een ander sterk werkend opioïd. Door de heterogeniteit in de uitkomstmaten van de studies was het niet mogelijk om de resultaten te poolen.

In de systematische review van Caraceni (2011) werden de effectiviteit en bijwerkingen van morfine bij pijn bij patiënten met kanker geëvalueerd. In deze review werden 17 RCTs (n=2053) geïncludeerd die de effectiviteit en bijwerkingen van immediate of slow release morfine vergelijken met placebo of een ander sterk werkend opioïd. Door de heterogeniteit van de studies was het niet mogelijk om de resultaten te poolen.

In de systematische review van Hadley (2013) werden de effectiviteit en de bijwerkingen van transdermaal toegediend fentanyl onderzocht. Er werden negen studies (allen RCTs) bij 1244 patiënten (waarvan er bij 1197 de data geëvalueerd kon worden) geïdentificeerd. Zes van deze studies vergeleken fentanyl met een ander sterk werkend opioïd. Ook hier was een meta-analyse van de data niet mogelijk.

In de systematische review van Deandrea (2009) werden de effectiviteit en bijwerkingen van transdermaal toegediende buprenorfine geëvalueerd. Er werden 12 studies (zes RCTs en zes prospectieve observationele studies, n=4699) geïdentificeerd. Eén RCT vergeleek buprenorfine met morfine.

Tassinari (2011) besprak in een systematische review de effectiviteit en bijwerkingen van transdermaal toegediend fentanyl en buprenorfine. Er werden twee eerder verschenen meta-analyses en 11 gerandomiseerde studies geïncludeerd, waarbij in zeven studies fentanyl of buprenorfine werd vergeleken met een ander sterk werkend opioïd. Het aantal geïncludeerde patiënten werd niet vermeld.

In de systematische review en meta-analyse van Yang (2010) werden de effectiviteit van transdermaal toegediend fentanyl en morfine slow release met elkaar vergeleken bij Chinese patiënten. In deze meta-analyse werden 32 cohortstudies gepooled (n=2651) en werden de effectiviteit en de incidentie van bijwerkingen vergeleken.

In de systematische review van King (2011) werd het effect van oxycodon op pijn bij patiënten met kanker bestudeerd. In deze review werden 29 originele studies

geïncludeerd waarvan acht RCTs, die immediate en slow release oxycodon vergeleken met een ander opioïd. Door heterogeniteit van de studies was het niet mogelijk om de resultaten te poolen.

In de systematische review en meta-analyse van Wang (2012) werden de effectiviteit en bijwerkingen onderzocht van oxycodon versus andere opioïden in Chinese patiënten met pijn en kanker. Er werden zeven RCTs (n=613) geïncludeerd in deze review, waarvan vier studies oxycodon (in twee studies in combinatie met paracetamol) vergeleken met morfine. Deze systematische review is uitsluitend uitgevoerd bij Chinese patiënten en de resultaten van de RCTs zijn uitsluitend gepubliceerd in Chinese tijdschriften. De meta-analyse is verricht op basis van vier RCTs waarbij oxycodon (één keer combinatie met paracetamol) werd vergeleken met codeïne of morfine (drie keer).

Pigni (2011) beschrijft in een systematische review de effectiviteit van hydromorfon bij patiënten met pijn bij kanker. Er werden 13 RCTs (n=1208) geïncludeerd waarvan zeven studies immediate of slow release hydromorfon vergeleken met een sterk werkend opioïd. Door heterogeniteit van de studies was het niet mogelijk om de resultaten te poolen.

Om de effectiviteit van methadon te bestuderen wordt de Cochrane review van Nicholson (2007) als uitgangspunt genomen. Voor deze review werd van 1966 tot mei 2007 gezocht in de Cochrane Library, Medline en Embase. RCTs van volwassenen met kanker en pijn worden geïncludeerd. Studies waarbij patiënten al methadon gebruikten of hadden gebruikt worden geëxcludeerd. De recente systematische review van Good (2014) gaf een aanvulling op de bovengenoemde Cochrane review en bestudeerde de RCTs die vanaf januari 2007 tot december 2013 zijn gepubliceerd met dezelfde onderzoeksvraag. In totaal werden vier RCTs (n=272) geïncludeerd, waarbij methadon werd vergeleken met een ander sterk werkend opioïd.

In tabel 5.1 staat een overzicht van de in de systematische reviews aangehaalde literatuur. Wanneer de Chinese studies buiten beschouwing worden gelaten, gaat het om 29 vergelijkende studies. Morfine werd in 26 studies onderzocht, fentanyl in negen studies, buprenorfine in twee studies, oxycodon in 11 studies, hydromorfon in vier studies en methadon in vier studies.

Er werden geen systematische reviews gevonden die het effect van tapentadol op pijnintensiteit beschreven bij patiënten met pijn bij kanker. Wel werden er drie RCTs gevonden die deze vraag hebben beantwoord.

Imanaka (2013) beschrijft in een RCT het effect van tapentadol (n=168) versus oxycodon (n=172) op pijnintensiteit bij patiënten met pijn bij kanker. Het doel was om de non-inferioriteit van tapentadol aan te tonen. Patiënten hadden reeds een sterk opioïd gebruikt en waren niet tevreden met hun pijnmedicatie. Beide medicijnen werden oraal toegediend. De pijnintensiteit werd gemeten met een Numeric Rating Scale (0 tot 10). Daarnaast werd de incidentie van bijwerkingen geëvalueerd. Patiënten werden gedurende vier weken gevolgd.

Imanaka (2014) beschrijft een RCT die het effect van tapentadol (n=50) versus morfine met vertraagde afgifte (n=50) op pijnintensiteit bestudeert bij patiënten met pijn bij

kanker. De patiënten werden reeds met een sterk opioïd behandeld. De pijnintensiteit werd gemeten met een Numeric Rating Scale (0 tot 10). Daarnaast werd de incidentie van bijwerkingen geëvalueerd. Patiënten werden gedurende acht weken gevolgd.

Kress (2014) beschrijft in een RCT het effect van tapentadol (n=106) versus morfine (n=102) en versus placebo (n=112) op pijnintensiteit bij patiënten met pijn bij kanker. Het doel was om non-inferioriteit van tapentadol aan te tonen. De pijnintensiteit werd gemeten met een Numeric Rating Scale (0 tot 10). Daarnaast werd de incidentie van bijwerkingen geëvalueerd. Patiënten werden gedurende vier weken gevolgd.

In de Cochrane review van Wiffen (2014) werden de bijwerkingen van opioïden (morfine, fentanyl, oxycodon en codeïne) geëvalueerd in RCTs voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Sufheid, anorexie en dorst waren de primaire uitkomstmaten. In deze review werden 77 studies (n=5619) geselecteerd, waarvan 43 (n=2160) uitsluitend morfine bestudeerden, 18 (n=1382) morfine versus een ander opioïd, vier (n=801) uitsluitend fentanyl, zes (n=574) uitsluitend oxycodon, twee (n=371) oxycodon versus een ander opioïd (hydromorfon of tapentadol), twee (n=110) uitsluitend codeïne en twee (n=221) codeïne versus een ander opioïd (tramadol of hydrocodon). Het was niet mogelijk om de bijwerkingen te poolen, omdat de studies erg varieerden in de wijze en betrouwbaarheid waarmee bijwerkingen werden gerapporteerd.

McWilliams (2014) bestudeerde in een systematische review de relatie tussen opioïdgebruik en hypogonadisme in patiënten met kanker. Deze review identificeerde vier observationele studies (n=125). Door heterogeniteit van de studies was het niet mogelijk om de resultaten te poolen.

In de systematische review van Tassinari (2008) werden vier gerandomiseerde studies opgenomen, die de bijwerkingen van transdermaal toegediend fentanyl (drie studies) of buprenorfine (één studie) vergeleken met slow release morfine bij in totaal 425 patiënten.

Jongen (2013) bestudeerde in een systematische review het wetenschappelijk bewijs voor het effect en de bijwerkingen van medicamenteuze behandeling van neuropatische pijn bij kanker. Er werden in totaal 30 artikelen geïncludeerd, waarvan er vier (n=1081) de effecten van diverse opioïden beschreven. Eén studie (met tramadol) was gerandomiseerd.

In de systematische review van Dale (2011) werd het effect van opioïdrotatie bij patiënten met pijn bij kanker bestudeerd. In deze review waren 11 studies (n=280) opgenomen. Geen van de studies was gerandomiseerd.

Tabel 1 Vergelijkende studies van effectiviteit van sterk werkende opioïden.

Review Vergelijking		Caraceni 2011	Deandrea 2009	Good 2014	Hadley 2013	King 2011	Koyya-lagunta 2012	Mesgar-pour 2014	Nichol-son 2007	Pigni 2011	Tassin ari 2011	Wang 2012	Wiffen 2013	Yang 2010
Morfine	Fentanyl (Van Seventer, 2003)	+			+		+	+			+		+	
	Fentanyl (Ahmedzai, 1997)	+			+			+			+		+	
	Fentanyl (Wong, 1997)	+			+						+		+	
	Fentanyl (Ozrurk, 2008)				+								+	
	Fentanyl (Kress, 2008)				+									
	Fentanyl (Hunt, 1999)										+			
	Fentanyl (32 vergelijkende Chinese cohortstudies)													+
	Fentanyl en methadon (Mercadante, 2008)	+		+	+		+	+			+		+	
	Buprenorfine (Pace, 2007)	+	+								+			
	Oxycodon (Lauretti, 2003)	+				+							+	
	Oxycodon (Heiskanen, 1997/2000)	+				+							+	
	Oxycodon (MuciLoRosso, 1998)	+				+							+	
	Oxycodon (Kalso, 1990)	+				+							+	
	Oxycodon (Bruera, 1998)	+				+							+	
	Oxycodon (Ferrell, 1989)												+	
	Oxycodon (Mercadante, 2010)						+						+	
	Oxycodon (Beaver, 1978)					+								
	Oxycodon (3 RCTs bij Chinese patiënten)											+		

	Hydromorfon (Moriarty, 1999)	+								+			+	
	Hydromorfon (Hanna, 2008)	+						+		+			+	
	Hydromorfon (Napp laboratories, 2000)	+								+				
	Hydromorfon (Houde, 1986)									+				
	Hydromorfon (Wirz, 2008)									+				
	Methadon (Bruera, 2004)	+					+		+				+	
	Methadon (Ventafridda, 1998)	+							+				+	
	Methadon (Mercadante, 1998)								+					
	Bromptom Cocktail (Melzack, 1979)	+											+	
	Brompton Cocktail (Twycross, 1976)	+											+	
Oxycodon	Hydromorfon (Hagen, 1997)					+		+		+				
	Oxymorfon (Gabrail, 2004)					+								
Hydromorfon	Fentanyl en buprenorfine (Wirz, 2009)									+	+			

[1]De in de tabel genoemde literatuurreferenties staan vermeld in de literatuurlijst van de systematische reviews.

Resultaten

1 Is er verschil in effectiviteit tussen sterk werkende opioïden?

Alle systematische reviews laten zien dat er geen verschillen aantoonbaar zijn in effectiviteit tussen sterk werkende opioïden (morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon en methadon) bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker (Caraceni, 2011; Deandrea, 2009; Good, 2014; Hadley, 2013; King, 2011; Koyyalagunta, 2012; Mesgarpour, 2014; Nicholson, 2007; Pigni, 2011; Tassinari, 2011; Wiffen, 2013; Yang, 2010). Uit de reviews van Deandrea (2009) en Tassinari (2011) blijkt dat er voor buprenorfine slechts één vergelijkende studie (met morfine) beschikbaar is bij 52 patiënten met kanker, waarbij de mogelijkheid bestond om buprenorfine te combineren met tramadol bij onvoldoende effect (Pace, 2007). Op basis van deze studie kan niet worden geconcludeerd dat buprenorfine even effectief is als morfine voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

De bewijskracht van de meeste in de systematische reviews opgenomen studies is laag tot zeer laag, mede door de heterogeniteit in uitkomstmaten die in de studies wordt gebruikt. Een rechtstreekse VAS- of NRS-score wordt vaak niet genoemd. Veel genoemde uitkomstmaten zijn het percentage verbetering of het aantal responders met een bepaalde mate van pijnreductie of pijn na behandeling.

De enige beschikbare meta-analyse (Wang, 2012) laat een verschil zien ten voordele van oxycodon (vergeleken met codeïne en morfine). De kwaliteit van deze meta-analyse is zeer laag. Bovendien zijn alle studies verricht bij Chinese patiënten en uitsluitend gepubliceerd in Chinese tijdschriften.

Van het recenter op de markt gekomen tapentadol zijn er (nog) geen systematische reviews gepubliceerd. De RCTs die bij pijn bij patiënten met kanker zijn uitgevoerd (Imanaka, 2014; Imanaka, 2013; Kress, 2014) geven aan dat het effect van tapentadol op pijnintensiteit niet inferieur is aan dat van morfine of oxycodon.

Bewijskracht van de literatuur

Wat betreft de sterke opioïden is de bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit met 2 niveaus verlaagd, wegens beperkingen in studieopzet (deze varieerde per studie, maar de belangrijkste beperkingen waren onduidelijkheid over randomisatie, geen adequate vergelijking met controlegroep, geen duidelijke rapportage van verandering pijnintensiteit) en heterogeniteit (waardoor pooling niet mogelijk was)).

Wat betreft de tapentadol is de bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit met 1 niveau verlaagd wegens beperkingen in studieopzet (geen adequate blindering).

Wat betreft methadon is de bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit met 3 niveaus verlaagd wegens beperkingen in studieopzet (onduidelijkheid over randomisatieprocedure en blindering), imprecisie (onvoldoende gepowerde studies) en heterogeniteit van de geïncludeerde studies.

Conclusies

Laag GRADE	Er is bewijs van lage kwaliteit dat oraal toegediend morfine, oxycodon en hydromorfon en transdermaal toegediend fentanyl even effectief zijn bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. *Caraceni, 2011; Hadley, 2013; King, 2011; Koyyalagunta, 2012; Mesgarpour, 2014; Pigni, 2011; Tassinari, 2011; Wiffen, 2013; Yang, 2010*

Matig GRADE	Er is bewijs van matige kwaliteit dat oraal toegediend tapentadol even effectief is als morfine of oxycodon bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. *Imanaka, 2013; Imanaka, 2014; Kress, 2014*

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat methadon even effectief is als morfine bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. *Good, 2014; Nicholson, 2007*

Zeer laag GRADE	Er is onvoldoende bewijs over de effectiviteit van buprenorfine ten opzichte van de overige opioïden bij patiënten met kanker.

2 Zijn er verschillen in bijwerkingen tussen sterk werkende opioïden?

Met betrekking tot bijwerkingen wordt in vier systematische reviews aangegeven dat transdermaal toegediend fentanyl minder vaak aanleiding geeft tot obstipatie dan andere opioïden (Hadley, 2013; Koyyalagunta, 2012; Tassinari, 2008; Yang, 2010). Hadley (2013) laat zien dat bij de met transdermaal fentanyl behandelde patiënten de incidentie van obstipatie duidelijk minder was dan bij orale morfine (28% vs. 46%, odds ratio 0.61). In de systematische review van Tassinari (2008) wordt een odds ratio van 0.38 ($p<0.001$) genoemd, in de systematische review van Yang (2010) een odds ratio van 0,35. In de eerder genoemde studie van Pace (2007) werd minder vaak obstipatie gezien bij gebruik van transdermaal buprenorfine dan bij gebruik van morfine.

Alle systematische reviews geven aan dat er geen verschillen zijn in het optreden van andere bijwerkingen dan obstipatie tussen oraal toegediend morfine, oxycodon en hydromorfon en transdermaal toegediend fentanyl en buprenorfine (Caraceni, 2011; Deandrea, 2009; Good, 2014; Hadley, 2013; King, 2011; Koyyalagunta, 2012; Mesgarpour, 2014; Nicholson, 2007; Pigni, 2011; Tassinari, 2008; Tassinari, 2011; Wang, 2012; Wiffen, 2013; Wiffen, 2014; Yang, 2010). De bewijskracht van de opgenomen studies is (zeer) laag. Vaak wordt niet aangegeven hoe bijwerkingen zijn gedefinieerd en hoe de data over bijwerkingen zijn verzameld (Wiffen, 2014). De enige uitzondering met betrekking tot het optreden van bijwerkingen is de meta-analyse van Wang (2012), die aangeeft dat oxycodon minder vaak aanleiding geeft tot obstipatie en misselijkheid (OR respectievelijk 0,52 en 0,55). Deze meta-analyse omvat zeven RCTs en 613 patiënten en is verricht bij uitsluitend Chinese patiënten (Wang, 2012). Alle studies zijn verricht bij Chinese patiënten en uitsluitend gepubliceerd in Chinese tijdschriften.

Tabel 2, overgenomen uit Wiffen (2014), geeft een overzicht van de incidentie van bijwerkingen bij gebruik van opioïden.

Tabel 2 Bijwerkingen van morfine, oxycodon, fentanyl of codeïne.

	Morfine – oraal		**Fentanyl – Transdermaal**		**Oxycodon – oraal**		**Codeïne – oraal**		**Alle opioïden**	
Bijwerking	**Events / totaal**	**%**	**Events / totaal**	**%**	**Events / totaal**	**%**	**Events / totaal**	**%**	**Events / totaal**	**%**
Misselijkheid	267 / 1205	22	93 / 664	14	201 / 885	23	61 / 171	36	622 / 2925	21
Overgeven	115 / 869	13	43 / 587	7	119 / 866	14	40 / 171	23	317 / 2493	13
Obstipatie	355 / 1189	30	105 / 632	17	196 / 885	22	52 / 171	30	708 / 2877	25
Diarree	18 / 416	4	Geen data		29 / 383	8	0 / 99	0	47 / 898	5
Dyspepsie	Geen data		Geen data		Geen data		Geen data		Geen data	
Verminderde eetlust / anorexie	38 / 354	11	9 / 20	45	38 / 221	17	2 / 99	2	87 / 694	13
Droge mond	104/222	47	3 / 117	3	37 / 469	8	18 / 134	13	162 / 942	17
Dysphagie	Geen data		Geen data		Geen data		Geen data		Geen data	
Dehydratie	Geen data		2 / 117	2	Geen data		Geen data		2 / 117	2
Slaperigheid	290 / 1205	24	26 / 204	13	172 / 715	24	29 / 134	22	517 / 2258	23
Delier	1 / 54	2	Geen data		6 / 172	3	Geen data		7 / 226	3
Duizeligheid	89 / 592	15	4 / 117	3	61 / 488	13	21 / 134	16	175 / 1331	13
Insominia	1/20	5	5 / 137	4	21 / 435	5	0 / 99	0	27 / 691	4
Asthenie	Geen data		2 / 117	2	14 / 208	7	5 / 94	5	21 / 419	5
Hallucinaties	6 / 305	2	2 / 117	2	0 / 60	0	4 / 59	7	12 / 541	2
Stemmings-wisselingen	20 / 451	4	Geen data		Geen data		Geen data		20 / 451	4

Met betrekking tot methadon geven de systematische reviews van Nicholson (2007) en Good (2014) aan dat er geen verschillen waren in bijwerkingen tussen methadon en morfine. In een van de RCTs werd methadon vaker gestaakt dan morfine vanwege bijwerkingen, samenhangend met het risico op accumulatie.

Wat betreft tapentadol, geven de RCTs (Imanaka, 2014; Imanaka, 2013; Kress, 2014) aan dat er minder gastro-intestinale bijwerkingen gerapporteerd worden bij gebruik van tapentadol dan bij gebruik van morfine of oxycodon. In de studie van Kress (2014) trad misselijkheid op bij 12% van de patiënten die behandeld werd met tapentadol en bij 24% van de patiënten die behandeld werd met morfine; voor braken waren de percentages respectievelijk 5% en 16% en voor obstipatie respectievelijk 14% en 17%. In de studie van Imanaka (2014) trad braken op bij 6% van de patiënten die behandeld werd met tapentadol en bij 26% van de patiënten die behandeld werd met morfine; voor obstipatie waren de percentages respectievelijk 12% en 20%. In de studie van Imanaka (2013)

werden gastro-intestinale bijwerkingen gezien bij 55% van de patiënten die tapentadol gebruikten en bij 67% van de patiënten die morfine gebruikten.

In het artikel van McWilliams (2014) werd bij drie van de vier opgenomen studies een verband gevonden tussen gebruik van opioïden en symptomatisch hypogonadisme.

Bewijskracht van de literatuur
Wat betreft fentanyl is de bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen met twee niveaus verlaagd, wegens beperkingen in studieopzet (geen duidelijke rapportage over hoe bijwerkingen werden gedefinieerd en bijgehouden) en heterogeniteit van de geïncludeerde studies.

Wat betreft de sterke opioïden is de bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen met twee niveaus verlaagd, wegens beperkingen in studieopzet (deze varieerde per studie, maar belangrijkste waren onduidelijkheid over randomisatie, geen adequate vergelijking met controlegroep, geen duidelijke rapportage van hoe bijwerkingen werden gedefinieerd en bijgehouden) en heterogeniteit van de studies (verschil in duur follow-up en dosering opioïd).

Wat betreft de tapentadol is de bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen met 1 niveau verlaagd wegens beperkingen in studieopzet (geen adequate blindering).

Wat betreft methadon is de bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen met 3 niveaus verlaagd wegens beperkingen in studieopzet (onduidelijkheid over randomisatieprocedure en blindering), imprecisie (inadequaat gepowerde studies) en heterogeniteit van de geïncludeerde studies.

Wat betreft de bijwerking hypogonadisme bij opioïden, is de bewijskracht met 3 niveaus verlaagd, wegens beperkingen in studieopzet (inadequate blinering), imprecisie (inadequaat gepowerde studies) en heterogeniteit van de geïncludeerde studies.

Conclusies

Laag GRADE	Er is een bewijs van lage kwaliteit dat transdermaal toegediend fentanyl en buprenorfine minder vaak leiden tot obstipatie dan andere opioïden. *Hadley, 2013; Koyyalagunta, 2012; Tassinari, 2011; Yang, 2010*

Laag GRADE	Er is bewijs van lage kwaliteit dat er geen verschillen zijn in andere bijwerkingen tussen oraal toegediend morfine, oxycodon, hydromorfon en methadon en transdermaal toegediend fentanyl en buprenorfine. *Caraceni, 2011; Good, 2014; Hadley, 2013; King, 2011; Koyyalagunta, 2012; Mesgarpour, 2013; Nicholson, 2007; Pigni, 2011; Tassinari, 2008; Tassinari, 2011; Wiffen, 2013; Wiffen, 2014; Yang, 2010*

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat er een grotere kans is op het staken van methadon als gevolg van bijwerkingen in vergelijking met morfine. *Nicholson, 2007*

Matig GRADE	Er is bewijs van matige kwaliteit dat tapentadol een lager risico op gastro-intestinale bijwerkingen (vooral misselijkheid en braken) geeft dan morfine en oxycodon. *Imanaka, 2013; Imanaka, 2014; Kress, 2014*

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat gebruik van opioïden gepaard gaat met symptomatisch hypogonadisme. *McWilliams, 2014*

3 Wat is de effectiviteit van opioïden bij neuropatische pijn?

De systematische review van Jongen, 2013 beschrijft dat de gemiddelde Absolute Risk Benefit voor opioïden (geschat op basis van één van de vier studies) 0,95 was (95% BI:0,93 tot 0,96). Dit betreft een niet-gerandomiseerde studie (Mishra, 2009), waarbij patiënten behandeld werden volgens de WHO-ladder. Als opioïden werden codeïne, tramadol en morfine toegepast. Daarnaast werden gabapentine (bij 30%), amitriptyline (30%), dexamethason met of zonder gabapentine (40%) toegepast.

Slechts één van de andere drie studies had betrekking op het effect van een sterk werkend opioïd (oxycodon) op neuropatische pijn. De patiënten in deze studie werden naast de oxycodon echter ook behandeld met anti-epileptica.

Op basis van deze vier studies kan derhalve geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit van opioïden bij (zuiver) neuropatische pijn bij patiënten met kanker.

Conclusies

Geen beoordeling	Over de effectiviteit van sterk werkende opioïden bij patiënten met kanker en neuropatische pijn kan geen uitspraak worden gedaan.

4 Leidt opioïdrotatie tot betere pijnbehandeling en/of minder bijwerkingen?

De systematische review van Dale, 2011 laat zien dat er na rotatie een significante afname van pijnintensiteit optrad en afname van bijwerkingen. Omdat er geen gerandomiseerde studies zijn verricht kan een placebo-effect niet worden uitgesloten.

<u>Bewijskracht van de literatuur</u>

Wat betreft de uitkomstmaat pijnintensiteit bij opioïdrotatie is de bewijskracht met 3 niveaus verlaagd naar zeer laag, wegens beperkingen in studieopzet (onduidelijkheid over

of afwezigheid van randomisatieprocedure en blindering), imprecisie en heterogeniteit van de geïncludeerde studies.

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat opioïdrotatie leidt tot betere pijnstilling en/of minder bijwerkingen bij patiënten die sterk werkende opioïden innemen, bij wie de pijnstilling inadequaat is en/of waarbij de bijwerkingen ernstig en/of onbehandelbaar zijn. *Dale, 2011*

Overwegingen

Keuze voor een specifiek opioïd

Hoewel de waarde van sterk werkende opioïden nauwelijks is bewezen door placebo-gecontroleerd onderzoek kan er geen twijfel bestaan over de werking en de rol van sterk werkende opioïden bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

Op basis van effectiviteit en bijwerkingen kan geen keuze voor een specifiek sterk werkend opioïd worden gepropageerd, behalve in situaties waarin er een grote kans is op obstipatie. In dat geval kan gekozen worden voor transdermaal fentanyl.

Andere argumenten voor een keuze voor een specifiek opioïd kunnen zijn:

- toedieningsweg: indien er bezwaar bestaat voor de orale route, wordt gekozen voor transdermale toediening van fentanyl;
- voorkeur van de patiënt (op basis van eerdere ervaringen);
- ervaring van de arts met een specifiek opioïd; voor methadon geldt daarbij de overweging dat (gezien het risico op accumulatie) het alleen moet worden voorgeschreven door of in overleg met iemand die ervaring heeft met het middel;
- kosten;
- ernstige nierfunctiestoornissen (zie uitgangsvraag bijzondere patiëntgroepen).

<u>Opioïden en neuropatische pijn</u>

Er is weinig bewijs voor de effectiviteit van opioïden bij patiënten met kanker en neuropatische pijn**.**

In de gerandomiseerde studie van Arbaiza werd bij 36 patiënten met kanker en neuropatische pijn tramadol vergeleken met placebo (Arbaiza, 2007). In de groep die met tramadol werd behandeld trad een pijnvermindering van 57% ten opzichte van baseline op, die statistisch significant groter was dan de pijnvermindering in de placebogroep (39%).

Op grond van de gegevens over effecten bij niet kanker-gerelateerde neuropatische pijn (Finnerup, 2015) bedraagt de Number Needed to Treat (NNT) voor tramadol 4,7, voor sterk werkende opioïden 4,3 en voor tapentadol 10,2. De Numbers Needed to Harm (NNHs) zijn eveneens vergelijkbaar (12,6 en 11,7). De review geeft een aanbeveling voor tramadol in de tweede lijn en sterk werkende opioïden in de derde lijn; beide aanbevelingen worden als zwak gegradeerd. De voorkeur voor tramadol komt voort uit rapporten over misbruik van sterk werkende opioïden in de VS, Canada en het Verenigd Koninkrijk. Dit lijkt voor de Nederlandse situatie niet relevant. Op basis van casuïstiek en

ervaringen uit de praktijk lijken kwetsbare ouderen gevoeliger voor neuropsychiatrische verschijnselen, zoals hallucinaties en delier, ihb bij nierfunctiestoornissen of comedicatie (Kabel, 2006).

Op basis van bovenstaande gegevens lijkt er bij de behandeling van neuropatische pijn een plaats voor tramadol of sterk werkende opioïden in de tweede lijn, bij onvoldoende effect van antidepressiva of anti-epileptica.

Opioïdrotatie

Hoewel er geen gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van opioïdrotatie verricht is, suggereren diverse prospectieve studies een gunstig effect op de pijn en de bijwerkingen. Niet uitgesloten kan worden dat dit berust op het placebo-effect. Onduidelijk is bovendien of hetzelfde effect niet bereikt had kunnen worden met verdere verhoging van het bestaande analgeticum.

Gezien het mogelijk gunstige effect en de geringe negatieve effecten kan een opioïdrotatie overwogen worden bij onvoldoende effectiviteit en/of onacceptabele bijwerkingen van de actuele therapie.

Daarbij kunnen bij orale en transdermale toediening de volgende conversiefactoren gehanteerd worden (Mercadante, 2011):

- oraal morfine: oraal oxycodon=1,5:1;
- oraal morfine: oraal hydromorfon=5:1;
- oraal morfine: transdermaal fentanyl=100:1;
- oraal morfine: transdermaal buprenorfine=100:1;
- oraal morfine: oraal methadon = variabel tussen 5:1 en 10:1;
- oraal oxycodon: oraal hydromorfon=4:1;
- oraal morfine: oraal tapentadol=1:2,5 (gegevens fabrikant).

Hoewel de conversiefactor van morfine naar buprenorphine door Mercadante als 75:1 wordt gesteld, acht de commissie het bewijs hiervoor van dermate lage kwaliteit dat de door de fabrikant gehanteerde conversiefactor van 100:1 wordt gehandhaafd.

Tabel 3 Omrekentabel opioïden[I]

MORFINE		FENTANYL	OXYCODON		HYDROMORFON		TRAMADOL	BUPRENORFINE	TAPENTADOL
oraal	s.c./i.v.	pleister	oraal	s.c./i.v.	oraal	s.c./i.v.	oraal	pleister	oraal
mg per 24 uur	mg per 24 uur	µg per uur	mg per 24 uur	mg per 24 uur	mg per 24 uur	mg per 24 uur	mg per 24 uur	µg per uur	mg per 24 uur
30	10	12	20	10	6[II]	2	150		
60	20	25	40	20	12	4	300		150
120	40	50	80	40	24	8	- [III]	52,5	300
180	60	75	120	60	36	12	-		[V]
240	80	100	160	80	48	16	-	105	
360	120	150	240	120	72	24	-	- [IV]	
480	160	200	320	160	96	32	-	-	

[I] Bij het overgaan van het ene opioïd naar het andere (opioïdrotatie) vanwege bijwerkingen wordt geadviseerd om 75% van de equi-analgetische dosis te geven

[II] Deze dosering kan in de praktijk niet gegeven worden omdat de laagste dagdosering van het slow releasepreparaat 4 mg is en het middel 2x per dag moet worden gegeven

[III] De maximale dagdosering van tramadol is 400 mg/24 uur

[IV] Hogere doseringen buprenorfine dan 140 µg per uur worden niet geadviseerd

[V] De maximaal onderzochte dosis is 500 mg/dag. Over hogere doses kunnen geen uitspaken worden gedaan.

Aanbevelingen

Op basis van effectiviteit en bijwerkingen (anders dan obstipatie) kan geen keuze voor een specifiek sterk werkend opioïd (morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, methadon of tapentadol) worden gemaakt. Maak een keuze mede op basis van eigen ervaring en/of een eventuele voorkeur van de patiënt voor een specifiek middel of een specifieke toedieningsvorm.	1B

Kies voor transdermale toediening van fentanyl, indien de kans op obstipatie groot is.	1B

Kies voor transdermale toediening van fentanyl indien orale toediening niet mogelijk of gewenst is.	1C

Kies alleen voor methadon als u ervaring heeft met het middel of in overleg met iemand met ervaring.	1C

Overweeg bij gecombineerde nociceptieve en neuropatische pijn een sterk werkend opioïd als eerste behandeling.	1C

Overweeg bij zuiver neuropatische pijn toevoeging van tramadol of een sterk werkend opioïd als een antidepressivum en/of een anti-epilepticum onvoldoende effect sorteren.	1C

Pas opioïdrotatie toe als er sprake is van onvoldoende effect en/of onacceptabele bijwerkingen van een opioïd.	2C

Maak bij opioïdrotatie gebruik van de onderstaande conversiefactoren: oraal morfine: oraal oxycodon=1,5: 1 oraal morfine: oraal hydromorfon=5: 1 oraal morfine: transdermaal fentanyl=100: 1 oraal morfine: transdermaal buprenorfine=100: 1 oraal morfine: oraal methadon = variabel tussen 5:1 en 10:1 oraal oxycodon: oraal hydromorfon=4: 1	1C

Literatuur

Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. Journal of Pain and Symptom Management 1997;13(5):254–61. [DOI: 10.1016/S0885-3924 (97)00082-1]

Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a randomized trial. Clin Drug Invest 2007;27:75-83.

Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, et al. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. II. Comparisons of intramuscular oxycodone with intra- muscular morphine and codeine. J Pharmacol Exp Therapeut 1978;207:101–108.

Bruera E, Belzile M, Pituskin E, et al.Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patientswith cancer pain. Journal of Clinical Oncology 1998;16(10): 3222–9.

Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. Journal of Clinical Oncology 2004;22(1):185–92.

Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. [Review]. Lancet Oncology 2012;13(2):e58-e68.

Dale O, Moksnes K, Kaasa S, et al. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. Palliat Med 2011;25(5):494-503.

Deandrea S, Corli O, Moschetti I, et al. Managing severe cancer pain: the role of transdermal buprenorphine: a systematic review. Therapeutics & Clinical Risk Management 2009;5(5):707-18.

Ferrell B, Wisdom C, Wenzl C, et al. Effects of controlled released morphine on quality of life for cancer pain. Oncology Nursing Forum 1989;16(4):521–6.

Finnerup NB, Haroutounian S, McNil E, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adulst: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2015;Jan 6 [epub ahead of print].

Gabrail NY, Dvergsten C, Ahdieh H. Establishing the dosage equivalency of oxymorphone extended release and oxycodone controlled release in patients with cancer pain: a randomized controlled study. Curr Med Res Opin 2004;20: 911–918.

Good P, Afsharimani B, Movva R, et al. Therapeutic challenges in cancer pain management: a systematic review of methadone. J Pain Palliat Care Pharmacother 2014;28(3):197-205.

Hadley G, Derry S, Moore RA, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. [Review]. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD010270.

Hagen NA, Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. Cancer 1997;79:1428–1437.

Hanna M, Thipphawong J, the 118 study group. A randomized, double-blind comparison of OROS(R) hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. BMC Palliat Care 2008;7:17.

Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. Pain 1997;73:37–45.

Heiskanen TE, Ruismaki PM, Seppala TA, et al. Morphine or oxycodone in cancer pain?. Acta Oncologica 2000;39(8):941–7.

Houde RW. Clinical analgesic studies of hydromorphone. In: Foley KM and Inturrisi CE (eds) Advances in pain research and therapy. Vol. 8, New York: Raven Press 1986;pp.129–135.

Hunt R, Fazekas B, Thorne D, et al. A comparison of subcutaneous morphine and fentanyl in hospice cancer patients. J Pain Symptom Manage 1999;18:111–119.

Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, et al. Efficacy and safety of oral tapentadol extended release in Japanese and Korean patients with moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. Current Medical Research & Opinion 2013;29(10):1399-409.

Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, et al. Ready conversion of patients with well-controlled, moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain on other opioids to tapentadol extended release. Clin Drug Invest 2014;34(7):501-11.
Jongen JL, Huijsman ML, Jessurun J, et al. The evidence for pharmacologic treatment of neuropathic cancer pain: beneficial and adverse effects. [Review]. Journal of Pain & Symptom Management 2013;46(4):581-90.
Kabel JS. Neuropsychiatrische bijwerkingen door tramadol. Pharm Weekblad 2006; 18: 611-613.
Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1990;47(5):639–46.
King SJ, Reid C, Forbes K, et al. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. [Review]. Palliative Med 2011;25(5):454-70.
Koyyalagunta D, Bruera E, Solanki DR, et al. A systematic review of randomized trials on the effectiveness of opioids for cancer pain. [Review]. Pain Phys 2012;15(3:Suppl):Suppl-58.
Kress HG, Koch ED, Kosturski H, et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. Pain Phys 2014;17(4):329-43.
Kress HG, Von der Laage D, Hoerauf KH, et al. A randomized, open, parallel group, multicenter trial to investigate analgesic efficacy and safety of a new transdermal fentanyl patch compared to standard opioid treatment in cancer pain. Journal of Pain and Symptom Management 2008;36(3):268–79. [DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2007.10.023]
Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. British Journal of Cancer 2003;89(11):2027–30.
McWilliams K, Simmons C, Laird BJ, et al. A systematic review of opioid effects on the hypogonadal axis of cancer patients. Supportive Care Cancer 2014;22(6):1699-704.
Melzack R, Mount BM, Gordon JM. The Brompton mixture versus morphine solution given orally: effects on pain. Canadian Medical Association Journal 1979;120(4): 435–8.
Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. Palliat Med 2011;25:504-515.
Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, Barresi L.Methadone response in advanced cncer patients with pain followed at home. Journal of Pain and Symptom Management 1999;18(3):188–92.
Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Sustainedrelease oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. Eur J Pain 2008;12:1040–1046.
Mercadante S, Tirelli W, David F, et al.Morphine versus oxycodone in pancreatic cancer pain: a randomized controlled study. Clinical Journal of Pain 2010;26(9):294–7.
Mesgarpour B, Griebler U, Glechner A, et al. Extended-release opioids in the management of cancer pain: a systematic review of efficacy and safety. European Journal of Pain 2014;18(5):605-16
Mishra S, Bhatnagar S, Gupta S, et al. Managment of neuropathic cancer pain following WHO analgesic ladder: a prospective study. Am J Hosp Palliat Care 2009;25:447-451.
Moriarty M, McDonald CJ, Miller AJ. A randomised crossover comparison of controlled release hydromorphone tablets with controlled release morphine tablets in patients with cancer pain. J Clin Res 1999;2:1–8.
Mucci LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: A randomized, doubleblind, parallel-group study. European Journal of Pain 1998;2:239–49.
Napp Laboratories. A comparative efficacy and tolerability study of palladone capsules and MST continus tablets in patients with cancer pain. Data on file 2000.
Nicholson AB. Methadone for cancer pain. [Review] [62 refs][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003971; PMID: 15106230]. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD003971.
Oztürk T, Karadibak K, Catal D, et al. Comparison of TD-fentanyl with sustained-release morphine in the pain treatment. of patients with lung cancer. Agri 2008;20(3):20–5.
Pace MC, Passavanti MB, Grella E, et al. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. Front Biosci 2007;12:1291-1299.
Pigni A, Caraceni AT, Brunelli C. Systematic review on the role of hydromorphone for moderate to severe cancer pain: An EPCRC opioid guidelines project. Palliative Med 2010;24(4):S118.
Tassinari D, Drudi F, Rosati M, et al. Transdermal opioids as front line treatment of moderate to severe cancer pain: a systemic review. [Review]. Palliative Med 2011;25(5):478-87.
Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. [Review] [34 refs]. J Palliative Med 2008;11(3):492-501.
Twycross R. The measurement of pain in terminal carcinoma. Journal of International Medical Research 1976;4(Suppl 2):58–67.
Twycross RG. Choice of strong analgesic in terminal cancer: diamorphine or morphine?. Pain 1977;3:93–104.
Van Seventer R, Smit JM, Schipper RM, et al. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. Current Medical Research and Opinion 2003;19(6):457–69. [DOI: 10.1185/030079903125002045]

Wang Y-M, Liu Z-W, Liu J-L, et al. Efficacy and tolerability of oxycodone in moderate-severe cancer-related pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. Exp Ther Med 2012;4(2):249-54.

Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2014;5:CD011056.

Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. [Review][Update of Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD003868;PMID:17943804]. Cochrane Database Syst Rev 2013;7:CD003868.

Wirz S, Wartenberg HC, Nadstawek J. Less nausea, emesis, and constipation comparing hydromorphone and morphine? A prospective open-labeled investigation on cancer pain. Support Care Cancer 2008;16:999–1009.

Wirz S, Wittmann M, Schenk M, et al. Gastrointestinal symptoms under opioid therapy: A prospective comparison of oral sustained-release hydromorphone, transdermal fentanyl, and transdermal buprenorphine. Eur J Pain 2009;13:737–743.

Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, et al. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. Acta Anaesthesiologica Sinica 1997;35(3):25–32.

Yang Q, Xie DR, Jiang ZM, et al. Efficacy and adverse effects of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in treating moderate-severe cancer pain in Chinese population: a systematic review and meta-analysis. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2010;29:67.

Submodule: Toediening, dosering en dosistitratie
Deze submodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Uitgangsvraag
Op welke wijze dient dient te worden omgegaan met de toedieningsweg, de dosis en het doseerinterval bij de keuze van het analgeticum?

Inleiding
Voor het behandelingsplan zijn keuze van het analgeticum, de toedieningsweg, de dosis en het doseerinterval van belang (Enting, 2001; De Graeff, 2006; Hanks, 2001; Levy, 2005; Quigley, 2006).

Morfine, oxycodon en hydromorfon zijn beschikbaar als orale 4 uur werkende preparaten en als 12 uur werkende preparaten met gereguleerde afgifte. Fentanyl is beschikbaar voor transdermale toediening (fentanylpleister). Bij de parenterale (subcutane of intraveneuze) toediening bestaat de meeste ervaring met morfine. De parenterale toedieningsvorm daarvan wordt veel gebruikt: het middel is goedkoop en is geregistreerd voor deze indicatie. Fentanyl, oxycodon, hydromorfon en methadon worden wel subcutaan of intraveneus toegediend, maar de ervaring hiermee is beperkt. Voor methadon geldt bovendien dat de parenterale toedieningsvorm moeilijk verkrijgbaar is en subcutane infusie nogal eens lokale irritatie geeft.

Voor de belangrijkste opioïden, morfine, hydromorfon, oxycodon en fentanyl, kan geen optimale en ook geen maximale dosis (ontbreken van plafondeffect) worden aangegeven. De vereiste dagdosering voor een voldoende analgesie kan tussen patiënten significant verschillen. Hoewel voor de meeste patiënten minder dan 240 mg oraal toegediende morfine per dag volstaat voor adequate pijncontrole, kunnen patiënten met kanker en ernstige pijn soms duizenden milligrammen morfine per dag nodig hebben.

Een adequate doortastende doseerstrategie is belangrijk om snelle analgesie te bereiken bij patiënten met pijn bij kanker (Davis, 2004; Enting, 2001; Levy, 2005). Titratie vindt in eerste instantie plaats door geplande dosisescalatie in vaste of variabele doseerintervallen, al dan niet voorafgegaan door een oplaaddosis van oraal of parenteraal toegediende opioïden. De dosis wordt opwaarts getitreerd totdat een voldoende analgetisch effect is bereikt of onacceptabele bijwerkingen optreden. Vanwege dit laatste kan soms in tweede instantie een dosisvermindering noodzakelijk zijn.

Bij het vaststellen van de doseerstrategie moet rekening worden gehouden met de halfwaardetijd (t1/2) van het opioïd (Enting, 2001; Levy, 2004). Het effect van een verandering van de dosering zal na vier- tot vijfmaal de t1/2 in de nieuwe evenwichtssituatie (‘steady state’) worden bereikt. Voor bijvoorbeeld morfine met t1/2 = 4 uur van de actieve metaboliet, zal dit na 16-20 uur optreden, maar voor methadon met t1/2 = 25 uur gemiddeld pas na vier tot vijf dagen.

Het analgetische effect van orale kortwerkende opioïden start binnen 30 minuten en houdt 4 uur aan. Wanneer bij gebruik hiervan de pijn binnen 4 uur terugkeert, gaat de

voorkeur uit naar dosisverhoging. Verlaging van het doseerinterval tot 3 of 2 uur is onpraktisch en belastend.

Ook voor 12 uur werkende orale opioïden met gereguleerde afgifte wordt om deze reden dosisverhoging geprefereerd boven verlaging van het doseerinterval. Voor toepassing van 24 uur werkende preparaten met gereguleerde afgifte kan een analoge werkwijze worden gevolgd, dat wil zeggen dosisverhoging en niet verlagen van doseerinterval. Ook voor transdermaal fentanyl geldt dat bij onvoldoende analgesie gedurende 72 uur de dosis moet worden verhoogd.

Voor de intermitterende parenterale toediening van morfine en oxycodon geldt een doseerinterval van 3 tot 4 uur voor subcutane toediening en 2 tot 3 uur voor intraveneuze toediening.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematisch onderzoek verricht naar de voor- en nadelen van de verschillende toedieningswegen (oraal, rectaal, transdermaal, subcutaan, intramusculair, intraveneus, epiduraal of intrathecaal). Alle bestaande richtlijnen geven op basis van het gebruiksgemak in zijn algemeenheid de voorkeur aan de orale of transdermale toedieningsweg (Enting, 2001; De Graeff, 2006; Hanks, 2001; Levy, 2005; Quigley, 2006).

Samenvatting literatuur

In twee onderzoeken (bij 10 respectievelijk 27 patiënten) werd orale toediening van slow release morfine vergeleken met rectale toediening van slow release morfine (Babul, 1998; Wilkinson, 1992). Bij geen van beide onderzoeken werd een verschil in pijnscores of gebruik van rescuemedicatie gevonden. Om praktische redenen heeft de rectale toedieningsweg niet de voorkeur bij chronisch gebruik.

Evenmin zijn er ’evidence-based’ richtlijnen voorhanden voor dosering en dosistitratie met optimaal klinisch effect en minimaal risico op bijwerkingen. In een systematische review over dosistitratie van oraal en parenteraal toegediende opioïden bij patiënten met kanker en pijn (Davis, 2004) zijn acht prospectieve onderzoeken geïncludeerd (waarvan twee gerandomiseerd (Harris, 2003; Klepstad, 2003)) en één retrospectief onderzoek.

De belangrijkste conclusie van deze review is dat de doseerfrequentie bepalend is voor de snelheid waarmee het analgetisch effect optreedt, onafhankelijk van de startdosis van het opioïd. In geen van de onderzoeken werd respiratoire depressie door opioïdgebruik gerapporteerd. De kwaliteit van de geïncludeerde onderzoeken liet echter te wensen over. Bij de meerderheid van de patiënten in de onderzoeken trad binnen 24 uur verbetering van de pijnklachten op. Verlichting van pijn werd het snelst bereikt met parenterale (subcutane of intraveneuze) doseerschema’s (Harris, 2003). Er werd geen verschil gevonden in tijd tot adequate verlichting van pijn bij titratie met kortwerkende morfine versus titratie met morfine met gereguleerde afgifte (Klepstad, 2003).

Het enige recente onderzoek (niet opgenomen in de genoemde review) naar dosistitratie van opioïden bij kankerpijn biedt door methodologische beperkingen evenmin voldoende basis om een concreet protocol aan te bevelen (Wells, 2004).

Ondanks het ontbreken van eenduidige literatuurgegevens over dosistitratie geven diverse richtlijnen enkele vuistregels (Enting, 2001; De Graeff, 2006; Hanks, 2001; Levy, 2005; Quigley, 2006). Daarin wordt aanbevolen om bij drie of meer keer per dag gebruik van doorbraakmedicatie de onderhoudsdosering per dag te verhogen met ten minste de gebruikte dosering van de doorbraakmedicatie per dag. Verder wordt bij toepassing van oraal toegediende morfine voor ernstige pijn een dosisverhoging van 50-100% per dag en voor matige pijn een dosisverhoging van 25-50% per dag geadviseerd. Bij het optreden van bijwerkingen van een opioïd wordt gesuggereerd om een of twee doseringen van de onderhoudsbehandeling over te slaan, gevolgd door een 25-50% dosisreductie per dag. Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van opioïden bij patiënten met kanker en pijn geen risico op verslaving met zich meebrengt, mits er geen sprake is van andere risico- factoren voor verslaving (Aronoff, 2000). Twee prospectieve onderzoeken bij 11.882 en 550 patiënten met kanker die werden behandeld met opioïden, lieten slechts vier respectievelijk één geval van verslaving zien (Porter, 1980; Schug, 1992).

Het ontbreken van een risico op verslaving impliceert echter niet dat er geen sprake is van lichamelijke afhankelijkheid bij langer gebruik van opioïden. Dit betekent dat het plotseling staken van opioïden gepaard kan gaan met onthoudingsverschijnselen. Om die reden geven enkele richtlijnen aan dat bij het effectief wegnemen van de oorzaak van de pijn of succesvolle blokkade van de pijntransmissie de dagdosering met 25-50% moet worden verlaagd op geleide van pijn, toepassing van doorbraakmedicatie en bijwerkingen van het opioïd om een onthoudingssyndroom te vermijden.

Conclusies

Niveau 4	Deskundigen zijn van mening dat bij de medicamenteuze behandeling van pijn bij patiënten met kanker de orale of transdermale toedieningsweg voordelen heeft boven andere toedieningswegen. *D: Enting, 2001; De Graeff, 2006; Hanks, 2001; Levy, 2005; Quigley, 2006*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de rectale toediening van slow release morfine even effectief is als orale toediening bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. *B: Babul, 1998; Wilkinson, 1992*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij optimale dosistitratie van opioïden verbetering van de pijnklachten bij patiënten met kanker meestal binnen 24 uur wordt bereikt. *C: Davis, 2004*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat parenterale toediening van opioïden sneller tot adequate pijnstilling leidt dan orale toediening. *A2: Harris, 2003*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat dosistitratie met immediate release morfine niet tot snellere pijn stilling leidt bij patiënten met kanker dan dosistitratie met morfine^{SR} *A2: Klepstad, 2003*

Niveau 4	Deskundigen zijn van mening dat het effect van opioïden op de pijn, het optreden van bijwerkingen en de hoeveelheid benodigde doorbraakmedicatie bepalend zijn voor optimale dosistitratie en snelheid ervan. *D: Enting, 2001; De Graeff, 2006; Hanks, 2001; Levy, 2005; Quigley, 2006*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van opioïden bij patiënten met kanker en pijn niet leidt tot verslaving. *C: Aronoff, 2000; Porter, 1980; Schlug, 1992*

Overwegingen

Bij het maken van een keuze voor middelen, doseringen, doseringsinterval en toedieningsweg spelen de volgende factoren mede een rol:

- gebruiksgemak en praktische toepasbaarheid;
- ervaring met het middel en met de toedieningsweg ervan;
- farmacokinetische overwegingen;
- beschikbaarheid;
- kosten en vergoeding door de ziektekostenverzekering.

Aanbeveling

Bij toepassing van opioïden bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker moet worden gestart met een oraal of transdermaal toegediend opioïd. Indien een snel effect gewenst is, wordt gestart met subcutane of intraveneuze toediening van morfine.

Indien wordt gekozen voor de orale toedieningsweg, wordt gestart met morfine, oxycodon of hydromorfon met vertraagde afgifte, aangevuld met een kortwerkend opioïd voor doorbraakpijn. Gebruikelijke startdoses bij opioïdnaïeve patiënten zijn: 2 dd 20 mg (2 dd 10 mg bij patiënten > 70 jaar) slow release morfine of 2 dd 10 mg slow release oxycodon (2 dd 5 mg bij patiënten > 70 jaar). Voor slow release hydromorfon is de laagst mogelijke startdosis 2 dd 4 mg, overeenkomend met 2 dd 30 mg slow release morfine.

Indien wordt gekozen voor de transdermale toedieningsweg, wordt gestart met fentanyl, aangevuld met een kortwerkend opioïd voor doorbraakpijn. De gebruikelijke startdosis bij opioïdnaïeve patiënten is één pleister van 12 µg/ uur om de drie dagen.

Rectale toediening van slow release morfine wordt niet aangeraden als onderhoudsbehandeling. In voorkomende gevallen kan slow release morfine tijdelijk rectaal worden toegediend indien de tabletten niet oraal kunnen worden ingenomen en de fentanylpleister niet kan worden toegepast.

Het effect van de behandeling met opioïden kan worden beoordeeld bij het bereiken van de evenwichtssituatie na vier- tot vijfmaal de halfwaardetijd van het opioïd of de actieve metaboliet(en) daarvan. Voor de praktijk betekent dit dat het effect van oraal toegediend morfine, oxycodon en hydromorfon na 24 uur kan worden beoordeeld en het effect van transdermaal fentanyl na 48 uur.

Literatuur

Schug SA, Zech D, Grond S, et al. A long-term survey of morphine in cancer pain patients. J Pain Symptom Manage 1992;7:259-66.

Wells N, Murphy B, Douglas S, et al. Establishing the safety and efficacy of an opioid titration protocol. Am J Hosp Palliat Care 2004;21:373-80.

Wilkinson TJ, Robinson BA, Begg EJ, et al. Pharmocokinetics and efficacy of rectal versus oral sustained-release morphine in cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 1992;31:251-4.

Submodule: Bijwerkingen
Deze submodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Uitgangsvraag
Op welke wijze dient rekening te worden gehouden met bijwerkingen bij de behandeling van chronische pijn met opioïden bij patiënten met kanker?

Inleiding
Bijwerkingen van opioïden komen veelvuldig voor en worden uitgebreid besproken in overzichten van behandelingen van pijn bij patiënten met kanker (Harris, 2006). Veelvoorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid en braken, obstipatie, sedatie, jeuk, hallucinaties en delier, ademhalingsdepressie, xerostomie, urineretentie en myoklonieën.

Zoeken en selecteren
Er zijn twee goede systematische reviews over de prevalentie van bijwerkingen van opioïden bij de behandeling van niet-oncologische pijn (Kalso, 2004; Moore, 2005).

Samenvatting literatuur
In de systematische review van Kalso et al. werden alleen de sterk werkende opioïden beoordeeld (Kalso, 2004). Moore en McQuay hebben zowel de zwak als de sterk werkende opioïden bekeken (Moore, 2005). De prevalentie van de meest voorkomende bijwerkingen staat in tabel 1. Het literatuuronderzoek leverde twee onderzoeken op (Marinangeli, 2004; Maltoni 2005).

Tabel 1. Bijwerkingen van opioïden

	Moore 2004		Kalso 2005	
	Prevalentie (%)	95%-betrouwbaar-heidsinterval	Prevalentie (%)	Relatief risico ten opzichte van placebo
Misselijkheid	21	21-29	32	2,7
Braken	10	9-11	15	6,1
Obstipatie	15	14-16	41	3,6
Sedatie	14	13-15	29	3,3
Jeuk	13	11-16	15	2,2
Droge mond	25	21-29	13	1,5

Voordat de symptomatische behandeling van deze bijwerkingen wordt ingezet, is het van belang eerst andere oorzaken uit te sluiten. Stoornissen zoals hypercalciëmie, dehydratie, infectie, hersenmetastasen en bijwerkingen van overige medicamenten, zoals tricyclische antidepressiva, corticosteroïden en benzodiazepinen, kunnen leiden tot symptomen die sterk lijken op bijwerkingen van opioïden.

Strategie en aanpak
In een systematische review naar de behandeling van bijwerkingen van opioïden werden 67 onderzoeken geïncludeerd, waarvan 28 RCT's. In totaal werden 3.991 patiënten beschreven (McNicol, 2003). Patiënten met chronische benigne pijn werden ook geïncludeerd om relevante informatie niet te missen. In een overzicht naar de beste manier van aanpak van bijwerkingen van morfine werd onderscheid gemaakt naar de

symptomatische aanpak, opioïdrotatie en verandering van toedieningsweg (Cherney, 2001).

Er worden in de literatuur verschillende methoden van aanpak beschreven (Mercadante, 2001). Voordat de symptomatische behandeling wordt gestart, valt eerst vermindering van de opioïddosis te overwegen door middel van toevoeging van paracetamol en/of een NSAID. Daarnaast worden adjuvante analgetica, radiotherapie, chemotherapie, chirurgie en regionale anesthetica geadviseerd (Cherney, 2001). Ook opioïdrotatie en de verandering van de toedieningsroute (bijvoorbeeld subcutaan of epiduraal/spinaal) worden genoemd.
Van praktisch belang voor de aanpak is de vraag of de pijn wel of niet goed onder controle is. Als de pijn onder controle is, valt verlaging van de dosis van het opioïd te adviseren. Bij ernstige bijwerkingen is opioïdrotatie te overwegen. Als de pijn niet onder controle is, is symptomatische aanpak van de bijwerkingen en/of opioïdrotatie te overwegen.
De aanpak van de meest voorkomende bijwerkingen wordt besproken op de drie genoemde manieren: symptomatische behandeling, opioïdrotatie en verandering van toedieningsweg-.

Misselijkheid en braken
Misselijkheid en braken als bijwerking van opioïden komen voor bij respectievelijk 21-32% en 10-15% (Kalso, 2004; Moore, 2005). Andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Misselijkheid wordt beschouwd als een van de vervelendste symptomen voor de patiënt. Misselijkheid en braken door opioïden kunnen ontstaan door een vertraagde maagontlediging en/of een prikkeling van de chemoreceptortriggerzone in de hersenstam (De Graeff, 2006a).

Voor de symptomatische behandeling kan gebruik worden gemaakt van dopamineantagonisten (metoclopramide, haloperdol, droperidol, prochlorperazine), anticholinergica (butylscopolamine), antihistaminica (diphenhdramine, cyclizine), benzodiazepinen (lorazepam), serotonineantagonisten (ondansetron, granisetron), corticosteroïden (prednison, dexamethason) en cannabinoïden (dronabinol). Er zijn twee gerandomi-seerde onderzoeken die ondansetron hebben vergeleken met placebo. Sussman et. al vonden dat intraveneus ondansetron effectiever was dan placebo bij misselijkheid door opioïden (Sussman, 1999). Hardy et al. vergeleken ondansetron, metoclopramide (in een relatieve lage dosering van 3 dd 10 mg) en placebo bij misselijkheid door opioïden bij patiënten met kanker. Er was geen significant verschil tussen de verschillende groepen ten aanzien van misselijkheid of braken (Hardy, 2002). De overige genoemde medicamenten zijn gerandomiseerd bestudeerd voor misselijkheid en braken in de

Misselijkheid en braken als bijwerking van opioïden komen voor bij respectievelijk 21-32% en 10-15% (Kalso, 2004; Moore, 2005). Andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Misselijkheid wordt beschouwd als een van de vervelendste symptomen voor de patiënt. Misselijkheid en braken door opioïden kunnen ontstaan door een vertraagde maagontlediging en/of een prikkeling van de chemoreceptortriggerzone in de hersen-stam (De Graeff, 2006a).

Voor de symptomatische behandeling kan gebruik worden gemaakt van dopamineantagonisten (metoclopramide, haloperdol, droperidol, prochlorperazine),

anticholinergica (butylscopolamine), antihistaminica (diphenhdramine, cyclizine), benzodiazepinen (lorazepam), serotonineantagonisten (ondansetron, granisetron), corticosteroïden (prednison, dexamethason) en cannabinoïden (dronabinol). Er zijn twee gerandomiseerde onderzoeken die ondansetron hebben vergeleken met placebo. Sussman et. al vonden dat intraveneus ondansetron effectiever was dan placebo bij misselijkheid door opioïden (Sussman, 1999). Hardy et al. vergeleken ondansetron, metoclopramide (in een relatieve lage dosering van 3 dd 10 mg) en placebo bij misselijkheid door opioïden bij patiënten met kanker. Er was geen significant verschil tussen de verschillende groepen ten aanzien van misselijkheid of braken (Hardy, 2002). De overige genoemde medicamenten zijn gerandomiseerd bestudeerd voor misselijkheid en braken in de

Obstipatie

De prevalentie van obstipatie bij opioïdgebruik ligt tussen 15 en 41% (Kalso, 2004; Moore, 2005). Ook bij obstipatie geldt dat comorbiditeit van de patiënt en het gebruik van andere medicatie kunnen leiden tot obstipatie. Verminderde voedselinname, dehydratie en inactiviteit dragen vaak mede bij aan de obstipatie.

In een meta-analyse konden 17 onderzoeken worden beoordeeld (McNicol, 2003). De volgende medicatie werd beoordeeld: polyethyleenglycol, lactulose, senna, methylnaltrexon en naloxon. Alle medicijnen waren effectief. Polyethyleenglycol en senna lijken even effectief te zijn als lactulose, maar zijn meer kosteneffectief. Magnesium(hydr)oxide, in de praktijk een veel gebruikt laxans, is niet systematisch onderzocht. Opioïdantagonisten (naloxon en methylnaltrexon) geven een dosisafhankelijke vermindering van de obstipatie. Het voordeel van methylnaltrexon is dat het als opioïdantagonist niet de bloedhersenbarrière passeert en alleen in de periferie (onder meer darmen) werkzaam is. Een vermindering van het pijnstillende effect of het optreden van ontwenningsverschijnselen werd niet waargenomen (Yuan, 1999; Yuan 2000). Het middel is echter niet verkrijgbaar in Nederland. In een recent retrospectief onderzoek was het gebruik van macrogol/elektrolyten effectief bij chronische obstipatie bij patiënten met kanker (Wirz, 2005).

Een systematische review laat zien dat obstipatie minder vaak optreedt bij gebruik van fentanyl dan bij gebruik van morfine (Clark, 2004). Opioïdrotatie van morfine naar methadon bij vier patiënten gaf een lagere incidentie van obstipatie (Daeninck, 1999).

Er zijn geen aanwijzingen dat verandering van toedieningsroute leidt tot minder obstipatie (Cherny, 2001).

Sedatie

De prevalentie van sedatie (sufheid) ten gevolge van opioïden ligt tussen 14 en 29% (Kalso, 2004; Moore, 2005). Sufheid komt regelmatig voor bij het starten van opioïden of bij forse verhoging van de dosis. Na enkele dagen is deze sufheid meestal weer verdwenen. Onderliggende oorzaken zoals dementie en hersenmetastasen kunnen de sufheid versterken. Andere sederende medicatie, zoals antihistaminica, antidepressiva en benzodiazepinen, versterkt het sedatieve effect van opioïden.

Als symptomatische behandeling wordt in één onderzoek dextroamfetamine als positief beoordeeld (Forrest, 1977). In vijf onderzoeken uit de groep van Bruera wordt de toepassing van methylfenidaat significant positief beoordeeld (Bruera, 1992; Cherney, 2001). Wel wordt benadrukt dat er rekening moet worden gehouden met de centrale bijwerkingen van methylfenidaat (hallucinaties, psychose enzovoort). In één cross-

overonderzoek werden deze bevindingen bevestigd (Wilwerding, 1995). Modafinil wordt als veelbelovend omschreven, maar hierover is tot dusver alleen een beschrijvend onderzoek verschenen (Reissig, 2005; Webster, 2003).
In vijf beschrijvende onderzoeken gaf opioïdrotatie van morfine naar methadon een vermindering van de ernst en de prevalentie van sufheid (Cherney, 2001). In twee gerandomiseerde onderzoeken van 131 respectievelijk 180 patiënten met kanker werd morfineSR vergeleken met transdermaal fentanyl (Clark, 2004). Er was geen verschil in effectiviteit. In de met fentanyl behandelde groep kwam minder sufheid voor.
In één onderzoek werd bij overstappen op de subcutane route minder sufheid gevonden (Drexel, 1989). Echter, verandering van orale naar de epidurale route gaf geen significant verschil in sufheid en reactietijd (Sjogren, 1989).

Cognitieve veranderingen, hallucinaties en delier
Opioïden kunnen vooral bij de oudere en/of terminale patiënt een delier geven. Nierfunctiestoornissen kunnen hierbij een rol spelen. Een veelvoorkomende valkuil is dat de ontstane onrust als pijn wordt beoordeeld en dat de dosis van het opioïd verder wordt opgehoogd.
In deze situaties dient een blaasretentie en/of obstipatie ook altijd te worden uitgesloten. De prevalentie van delier en hallucinaties bij opioïdgebruik is onbekend. Milde cognitieve veranderingen en hallucinaties komen regelmatig voor wanneer er wordt gestart met opioïden of als de dosis wordt verhoogd. Comorbiditeit, zoals dehydratie, nierinsufficiëntie, encefalopathie, infectie, en het gebruik van psychoactieve medicatie dragen bij aan het ontstaan van een delier (Lawlor, 2000).
Een delier is in principe omkeerbaar. Primair dient daarom de onderliggende oorzaak te worden behandeld (Verhagen, 2006).
Er zijn geen specifieke onderzoeken verricht naar de behandeling van delier ten gevolge van opioïden. Bij de symptomatische behandeling van een acuut delier wordt een niet-medicamenteuze benadering toegepast, al dan niet in combinatie met medicamenteuze behandeling (Richtlijn Delirium, 2004). Bij de niet-medicamenteuze behandeling wordt aandacht besteed aan communicatie- en verzorgingsaspecten, zoals het bieden van herkenningspunten, het creëren van een rustige en vertrouwde omgeving, optimale verlichting, gebruik van bril en gehoorapparaat, begrip tonen voor angst, niet meegaan in waanideeën, voldoende inname van vocht, adequate voeding en bescherming van de patiënt (Verhagen, 2006).
Met betrekking tot de medicamenteuze behandeling is haloperidol het middel van eerste keuze (Richtlijn Delirium, 2004). Risperidon en olanzapine kunnen als alternatief worden toegepast. De toepassing van deze medicamenten bij patiënten met pijn bij kanker is anekdotisch (Centeno, 2004; De Stoutz, 1995; Vella-Brincat, 2004). Benzodiazepinen worden ook bij ernstige agitatie ondanks behandeling met haloperidol aanbevolen fentanyl het delier doet verdwijnen (Morita, 2005) Na zeven dagen hadden 18 van de 21 patiënten een succesvolle behandeling ondergaan. Rotatie van subcutane morfine naar subcutane oxycodon gaf vermindering van het delier bij 8 van de 13 patiënten (Maddocks, 1996).

Jeuk
De prevalentie van jeuk als gevolg van opioïden ligt tussen 13 en 15% (Kalso, 2004; Moore, 2005). Jeuk treedt vooral op bij spinale (epidurale of intrathecale) toediening. Bij jeuk als gevolg van perioperatief spinaal toegediende opioïden werd een significante vermindering van jeuk gevonden bij ondansetron (Acalovschi, 1996; Borgeat, 1999;

Charulxananan, 2000; Dimitriou, 1999; Kyriakides, 1999), naloxon en methylnaltrexon (Fjellner, 1984; Kjellberg, 2001). Opioïdrotatie van morfine naar fentanyl leverde in twee onderzoeken tegenstrijdige uitkomsten op (Hermens, 1985; Warner, 1991). In één casusrapport was rotatie van morfine naar hydromorfon effectief (Katcher, 1999). Over verandering van toedieningsweg bestaan geen data.

Xerostomie
Xerostomie is het gevoel van een droge mond, meestal veroorzaakt door een afname van de speekselproductie. De prevalentie bij gebruik van opioïden ligt tussen 13 en 25% (Kalso, 2004; Moore, 2005). Ook andere medicamenten kunnen dit geven: chemotherapeutica, anticholinergica, antihistaminica, antiemetica, anxiolytica en antidepressiva. Het komt als symptoom veelvuldig voor na chirurgie en bestraling in het hoofd-halsgebied. Xerostomie kan een bezwaar zijn bij het gebruik van OTFC bij doorbraakpijn (Davies, 2005).
De symptomatische aanpak van xerostomie (ongeacht de oorzaak) met water, voeding, kauwgom, organische zuren, kunstspeeksel en lippenbalsem is gebaseerd op meningen van experts en beschrijvende onderzoeken (De Nijs, 2006).
Bij een ernstige vorm van droge mond wordt een parasympathicomimeticum aanbevolen. Pilocarpine gaf in een placebogecontroleerd onderzoek van 65 patiënten een bewezen herstel van speekselvloed nadat een droge mond was ontstaan door inname van tramadol (Gotrick, 2004). Pilocarpine is alleen zinvol indien er een restfunctie van de speekselklieren aanwezig is.

Urineretentie
Urineretentie als gevolg van opioïden komt niet vaak voor en is meestal na enkele dagen spontaan verdwenen. Het ontstaat als gevolg van een verhoogd sfincterspasme en een verlaagde tonus van de m. detrusor. In de literatuur wordt voornamelijk gerapporteerd over urineretentie na toediening van intrathecale of epidurale opioïden, al dan niet in combinatie met een lokaal anestheticum. Andere oorzaken van urineretentie zijn anticholinergische medicamenten, obstipatie en obstructie van de blaashals door tumor of prostaat.
Over de symptomatische aanpak zijn geen vergelijkende onderzoeken verschenen. De werkgroep is van mening dat bij persisterende urineretentie het stoppen van eventuele anticholinergische medicijnen zinvol kan zijn. Ook opioïdrotatie kan worden overwogen. De parasympathicomimetica (carbachol en distigmine) zijn geregistreerd voor blaas-atonie en moeten worden gereserveerd voor hardnekkige situaties

Myoklonieën
Myoklonieën zijn plotselinge onwillekeurige spiercontracties gerelateerd aan hoge doses opioïdgebruik. Over de prevalentie is niets bekend. Er bestaan geen prospectieve onderzoeken. In casusrapporten wordt een gunstig effect beschreven van verlaging van de morfinedosering en het toedienen van clonazepam, midazolam, diazepam en dantroleen (Cherney, 2001; Harris, 2006; McNicol, 2003). Ook het gebruik van baclofen en valproïne- zuur lijkt effect te hebben.

In vijf retrospectieve onderzoeken wordt een positieve reactie na opioïdrotatie beschreven (Cherney, 2001; Hagen, 1997). Een invloed van een verhoogde verhouding morfine-3-glu-corinide en morfine-6-glucorinide werd gesuggereerd (Sjögren, 1998). Over verandering van de toedieningsroute bestaan geen gegevens.

Conclusies

Misselijkheid en braken

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat cyclizine, scopolamine, ondansetron, prochlorperazine en droperidol effectief zijn bij misselijkheid en braken als gevolg van opioïden. *C: McNicol, 2003*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat opioïdrotatie vermindering van misselijkheid en braken geeft. *C: Cherney, 2001; De Stoutz, 1995*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat toediening van morfine via de subcutane route vermindering van misselijkheid en braken geeft. *C: Drexel, 1989; McDonald, 1991*

Obstipatie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat macrogol/elektrolyten, lactulose, senna en naloxon effectief zijn bij de behandeling van obstipatie ten gevolge van opioïden. *C: Cherney, 2001; McNicol, 2003; Wirz, 2005*

Niveau 1	Het is aangetoond dat transdermaal toegediend fentanyl minder obstipatie geeft dan morfine. *A1: Clark, 2004*

Sedatie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat behandeling met methylfenidaat leidt tot vermindering van sufheid ten gevolge van opioïden. *C: Bruera, 1992; Cherney, 2001; Wilwerding, 1995*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat behandeling met modafinil leidt tot vermindering van sufheid door opioïden. *C: Reissig, 2005; Webster, 2003*

Niveau 1	Het is aangetoond dat transdermaal toegediend fentanyl minder sufheid geeft dan oraal toegediende morfine. *A1: Clark, 2004*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat opioïdrotatie van morfine naar methadon minder sufheid geeft. *C: Cherney 2001*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat verandering van toedieningsweg van morfine van oraal naar subcutaan minder sufheid geeft. *C: Drexel, 1989*

Cognitieve veranderingen, hallucinaties en delier

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat een niet-medicamenteuze benadering effectief is bij de behandeling van een delier ten gevolge van opioïden. *D: Werkgroep*

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat haloperidol effectief is bij de behandeling van een delier ten gevolge van opioïden. *D: Werkgroep*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat opioïdrotatie bij een delier vermindering van de symptomen geeft. *C: Cherney, 2001; Maddocks, 1996; Morita, 2005*

Jeuk

Niveau 1	Het is aangetoond dat bij postoperatieve patiënten met jeuk ten gevolge van spinaal toegediende opioïden ondansetron leidt tot vermindering van de jeuk. *A2: Acalovschi, 1996; Borgeat, 1999; Charuluxananan, 2000; Dimitriou, 1999; Gurkan, 2002; Kyriakides, 1999*

Niveau 1	Het is aangetoond dat naloxon vermindering van de jeuk geeft bij postoperatieve patiënten met jeuk ten gevolge van opioïden. *A2: Fjellner, 1984; Kjellberg, 2001*

Xerostomie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat de symptomatische aanpak van een droge mond met onder meer water, voedsel en kauwgum zinvol kan zijn.. *D: Werkgroep*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat pilocarpine een herstel geeft van speekselvloed bij verschijnselen van een droge mond na inname van tramadol. *B: Gotrick, 2004*

Urineretentie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat urineretentie door gebruik van opioïden bij patiënten met pijn bij kanker over het algemeen binnen enkele dagen verdwijnt. Bij aanhoudende urineretentie kunnen het stoppen van anticholinergische medicatie, opioïdrotatie en symptomatische behandeling met parasympathicomimetica effectief zijn. *D: Werkgroep*

Myoklonieën

Niveau 4	Deskundigen zijn van mening dat bij behandeling van myoklonieën clonazepam, diazepam, midazolam, dantroleen, baclofen en valproïnezuur werkzaam zijn bij patiënten met pijn bij kanker. *D: Cherney, 2001; Harris, 2006; McNicol, 2003*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat opioïdrotatie bij myoklonieën bij patiënten met pijn bij kanker effectief kan zijn. *C: Cherney, 2001; Hagen, 1997; Sjögren, 1998*

Overwegingen

Misselijkheid en braken

De beschikbare literatuur geeft geen uitsluitsel. Op grond van de beschikbare literatuur zijn er geen overtuigende aanbevelingen te geven voor het beste antiemeticum bij opioïdgebruik. Mede op grond van het werkingsmechanisme van de verschillende antiemetica en het feit dat opioïden misselijkheid geven door remming van de maagontlediging en/ of stimulatie van de chemoreceptortriggerzone, lijken metoclopramide en domperidon (beide zowel een prokineticum als een dopamineantagonist) op theoretische gronden de middelen van eerste keuze. Haloperidol (uitsluitend een dopamineantagonist) is een alternatief. Een combinatie van metoclopramide en haloperidol is op grond van een gelijk werkingsmechanisme niet rationeel en geeft een verhoogd risico op extrapiramidale bijwerkingen. Ondansetron (een serotonineantagonist) is ook een alternatief, maar de vaak optredende obstipatie door gebruik van dit middel is een belangrijk bezwaar.

Obstipatie

De beschikbare literatuur over obstipatie ten gevolge van opioïden is beperkt en niet eensluidend. Meerdere laxantia zijn getest en zijn over het algemeen effectief. Mede op grond van ervaringen in de praktijk lijkt een osmotisch laxans (macrogol/elektrolyten, magnesium(hydr)oxide) of lactulose) de voorkeur te hebben, zo nodig gecombineerd met een contactlaxans (senna of bisacodyl) (De Graeff, 2006b). Opioïdantagonisten lijken op grond van het werkingsmechanisme een goede keus, maar hiermee bestaat nog te weinig ervaring en er is te weinig literatuur over. Op dit moment vindt wetenschappelijk onderzoek plaats naar combinatiepreparaten van opioïden en opioïdantagonisten.

Jeuk
Hoewel het effect van ondansetron hoofdzakelijk is aangetoond bij jeuk ten gevolge van postoperatieve spinale toediening van morfine, lijkt het redelijk om ondansetron ook te geven bij jeuk in andere situaties waarin morfine spinaal wordt toegediend, of bij jeuk bij orale toediening van morfine of andere opioïden. Naloxon heeft niet de voorkeur vanwege de centrale werking en kans op antagonering van het analgetisch effect ofwel het optreden van ontwenningsverschijnselen.

Aanbevelingen
Misselijkheid en braken

Voor de behandeling van patiënten met misselijkheid en braken ten gevolge van opioïden zijn metoclopramide en domperidon op grond van het werkingsmechanisme de middelen van eerste keuze. Alternatieven zijn haloperidol en ondansetron.

Obstipatie

Bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker met een opioïd moeten laxantia standaard worden voorgeschreven.

Voor de behandeling van patiënten met obstipatie ten gevolge van opioïden heeft een osmotisch laxans (macrogol/elektrolyten, magnesium(hydr)oxide of lactulose) de voorkeur, zo nodig gecombineerd met een contactlaxans (senna of bisacodyl).

Voor de behandeling van patiënten met chronische obstipatie door gebruik van morfine is rotatie naar transdermaal toegediend fentanyl aan te bevelen. Het gebruik van laxantia dient dan wel te worden gecontinueerd.

Sedatie

Bij patiënten behandeld met opioïden voor pijn bij kanker, is sufheid een symptoom dat meestal binnen een paar dagen spontaan verdwijnt. Bij patiënten met persisterende sufheid door gebruik van morfine is opioïdrotatie naar fentanyl aan te bevelen.

Bij patiënten met persisterende sufheid ten gevolge van opioïden kan methyl- fenidaat of modafinil worden voorgeschreven.

Cognitieve veranderingen, hallucinaties en delier

Bij patiënten met een delier door gebruik van opioïden moeten andere precipiterende factoren onderkend en zo mogelijk behandeld worden.

Bij een delier ten gevolge van opioïden moet een verlaging van de dosering of opioïdrotatie worden overwogen.

Bij de symptomatische behandeling van een delier ten gevolge van opioïden is een niet-medicamenteuze benadering aangewezen, al dan niet in combinatie met haloperidol.

Jeuk

Bij de behandeling van patiënten met jeuk ten gevolge van opioïden is ondansetron het middel van voorkeur.

Xerostomie

Bij de behandeling van patiënten met een droge mond als gevolg van opioïden is stimulatie van de speekselproductie zinvol. In uitzonderlijke gevallen is behandeling met pilocarpine te overwegen.

Myoklonieën

Bij de behandeling van patiënten met myoklonieën ten gevolge van hoge doses opioïden heeft dosisverlaging of opioïdrotatie de voorkeur. Symptomatisch valt clonazepam of een ander spierverslappend middel te overwegen.

Literatuur

Acalovschi I, Bodolea C, Slabu. Therapeutic effect of ondansetron and propofol on neuroaxial opioid-induced pruritus. Anesthesiology 1994;81:591-601.

Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. J Pain Symptom Manage 1997;13:254-61.

Borgeat A, Stirnemann HR. Ondansetron is effective to treat spinal or epidural morphine-induced pruritus. Anesthesiology 1999;90:432-6.

Bruera E, Fainsinger R, MacEachern, et al. The use of methylphenidate in patients with incident cancer pain receiving regular opiates: A preliminary report. Pain 1992;50:75-7.

CBO Richtlijn Delirium 2005. www.cbo.nl/product/richtlijnen.

Centeno C, Sanz A, Bruera E. Delirium in advanced cancer patients. Palliative Medicine 2004;18:184-94.

Charuluxananan S, Somboonviboon W, Kyokong O, et al. Ondansetron for treatment of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. Regional Anesthesia and Pain Medicine 2000;25:535-9.

Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. J Clin Oncol 2001;19:2542-54.

Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. Curr Med Res Opin 2004;20:1419-28.

Daeninck PJ, Bruera. Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to methadone: A report of four cases. J Pain Symptom Manage 1999;18:303-9.

Davies AN, Vriens J. Oral transmucosal fentanyl citrate and xerostomia. J Pain Symptom Manage 2005;30:496-7.

Dimitriou V, Voyagis GS. Opioid-induced pruritus: repeated vs single dose ondansetron administration in preventing pruritus after intrathecal morphine. Br J Anaesthesiol 1999;83:822-3.

Donner B, Zenz M, Tryba M, et al. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: A multicenter study in patients with cancer pain. Pain 1996;64:527-34.

Drexel H, Dzien A, Spiegel RW, et al. Treatment of severe cancer pain by low-dose continuous subcutaneous morphine. Pain 1989;36:169-71.

Fjellner B, Hagermark O. The influence of the opiate antagonist naloxone on experimental pruritus. Acta Derm Venerol 1984;64:73-5.

Götrick B, Akerman S, Ericson D, et al. Oral pilocarpine for treatment of opioid-induced oral dryness in healthy adults. J Dent Res 2004;83:393-7.

Graeff A de, Kuyper MB, Hesselmann GM. Richtlijn misselijkheid en braken. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk. Utrecht: Vereniging voor Integrale Kankercentra, 2006;a:461-85.

Graeff A de, Krol RJA. Richtlijn obstipatie. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al. Richtlijnen voor de praktijk. Utrecht: Vereniging voor Integrale Kankercentra, 2006;b:521-36.

Gurkan Y, Toker K. Prophylactic ondansetron reduces the incidence of intrathecal fentanyl-induced pruritus. Anesthesia Analgesia 2002;95:1763-6.

Hagen N, Swanson R. Strychnine-like multifocal myoclonus and seizures in extremely high-dose opioid administration: Treatment strategies. J Pain Symptom Manage 1997;14:51-8.

Hardy J, Daly S, McQuade B, et al. A double-blind, randomised, parallel group, multinational, multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p.o. with placebo and metoclopramide 10 mg t.d.s. p.o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients. Supp Care Cancer 2002;10:231-6.

Harris JD, Kotob F. Management of opioid-related side effects. In: Leon-Casasola O de (ed). Cancer pain: Pharmacological, interventional and palliative care approaches – 1st ed. 2006:207-30.

Hermens JM, Ebertz JM, Hanifin JM. Comparison of histamine release in human skin mast cells induced by morphine, fentanyl, and oxymorphone. Anesthesiology 1985;62:124-9.

Kalso E, Edwards JE, Moore A, et al. Opioids in chronic non-cancer pain: Systematic review of efficacy and safety. Pain 2004;112:372-80.

Katcher J, Walsh D. Opioid-induced itching: morphine sulfate and hydromorphone hydrochloride. J Pain Symptom Manage 1999;17:70-2.
Kjellberg F, Tramer MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritis: a quantitative systematic review of randomized trials. Eur J Anaesthesiol 2001;18:346-57.
Kyriakides K, Hussain SK, Hobbs GJ, Management of opioid-induced pruritus: a role for 5-HT3 antagonists? Br J Anesthesiol 1999;82:439-41.
Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. Arch Intern Med 2000;160:786-94.
Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, et al. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. J Pain Symptom Manage 1996;12:182-9.
McDonald P, Graham P, Clayton M, et al. Regular subcutaneous bolus morphine via an indwelling cannula for pain from advanced cancer. Palliat Med 1991;5:323-9.
McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk R, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. J Pain 2003;4:231-56.
Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients. A prospective study. J Clin Oncol 2001;19:2898-904.
Moore RA, McQuay H. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: a systematic review of randomised trials of oral opioids. Arthritis Res Therapy 2005;7:1046-51.
Morita T, Takigawa C, Onishi H, et al. Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: an open-label trial. J Pain Symptom Manage 2005;30:96-103.
Nijs EJM de, Verhagen EH. Richtlijn Klachten van de mond. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk. Utrecht: Vereniging voor Integrale Kankercentra, 2006:485-520.
Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, et al. Quality of life and cancer pain: Satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. J Clin Oncol 1998;16:1588-93.
Reissig JE, Rybarczyk AM. Pharmacological treatment of opioid-induced sedation in chronic pain. Ann Pharmacother 2005;39:727-31.
Sjogren P, Banning A. Pain, sedation and reaction time during long-term treatment of cancer patients with oral and epidural opioids. Pain 1989;39:5-11.
Sjogren P, Thunedborg LP, Christup L, et al. Is development of hyperalgesia, allodynia and myoclonus related to morphine metabolism during long-term adminstration? Six case histories. Acta Anaesthesiol Scand 1998;42:1070-5.
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.
Stoutz ND de, Tapper M, Fainsinger RL. Reversibel delirium in terminally ill patients. J Pain Symptom Manage 1995;10:249-53.
Sussman G, Shurman J, Creed MR, et al. Intravenous ondansetron for the control of opioid-induced nausea and vomiting. International S3AA3013 Study Group. Clin Ther 1999;21:1216-27.
Vella-Brincat V, MacLeod AD. Haloperidol in palliative care. Palliative Med 2004;18:195-201
Verhagen EH, Bannink M, Krol RJA. Richtlijn delier. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk. Utrecht: Vereniging voor Integrale Kankercentra, 2006:167-94.
Warner MA, Hosking MP, Gray JR, et al. Narcotic-induced histamine release: A comparison of morphine, oxymorphone, and fentanyl infusions. J Cardiothorac Vasc Anesth 1991;5:481-4.
Webster L, Andrews M, Stoddard G. Modafinil treatment of opioid-induced sedation. Pain Med 2003;4:135-40.
Wilwerding MB, Loprinzi CL, Mailliard JA, et al. A randomized, crossover evaluation of methylphenidate in cancer patients receiving strong narcotics. Support Care Cancer 1995;3:135-8.
Wirz S, Klaschik E. Management of constipation in palliative care patients undergoing opioid therapy: is polyethylene glycol an option? Am J Hosp Palliat Care 2005;22:375-81.
Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, et al. Effects of intravenous methylnaltrexone on opioid-induced gut motility and transit time changes in subjects receiving chronic methadone therapy: a pilot study. Pain 1999;83:631-5.
Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, et al. Methylnaltexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: A randomized controlled trial. JAMA 2000;283:367-72.
Zylicz Z, Smits C, Krajnik M. Paroxetine for pruritus in advanced cancer. J Pain Symptom Manage 1998;16:121-4.
Zylicz Z, Krajnik M, Sorge AA, et al. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. J Pain Symptom Manage 2003;26:1105-12

Submodule: Behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2015.

Uitgangsvraag
Op welke wijze dient doorbraakpijn bij patiënten met kanker met opioïden te worden behandeld?

Inleiding
Doorbraakpijn kan worden gedefinieerd als 'een voorbijgaande toename van pijn, die spontaan optreedt of optreedt als gevolg van een specifieke, voorspelbare of onvoorspelbare factor, ondanks relatief stabiele en voldoende gereguleerde achtergrondpijn' (Davies, 2009).

Doorbraakpijn wordt gezien bij 59% (range 40 tot 80%) van de patiënten met kanker en heeft een grote impact op de kwaliteit van leven (Deandrea, 2014). Er wordt onderscheid gemaakt tussen spontane doorbraakpijn (42 tot 44% van alle gevallen van doorbraakpijn bij kanker), incidente doorbraakpijn (gerelateerd aan een aanwijsbare uitlokkende factor, 39 tot 44%) en mengvormen (15 tot 17%) (Davies, 2011). Bij incidente doorbraakpijn wordt onderscheid gemaakt tussen voorspelbare en onvoorspelbare doorbraakpijn.

De behandeling van doorbraakpijn bestaat uit (European Oncology Nursing Society, 2013):
- behandeling of vermijden van oorzakelijke en uitlokkende factoren;
- niet-medicamenteuze symptomatische behandeling;
- medicamenteuze symptomatische behandeling.

Bij deze uitgangsvraag wordt specifiek ingegaan op de medicamenteuze behandeling van doorbraakpijn met behulp van snelwerkende opioïden. Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen oraal (immediate release (IR)), subcutaan of intraveneus toegediend morfine, oxycodon en hydromorfon en sublinguaal toegediend buprenorfine enerzijds en snelwerkende fentanylpreparaten (rapid onset opioids, ROO’s) anderzijds. ROO's worden toegediend via het slijmvlies van de mond (als buccale stick, buccaal tablet, buccale film of sublinguaal tablet) of als neusspray. ROO's werken sneller dan oraal toegediende opioïden, omdat ze niet via het maagdarmkanaal in het bloed hoeven te worden opgenomen.

Het doel van deze uitgangsvraag is om vast te stellen of er bij de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker een voorkeur is voor één van bovengenoemde (soort) geneesmiddelen op basis van effectiviteit, snelheid van werking, bijwerkingen en/of gebruiksgemak.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstellingen:
A. Wat is de effectiviteit van snelwerkende opioïden bij de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker?

B. Wat zijn de bijwerkingen van snelwerkende opioïden bij de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker?

Voor de literatuursearch werd de volgende PICO opgesteld:
P: patiënten met kanker en doorbraakpijn;
I: snelwerkende opioïden (morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorphon of buprenorfine);
C: placebo, andere opioiden, andere toedieningsvorm (tablet, film, spray) en/of andere toedieningsweg (buccaal, oro- of transmucosaal, (intra)nasaal, sublinguaal, subcutaan of intraveneus);
O: pijnintensiteit; optreden van bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte effectiviteit een kritieke uitkomstmaat en bijwerkingen een belangrijke uitkomstmaat. De werkgroep hanteerde verschil in pijnintensiteit en snelheid van werking als uitkomstmaten voor de effectiviteit. In veel vergelijkende onderzoeken wordt de Pain Intensity Difference (PID) als primaire uitkomstmaat gebruikt. De PID is het verschil tussen de pijnscore op het moment van de toediening (baseline) en de pijnscore op een bepaald tijdstip na toediening. Bij de pijnscore wordt gebruik gemaakt van een Numeric Rating Scale (NRS) op een schaal van 0 tot 10, waarbij 0 geen pijn impliceert en 10 de ergst denkbare pijn. Een PID van >2 of een afname van de baseline pijnscore met minimaal 33% worden als klinisch relevant beschouwd (Farrar, 2000). Voor de klinische relevantie van een verschil in gemiddelde PID tussen twee verschillende middelen of tussen een middel en placebo wordt een waarde van ≥0,5 aangehouden (Farrar, 1998; Kress, 2009).

In de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar doorbraakpijn, patiënten met kanker, snel werkende opioïden (morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon of buprenorfine), placebo, andere opioïden en andere toedieningsvormen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 486 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:
- vraagstelling A
  - (systematische review van) vergelijkend onderzoek; prospectieve fase IV-studies met een follow-up van een maand of langer;
  - snelwerkende opioïden versus placebo of andere snelwerkende opioïden;
  - uitkomstmaat: PID.
- vraagstelling B
  - (systematische review van) vergelijkend onderzoek; prospectieve fase IV-studies met een follow-up van minimaal een maand;
  - snelwerkende opioïden versus placebo of andere snelwerkende opioïden;
  - minimaal één van de volgende uitkomstmaten: misselijkheid, obstipatie, sufheid, droge mond, verwardheid/delier.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 36 artikelen geselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 17 artikelen geëxcludeerd (zie exclusietabel); 19 artikelen zijn definitief geselecteerd voor vraagstelling A en/of vraagstelling B.

Samenvatting literatuur
Twee systematische reviews, waarin tien vergelijkende studies worden beschreven, twee na de reviews verschenen vergelijkende studies en vijf observationele studies zijn de basis voor de beoordeling van de effectiviteit van snelwerkende opioïden en de beschrijving van bijwerkingen. De evidencetabellen hiervan en beoordeling van de kwaliteit van de individuele studies vindt u in de bijlage.

A) Snelwerkend fentanylpreparaat versus placebo of ander snelwerkend opioïd of niet-gerandomiseerde studies met follow-up van minimaal een maand.

Beschrijving studies
Negen studies vergeleken verschillende soorten snelwerkende fentanylpreparaten met een placebo (Farrar, 1998; Kosugi, 2013; Kress, 2009; Novotna, 2014; Portenoy, 2006 en 2010; Rauck, 2009 en 2010; Slatkin 2007), één studie de fentanyl neusspray met de fentanyl buccale stick (Mercadante, 2009), twee studies een snelwerkend fentanylpreparaat met IR morfine (Coluzzi, 2001; Fallon, 2011), en één studie een snelwerkend fentanylpreparaat met intraveneus toegediend morfine (Mercadante, 2007). Zie tabellen 1 en 2. Tien van deze twaalf studies zijn opgenomen in twee recente systematische reviews (Zeppetella, 2013 en 2014). Alle studies werden verricht bij patiënten met kanker.

Twee studies zijn gepubliceerd na de systematische reviews en derhalve niet daarin opgenomen (Kosugi, 2013; Novotna, 2014). Kosugi (2013) vergeleek fentanyl buccale tablet met een placebo bij patiënten met kanker (N=136). Novotna (2014) vergeleek fentanyl als sublinguaal tablet met een placebo bij patiënten met kanker (N=91). De pijnintensiteit werd in beide studies gemeten op het moment van toedienen van het snelwerkende opioïd (baseline score). Op 10 (niet in de studie van Kosugi), 15, 30, 45 en 60 minuten na toediening werd vervolgens de pijntensiteit opnieuw gemeten en vergeleken met de baseline score.

Resultaten
Pijnintensiteit
De resultaten van de vergelijkende studies staan weergegeven in tabellen 4 en 5.

Bij de vergelijkingen van snelwerkend fentanyl met placebo werd 10 en 15 minuten na toediening een statistisch significant verschil in gemiddelde PID ten voordele van fentanyl gevonden bij respectievelijk vier van zes vergelijkingen en vijf van acht vergelijkingen (tabel 4). Na 30, 45 en 60 minuten werd in alle gevallen een statistisch significant verschil ten voordele van fentanyl gevonden.

De verschillen in gemiddelde PIDs tussen fentanyl en placebo varieerden van 0,10 tot 1,95. Het verschil in de gemiddelde PID na 10 en 15 minuten tussen het snelwerkende fentanylpreparaat en placebo was in respectievelijk 1 van de 6 en 4 van de 8 vergelijkingen statistisch significant en >0,5, en dus klinisch relevant. Vanaf 30 minuten waren de verschillen klinisch relevant in vrijwel alle vergelijkingen.

De PIDs van de afzonderlijke studies staan nader uitgewerkt in tabel 5. De fentanyl neusspray en een van de twee sublinguale tabletten gaven al na 10 resp. 15 minuten een klinisch relevante daling van de gemiddelde pijnintensiteit (PID >2). Vanaf 30 minuten was er bij alle snelwerkende fentanylpreparaten sprake van een klinisch relevante afname van

de pijn. Vanaf 30 minuten werd in toenemende mate ook bij gebruik van een placebo een klinisch relevante afname van de pijn gezien. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn: 1) een verlaat placebo-effect, of 2) het spontane beloop van doorbraakpijn, waarbij ook zonder behandeling de pijn na 30 tot 45 minuten kan afzakken.

Uit tabel 5 blijkt dat het eerste meetmoment met een gemiddelde PID >2 bij gebruik van placebo 15 tot meer dan ->30 minuten (mediaan 15 minuten) later was dan bij gebruik van een snelwerkend fentanylpreparaat.

Bij een indirecte vergelijking tussen IR morfine en placebo (Zeppetella, 2013) was er pas na 45 minuten een significant verschil ten voordele van IR morfine (zie tabel 4).

Een gerandomiseerde open-label studie vergeleek de fentanyl neusspray met de buccale stick (Mercadante, 2009). Na 5, 10, 15, 20, 30 en 60 minuten waren er significante verschillen in de gemiddelde PID ten voordele van de neusspray. De PIDs na 10 en na 30 minuten bedroegen resp. 2,27 vs 1.08 (p <0,001) en 4.15 versus 3.39 (p <0,001).

Twee studies vergeleken een snelwerkend fentanylpreparaat met oraal toegediend IR morfine (Coluzzi, 2001; Fallon, 2011). 15 minuten na toediening waren er in beide studies statistische significante (maar niet klinisch relevante) verschillen in de gemiddelde PID ten voordele van het snelwerkende fentanylpreparaat (respectievelijk 0,42 en 0,33, zie tabel 1).

Bij de studie van Coluzzi was na 15 minuten de pijnintensiteit ten opzichte van de baseline in beide groepen significant afgenomen, maar de daling was niet klinisch relevant (PID <2). Vanaf 30 minuten was de PID in beide groepen >2. De verschillen in gemiddelde PID na 30, 45 en 60 minuten bedroegen resp. 0,47, 0,49 en 0,50 ten voordele van de fentanyl buccale stick.

Fallon (2011) rapporteerde na 15 minuten een statistisch significante en klinisch relevante PID in beide groepen. Het verschil in gemiddelde PID bedroeg 0,33. De grootte van de verschillen op andere tijdstippen werden niet gespecificeerd. Wanneer de resultaten van de twee studies die de buccale stick (Coluzzi, 2001) en de pectine neusspray (Fallon, 2011) vergeleken met IR morfine gepoold worden (Zeppetella, 2013), wordt een significant (p=0,048) verschil gevonden in de PID op 15 minuten ten voordele van het snelwerkend fentanylpreparaat (gemiddeld verschil in PID 0,37 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,00 tot 0,73).

In de studie van Coluzzi (2004) werd een klinisch relevant verschil (in die studie gedefinieerd als een afname van 33% van de baseline pijnscore) na 15 minuten gevonden bij 42,3% van de patiënten die behandeld werden met de buccale stick en bij 31,8% van de patiënten die IR morfine kregen.

In de studie van Fallon (2011) werd een klinisch relevant verschil (gedefinieerd als een PID van >2) gevonden:

- na 10 minuten bij 52,4% van alle episodes met doorbraakpijn bij patiënten die de pectine neusspray kregen en bij 45,4% van alle episodes bij de patiënten die IR morfine kregen;
- na 15 minuten bij resp. 75,5% en 69,3%.

Eén studie vergeleek de fentanyl buccale stick met intraveneus toegediend morfine (Mercadante, 2007). Bij gebruik van de buccale stick was de PID na 15 minuten 2,8 en na 30 minuten 4,5. Na intraveneuze toediening van morfine waren de PIDs na 15 en 30 minuten respectievelijk 3,6 en 5,2. De p-waardes bedroegen 0,013 na 15 minuten en 0,059 na 30 minuten (ANOVA). Na 15 minuten was er dus een klinisch relevant verschil (0,8) in afname van de pijn ten voordele van intraveneus toegediend morfine.

Tabel 4 Verschillen in gemiddelde Pain Intensity Difference tussen snelwerkende fentanylpreparaten en placebo, oraal toegediende IR opioïden of intraveneus toegediend morfine en tussen IR morfine en placebo.

Vergelijking	**Gemiddeld verschil in Pain Intensity Difference (PID) (fentanyl vs. placebo/morfine p.o./morfine i.v.)**				
	10 min	**15 min**	**30 min**	**45 min**	**60 min**
Fentanyl vs. placebo					
Fentanyl neusspray vs placebo[1]	1,28 (0,90-1,66)[8]	1,68 (1,40-1,96)	1,95 (1,63-2,27)	1,95 (1,50-2,39)	1,94 (1,47-2,41)
Fentanyl pectine neusspray vs. placebo[1]	0,39 (0,03-0,81)	0,56 (0,13-0,99)	1,13 (0,56-1,69)	1,30 (0,67-1,92)	1,55 (0,88-2,21)
Fentanyl sublinguale tablet vs. placebo[1]	0,26[NS] (-0,15-0,67)	0,53[NS] (-0.03-1,10)	0,83 (0,21-1,46),	0,88 (0,40 -1,37)	0,93 (0,19-1,68)
Fentanyl sublinguale tablet vs. placebo[2]	0,5 (0,1[9])	0,8 (0,1)	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)	1,1 (0,2)
Fentanyl buccale film vs. placebo[1]	0,10[NS] (-0,11-0,31)	0,21[NS] (-0,07-0,48)	0,61 (0,26-0,96)	0,71 (0,30-1,12)	0,90 (0,47-1,33)
Fentanyl buccale tablet vs placebo[1]	0,39 (0,12-0,66)	0,51 (0,29-0,73)	0,96 (0,62-1,30)	1,41 (1,07 - 1,76)	1,68 (1,30-2,05)
Fentanyl buccale tablet vs placebo[3]		0,1 (0,1[98]) [NS]	0,4 (0,1)		0,8 (0,2)
Fentanyl buccale stick vs. placebo[1]		0,46 (0,12-0,81)	1,01 (0,57-1,44)	1,32 (0,82-1,82)	1,52 (0,59-2,09)
Fentanyl neuspray vs fentanyl buccale stick[4]	1,19	P <.01[10]	0,76		P <.01[10]
Fentanyl vs. oraal toegediend IR morfine					
Fentanyl buccale stick vs. morfine[5]		0,42	0,47	0,49	0,50
Fentanyl pectine neusspray vs. morfine[6]	NS	0,33	p <.05[10]	p <.05[10]	p <.01[10]
Fentanyl vs. i.v. morfine					
Fentanyl buccale stick vs. i.v. morfine[7]		-0,8 (-1,60-0,00)	-0,7[NS]		
Morfine vs. placebo[11]					
IR morfine vs. placebo		0,12 (-0,35-0,59)	0,51[NS] (-0,13-1,16)	0,83 (0,13-1,53)	1,02 (0,23-1,81)

NS= verschil niet statistisch significant (p≥.05)
Lichtgroen: verschil statistisch significant (p<.05)
Donkergroen: verschil statistisch significant en klinisch significant (verschil in gemiddelde PID >0,5)
[1] Gepoolde resultaten uit Zeppetella 2013 en 2014

[2] Novotna 2014
[3] Kosugi 2013
[4] Mercadante 2009
[5] Coluzzi 2001
[6] Fallon 2011
[7] Mercadante 2007
[8] 95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil
[9] Standaarddeviatie
[10] PIDs alleen in figuur weergegeven met significantie
[11] Indirecte vergelijking (Zeppetella 2013)

Tabel 5 Klinische relevantie van gemiddelde Pain Intensity Differences (PIDs) bij gebruik van snelwerkende fentanylpreparaten, placebo, oraal toegediende IR opioïden of intraveneus toegediend morfine.

Studie	N[1]	Vergelijking	Gemiddelde Pain Intensity Difference (PID) na				
			10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
Fentanyl vs. placebo							
Kress (2009)	120 (110)	Neusspray	2,56	3,92[2,3]		4,37[2,5]	4,57[2]
		Placebo	1,28**	2,02[2,3]**		2,28[2,5]**	2,46[2]**
Portenoy (2010)	114 (83)	Pectine neusspray	1,32[2]	1,98[2]	2,69[2]	3,21[2]	3,57[2]
		Placebo	0,93[2]**	1,33[2]**	1,56[2]**	1,90[2]**	2,02[2]**
Rauck (2009)	131 (66)	Sublinguale tablet	1,20[2]	2,04[2]	2,94[2]		3,47[2]
		Placebo	0,94[2]**	1,51[2]**	2,10[2]**		2,53[2]**
Novotna (2014)	91 (78)	Sublinguale tablet	1,6	2,6	3,5		3,8
		Placebo	1,1**	1,8**	2,5**		2,7**
Rauck (2010)	152 (82)	Buccale film	0,80[2]	1,41[2]	2,51[2]	3,01[2]	3,30[2]
		Placebo	0,70[2]	1,20[2]	1,90[2]*	2,30[2]**	2,41[2]**
Portenoy (2006)	123 (77)	Buccale tablet	[4]	0,93[2]	2,30[2]	3,27[2]	3,96[2]
		Placebo		0,48[2]**	1,40[2]**	1,89[2]**	2,26[2]**
Slatkin (2007)	129 (87)	Buccale tablet	0,90[2]	1,39[2]	2,29[2]	2,86[2]	3,21[2]
		Placebo	0,51[2]**	0,80[2]**	1,29[2]**	1,43[2]**	1,55[2]**
Kosugi (2013)	136 (73)	Buccale tablet		[6]	[6]		[6]
		Placebo		[6]	[6]*		[6]*
Farrar (1998)	130 (93)	Buccale stick		1,65	2,47	3.11	3,45
		Placebo		1,07**	1,60**	2,48**	2.79**
Fentanyl neusspray versus buccale stick							
Mercadante (2009)	196 (139)	Neusspray	2,27		4,15		
		Buccale stick	1,08[##]	[6##]	3,39[##]		[6##]
Fentanyl vs. oraal toegediend IR morfine							
Coluzzi (2001)	134 (93)	Buccale stick		1,86[2]	2,88[2]	3,52[2]	4,02[2]
		Morfine p.o.		1,44[2]**	2,39[2]**	3,03[2]**	3,52[2]**
Fallon 2011)	110 (84)	Pectine neusspray	[6]	3,02	[6]	[6]	[6]
		Morfine p.o.	[6]	2,69*	[6]*	[6]*	[6]**
Fentanyl vs. i.v. toegediend morfine							
Mercadante (2007)	25 (25)	Buccale stick		2,8	4,5		
		Morfine i.v.		3,6*	5,2		

Donkergroen: Klinisch relevante gemiddelde PID (>2)

1 Aantal patiënten in titratiefase (aantal gerandomiseerd)
2 Geschat op basis van figuur (Zeppetella 2014)
3 20 min in plaats van 15 min
4 lege cel = Geen meting
5 40 min in plaats van 45 min
6 Geen (schatting van) PID beschikbaar; alleen figuur met significanties
* p <.05 ten opzichte van fentanyl
** p <.001 ten opzichte van fentanyl
p <.01 t.o.v.fentanyl neusspray

Bewijskracht van de literatuur

De meta-analyse van Zeppetella (2014) is bekritiseerd vanwege (Meijler, 2014):

- het niet includeren van drie studies die in de Cochrane analyse wel waren opgenomen;
- het includeren van een studie (Mercadante, 2009) waarvan de kwaliteit van de data in twijfel zijn getrokken (European Medicines Agency, 2009);
- twijfel over de nauwkeurigheid van de weergave van de PIDs;
- onduidelijkheid over een aantal statistische bewerkingen.

Om deze reden zijn alle studies afzonderlijk beoordeeld. Omdat de studie van Mercadante (2009) uiteindelijk toch meegenomen is in het rapport van de EMEA is de studie toch opgenomen in deze richtlijn.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij fentanyl pectine neusspray versus placebo is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet vanwege imprecisie.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij fentanyl sublinguale tabletten versus placebo is met één niveau verlaagd vanwege imprecisie.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij fentanyl buccale oplosbare film versus placebo is met één niveau verlaagd vanwege imprecisie.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij fentanyl buccale tablet versus placebo is met één niveau verlaagd vanwege een discrepantie in bevindingen tussen de drie studies.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij de fentanyl buccale stick (OTFC) versus placebo is met één niveau verlaagd vanwege imprecisie.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij de fentanyl neusspray versus de fentanyl buccale stick (OTFC) is met drie niveaus verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet en een kleine onderzoekspopulatie.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij oraal toegediend IR morfine versus placebo is met drie niveaus verlaagd vanwege het ontbreken van direct vergelijkende studies.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij de fentanyl buccale stick (OTFC) versus oraal toegediend IR morfine is met één niveau verlaagd vanwege imprecisie.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij fentanyl pectine neusspray versus oraal toegediend IR morfine is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (het ontbreken van blindering, hoge loss-to-follow-up) en een kleine onderzoekspopulatie (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit bij de fentanyl buccale stick (OTFC) versus intraveneus toegediend morfine is met 3 niveaus verlaagd vanwege imprecisie, ontbreken van blinderen en zeer kleine onderzoekspopulatie.

Conclusies

Hoog GRADE	Verschil in PID: fentanyl neusspray versus placebo Er is bewijs van hoge kwaliteit dat fentanyl neusspray op 10, 15, 20, 30, 40 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geeft dan een placebo. *Kress, 2009; Zeppetella, 2013; Zeppetella, 2014*

Matig GRADE	Verschil in PID: fentanyl pectine neusspray versus placebo Er is bewijs van matige kwaliteit dat fentanyl pectine neusspray op 15, 30, 45 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geeft dan een placebo. *Portenoy, 2010; Zeppetella, 2013; Zeppetella, 2014*

Matig GRADE	Verschil in PID: fentanyl sublinguale tabletten versus placebo Er is bewijs van matige kwaliteit dat fentanyl sublinguale tabletten op 30, 45 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geven dan een placebo. *Novotna, 2014; Rauck, 2009; Zeppetella, 2013; Zeppetella, 2014*

Matig GRADE	Verschil in PID: fentanyl buccale oplosbare film versus placebo Er is bewijs van matige kwaliteit dat fentanyl buccale oplosbare film op 30, 45 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geeft dan een placebo. *Rauck, 2010; Zeppetella, 2013; Zeppetella, 2014*

Matig GRADE	Verschil in PID; fentanyl buccale tabletten versus placebo Er is bewijs van matige kwaliteit dat fentanyl buccale tabletten op 10, 15, 30, 45 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geven dan een placebo. *Kosugi, 2013; Slatkin, 2007; Zeppetella, 2013; Zeppetella, 2014*

Matig GRADE	Verschil in PID; fentanyl buccale stick (OTFC) versus placebo Er is bewijs van matige kwaliteit dat fentanyl buccale stick (OTFC) op 15, 30, 45 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geeft dan een placebo. *Farrar, 1998; Zeppetella, 2013; Zeppetella, 2014*

Zeer laag GRADE	Verschil in PID; IR morfine versus placebo Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat IR morfine op 45 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geeft dan een placebo. *Zeppetella, 2014*

Zeer laag GRADE	Verschil in PID; fentanyl neusspray versus fentanyl buccale stick Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat fentanyl neusspray op 5, 10, 15, 20, 30 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geeft dan de fentanyl buccale stick. *Mercadante, 2009*

Matig GRADE	Verschil in PID; fentanyl buccale stick (OTFC) versus oraal toegediend IR morfine Er is bewijs van matige kwaliteit dat de fentanyl buccale stick (OTFC) op 15, 30, 45 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geven dan oraal toegediend IR morfine. *Coluzzi, 2001; Zeppetella, 2013; Zeppetella, 2014*

Zeer laag GRADE	Verschil in PID; fentanyl pectine neusspray versus oraal toegediend IR morfine Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat de fentanyl pectine neusspray op 15, 30, 45 en 60 minuten na toediening een sterkere reductie van de pijnintensiteit geven dan oraal toegediend IR morfine. *Fallon, 2011; Zeppetella, 2013; Zeppetella, 2014*

Zeer laag GRADE	Verschil in PID: fentanyl buccale stick (OTFC) versus intraveneus toegediend morfine Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat de fentanyl buccale stick op 15 minuten na toediening een minder sterkere reductie van de pijnintensiteit geeft dan intraveneus toegediend morfine. *Mercadante, 2007*

Matig GRADE	Snelheid van werking: snelwerkende fentanylpreparaten versus placebo Er is bewijs van matige kwaliteit dat de snelwerkende fentanylpreparaten sneller een klinisch relevante pijnverlichting geven dan placebo. *Farrar, 1998; Kosugi, 2013; Kress, 2009; Novotna, 2014; Portenoy, 2009 en 2010; Rauck, 2009 en 2010; Slatkin, 2007*

Zeer laag GRADE	Snelheid van werking: fentanyl neusspray versus fentanyl buccale stick (OTFC) Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat de fentanyl neusspray sneller een klinisch relevante pijnverlichting geeft dan de fentanyl buccale stick. *Mercadante, 2009*

Matig GRADE	Snelheid van werking: fentanyl buccale stick versus IR morfine Er is bewijs van matige kwaliteit dat de fentanyl buccale stick sneller een klinisch relevante pijnverlichting geeft dan IR morfine. *Coluzzi, 2001; Zeppetella, 2013; Zeppetella, 2014*

Zeer laag GRADE	Snelheid van werking: fentanyl pectine neusspray versus IR morfine Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat de fentanyl buccale stick en de fentanyl pectine neusspray sneller een klinisch relevante pijnverlichting geeft dan IR morfine. *Fallon, 2011; Zeppetella, 2013; Zeppetella, 2014*

B) Bijwerkingen van de snelwerkende opioïden

Beschrijving studies

Naast de vergelijkende studies die zijn opgenomen in de reviews van Zeppetella zijn vijf prospectieve studies geselecteerd met een follow-up van enkele maanden (Nalamachu, 2011; Payne, 2001; Portenoy, 2010; Taylor, 2013; Weinstein, 2009). Alle vijf studies waren open-label, multicentre studies. Nalamachu (2011) onderzocht het gebruik van de fentanyl sublinguale tablet bij 96 patiënten met een mediane follow-up van 149 dagen. Evaluatie vond maandelijks plaats. Payne (2001) onderzocht het gebruik van de fentanyl buccale stick (OTFC) (N=155) gedurende 1 tot 423 dagen (mediaan 91 dagen). Portenoy (2010) onderzocht het effect van de fentanyl pectine neusspray bij 356 patiënten gedurende vier maanden. Taylor (2013) onderzocht het gebruik van de pectine neusspray bij 401 patiënten met een mediane follow-up van 325 dagen. Weinstein (2009) heeft het gebruik onderzocht van fentanyl buccale tabletten (N=197) met een follow-up van minimaal 12 maanden. De mediane behandelingsduur was 122 dagen.

In het artikel van Coluzzi (2001) was geen onderscheid mogelijk tussen de bijwerkingen van OTFC en de bijwerkingen van IR morfine. Daarom is deze studie niet in de analyse opgenomen.

Resultaten

In tabel 6 staan de meest voorkomende bijwerkingen (sufheid, duizeligheid, misselijkheid, braken en obstipatie) weergegeven per preparaat en per studie. Sufheid komt voor bij 1,3 tot 27,2% (mediaan 5,3%), duizeligheid bij 0 tot 22% (4,6%), misselijkheid bij 1,3 tot 22% (8,2%), braken bij 2,2 tot 13,6% (5,4%), en obstipatie bij 1,3 tot 10% (6,3%).

Tabel 6 Bijwerkingen van snelwerkende fentanylpreparaten (ROO's).

	N	Sufheid	Duizelig-heid	Misselijk-heid	Braken	Obstipatie
Fentanyl neusspray (Kress, 2009)	120	Niet vermeld	7,5%	13,3%	6,7%	10%
Fentanyl neusspray (Mercadante 2009)	122	1,6%	3,3%	8,2%	4,9%	4,1%
Fentanyl pectine neusspray (Portenoy, 2010-1)	113	3,5%	8,0%	8,8%	10,6%	Niet vermeld
Fentanyl pectine neusspray (Portenoy, 2010-2)	356	3,5%	5,2%	2,5%	3,7%	3,5%
Fentanyl pectine neusspray (Fallon, 2011)	80	1,3%	0%	1,3%	3,8%	1,3%
Fentanyl pectine neusspray (Taylor, 2013)	171	Niet vermeld	3,5%	9,4%	9,4%	8,8%
Fentanyl sublinguale tablet (Rauck, 2009)	131	4,6%	Niet vermeld	12,2%	5,3%	Niet vermeld
Fentanyl sublinguale tablet (Nalamachu, 2011)	139	5,8%	2,9%	8,6%	2,2%	5,8%
Fentanyl sublinguale tablet (Novotna, 2014)	93	2,2%	Niet vermeld	4,4%	5,5%	Niet vermeld
Fentanyl buccale film (Rauck, 2010)	151	6,0%	4,6%	9,3%	9,3%	Niet vermeld

Fentanyl buccale tablet (Portenoy, 2006)	123	10%	22%	22%	11%	8%
Fentanyl buccale tablet (Slatkin, 2007)	125	Niet vermeld	11%	13%	6%	6%
Fentanyl buccale tablet (Weinstein, 2009)	232	10%	Niet vermeld	6%	Niet vermeld	8%
Fentanyl buccale tablet (Kosugi, 2013)	103	27,2%	Niet vermeld	10,7%	13,6%	Niet vermeld
Fentanyl buccale stick (Farrar, 1998)	130	8%	17%	14%	3%	5%
Fentanyl buccale stick (Mercadante 2009)	118	2,5%	1,7%	7,6%	3,4%	3,4%
Fentanyl buccale stick (Payne, 2001)	155	9%	8%	8%	5%	8%
Mediane frequentie (range)		5,3% (1,3-27,2)	4,6% (0-17)	8,2% (1,3-22)	5,4% (2,2-13,6)	6,3% (1,3-10)

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de studies over bijwerkingen van snelwerkende fentanylpreparaten is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, wegens beperkingen in studieopzet (onduidelijkheid over of afwezigheid van randomisatieprocedure en blindering), imprecisie en heterogeniteit van de geïncludeerde studies.

Conclusie

Zeer laag GRADE	Bijwerkingen van snelwerkende fentanylpreparaten Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat sufheid, misselijkheid, braken en obstipatie als bijwerkingen optreden bij >5% van de patiënten, die behandeld worden met snelwerkende fentanylpreparaten. *Fallon, 2011; Farrar, 1998; Kosugi, 2013; Kress, 2009; Mercadante, 2009; Nalamachu, 2011; Novotna, 2014; Payne ,2001; Portenoy, 2006, 2010-1 en 2010-2; Rauck, 2009 en 2010; Slatkin, 2007; Weinstein, 2013*

Overwegingen

Bij de keuze van medicatie voor doorbraakpijn spelen de volgende factoren een rol:

- effectiviteit;
- farmacokinetisch profiel van het middel (vooral snelheid en duur van werking) in relatie tot het type en de duur van de doorbraakpijn bij de individuele patiënt;
- bijwerkingen en risico's;
- gebruiksgemak, tevredenheid en voorkeur van de patiënt;
- kosten.

Effectiviteit

De ROO's zijn bewezen effectiever (in de zin van een sterkere en snellere afname van pijn) dan placebo en leiden tot een klinisch relevante afname van de pijnintensiteit. Hoewel de

IR opioïden niet direct vergeleken zijn met placebo is er geen twijfel over de effectiviteit van deze middelen. IR opioïden leiden (uiteindelijk) ook tot een klinisch relevante afname van de pijnintensiteit.

De interpretatie van de pijnscores na toediening van de ROO's en de IR opioïden wordt bemoeilijkt door a) een mogelijk placebo-effect van deze middelen, en b) het spontane beloop van doorbraakpijn, waardoor een daling van de pijnintensiteit niet noodzakelijk wijst op een therapeutisch effect van het gegeven middel (immers, ook zonder medicatie had de pijnintensiteit op het desbetreffende tijdstip kunnen afnemen door het spontane beloop van de doorbraakpijn).

Vijf studies (zie eerder voor de beschrijving) onderzochten de effectiviteit van een snelwerkend fentanylpreparaat op een termijn van weken tot maanden (Nalamanchu, 2011; Payne, 2001; Portenoy, 2010; Taylor, 2013; Weinstein, 2009). Alle studies waren open-label, multicentre studies. In de studie van Payne (2001) traden 38.595 episodes met doorbraakpijn op, waarvan ongeveer 92% succesvol behandeld werden met de buccale stick. Er was geen trend voor afname van de effectiviteit in de loop van de tijd. In bovengenoemde studies staakte 2 tot 4% van de patiënten het snelwerkende fentanylpreparaat vanwege onvoldoende of geen effect.

Voor de ROOs geldt evenzeer als voor de oraal toegediende immediate release opioiden dat in principe de onderhoudsdosering moet worden aangepast als er meer dan 3x/24 uur een ROO gebruikt wordt voor onvoorspelbare doorbraakpijn.

Farmacokinetisch profiel
Hoewel de direct vergelijkende studies een minder uitgesproken verschil laten zien, suggereert indirecte vergelijking sterk dat de ROOs significant sneller werker dan de IR opioïden. Het verschil zit in de orde van grootte van 15 minuten. Ervan uitgaande dat patiënten prijs stellen op een snel effect van doorbraakmedicatie is dit een voordeel van ROO's ten opzichte van IR opioïden bij onvoorspelbare doorbraakpijn. Voor voorspelbare doorbraakpijn geldt dit voordeel niet, omdat de IR opioïden ruim tevoren gegeven kunnen worden (bijvoorbeeld 30 tot 40 minuten voor de verzorging).

De kortere duur van de werking van de ROOs kan zowel een voordeel zijn als een nadeel ten opzichte van de IR opioïden, afhankelijk van de duur van de doorbraakpijn. Bij kortdurende (<1 uur) doorbraakpijn is de kortere werkingsduur van de ROO's een voordeel omdat de patiënt niet onnodig lang wordt blootgesteld aan het opioïd (waarbij hij of zij bijwerkingen kan ervaren op een moment dat er geen therapeutisch effect meer noodzakelijk is). Anderzijds kan het bij langdurige doorbraakpijn voorkomen dat een ROO al is uitgewerkt terwijl de doorbraakpijn nog niet is verdwenen.

De kenmerken van de doorbraakpijn bij de individuele patiënt zijn derhalve een belangrijke overweging bij de keuze tussen een ROO of een IR opioïd.

Bijwerkingen en risico's
Hoewel er geen goede directe vergelijkende studies zijn, is er op basis van niet-vergelijkend onderzoek geen reden om te veronderstellen dat de ROO's en de IR opioïden verschillen in frequentie, type of ernst van bijwerkingen. Minder dan 5% van de patiënten

staakt een snelwerkend fentanylpreparaat vanwege bijwerkingen (Nalamachu, 2011; Payne, 2001; Portenoy, 2010; Taylor, 2013; Weinstein, 2009).

De werkgroep hoort geluiden op de werkvloer dat er soms sprake is van misbruik van ROO's. Het snelle effect ervan zou hieraan kunnen bijdragen. In de literatuur zijn er incidentele meldingen van misbruik en aberrant medicatiegedrag bij gebruik van ROO's door patiënten met kanker (Granata, 2014; Passik, 2010; Nunez-Olarte, 2011). Dit is echter niet structureel onderzocht. In de studies met lange follow-up (Payne, 2001; Taylor, 2013; Weinstein, 2009) wordt geen melding gemaakt van misbruik.

De werkgroep vindt de kans op misbruik geen overweging bij de keuze van een middel voor doorbraakpijn, maar benadrukt wel het belang van goede informatie en controle van het juiste gebruik ervan.

Gebruiksgemak, tevredenheid en voorkeur van de patiënt
Een aantal studies heeft het gebruiksgemak van snelwerkende opioïden en de voorkeur van patiënten voor een specifiek middel onderzocht.

Mercadante (2009) verrichtte een gerandomiseerde, open-label crossover studie waarbij de fentanyl neusspray werd vergeleken met de buccale stick. 77,4% van de 86 patiënten, die de studie voltooiden had een voorkeur voor de neusspray en 22,6% een voorkeur voor de stick. 90,1% van de patiënten vond de neusspray (erg) gemakkelijk in het gebruik en 39,8% vond de stick (erg) gemakkelijk.

England (2011) onderzocht het gebruiksgemak van een sublinguale tablet, buccale tablet en neusspray zonder werkzame stof in een cross-over design bij 30 patiënten met kanker, die doorbraakmedicatie gebruikten (22 IR morfine, 7 IR oxycodon en 1 s.c. morfine). De toegankelijkheid van de verpakking, het gebruiksgemak, de smaak en het algemene oordeel werden gescoord op een schaal van 1 (zeer positief) tot 7 (zeer negatief). Zie tabel 7. Beperkingen van deze studie waren het kleine aantal patiënten, het ontbreken van blindering en het feit dat de beoordeling van de eigen medicatie gebaseerd was op herinnering.

Tabel 7 Aspecten van verschillende toedieningsvormen van ROO's.

Aspect	Eigen medicatie	Sublinguaal tablet	Buccaal tablet	Neusspray	p-waarde
Toegankelijkheid verpakking	3(2-6)[1]	5 (2-7)	5 (3-7)	7 (7-7)	<0.01
Gebruiksgemak	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-4)	2 (2-3)	<0.01
Smaak	4 (2-4)	2 (2-3)	4 (2-6)	4 (2-4)	0.01
Algemeen oordeel	2 (1-2)	3 (1-4)	4 (4-6)	4 (2-6)	<0.01

[1] Mediane score (range); een lage score impliceert een betere beoordeling

Walker onderzocht door middel van een vragenlijst bij 100 patiënten met kanker in Engeland welke toedieningsweg ze acceptabel vonden voor milde tot matige pijn en voor ernstige pijn (Walker, 2003). Zie tabel 8.

Tabel 8 Bezwaren van patiënten tegen toedieningswegen van snelwerkende opioïden.

Toedieningsweg	Ervaring met toedieningweg	Aanvaardbaar voor milde/matige pijn?			Aanvaardbaar voor ernstige pijn?		
		Ja	Mogelijk	Nee	Ja	Mogelijk	Nee
Oraal	100[1]	97	1	2	88	4	8
Rectaal	58	24	19	57	48	10	42
Intranasaal	16	50	18	32	68	14	18
Sublinguaal	32	63	19	18	75	11	14
Buccaal	2	44	21	35	63	12	25
Inhalatie	39	60	19	21	75	9	16
Subcutaan	66	52	20	28	87	8	5
Intramusculair	63	33	22	45	76	12	12
Intraveneus	73	38	23	39	83	8	9

[1] Alle getallen in procenten

In twee studies werd aan patiënten met kanker en doorbraakpijn gevraagd of ze behandeld zouden willen worden met oromucosaal of intranasaal toegediende middelen voor doorbraakpijn (Davies, 2011; Bedard, 2013). Een deel van de patiënten gaf aan dat graag te willen, maar een ander deel gaf bezwaren aan, vooral op grond van eerdere ervaringen. In de studie van Nalamachu (2011) was 77% van de patiënten (zeer) tevreden over het sublinguale fentanyltablet.

Op grond van de literatuur kan (vanwege het beperkte aantal studies en de zeer lage kwaliteit ervan) geen voorkeur worden uitgesproken voor een specifieke toedieningsvorm van de ROO's. De voorkeur, eerdere ervaringen, en mogelijkheden en beperkingen van patiënten dienen leidend te zijn bij een keuze.

Velasquez Rivera vergeleek de fentanyl sublinguale tablet met IR morfine in een dubbelblinde, vergelijkende (maar niet gerandomiseerde) studie bij patiënten met kanker (N=40). Op de 3e, 7e, 15e en 30e dag hielden de patiënten een dagboek bij, waarin ze aangaven hoe snel het pijnstillend effect van de doorbraakmedicatie optrad. Ze gaven tevens aan hoe tevreden ze waren over de doorbraakmedicatie. 65% van de patiënten was zeer tevreden over de sublinguale tablet en 35% tevreden. Voor IR morfine bedroegen de percentages 10% en 55%.

Kosten

In de keuze voor een middel van doorbraakpijn zal het kostenaspect meegewogen (moeten) worden. De kosten van de IR opioïden zijn immers beduidend lager dan die van de ROO's. De kosten per toediening voor de goedkoopste vormen van IR morfine en oxycodon (de in Nederland meest gebruikte IR opioïden voor doorbraakpijn) bedragen (september 2014) minder dan €0,30 per toediening, terwijl de kosten van de ROO's (afhankelijk van soort en soms van dosering) in de orde van grootte van €3,- tot €6,- per toediening bedragen.

Het is denkbaar dat een betere controle van doorbraakpijn leidt tot minder bezoek aan huisarts en polikliniek en minder ziekenhuisopnames. Als de ROO's een beter effect

hebben op doorbraakpijn, zouden ze indirect kunnen leiden tot kostenbesparing. Een studie in de Zweedse setting suggereert een positieve kosteneffectiviteitsratio van fentanyl neusspray vergeleken met fentanyl buccale tablet en fentanyl buccale stick (Vissers, 2011). Er is echter onvoldoende evidentie om definitieve conclusies over de voorkeur voor ROO's te kunnen trekken op basis van kosteneffectiviteitsdata (Kuo, 2013).

Aanbevelingen in bestaande richtlijnen
Verschillende richtlijnen geven aanbevelingen voor de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker (Davies, 2009;, Caraceni, 2012 en 2013;, European Oncology Nursing Society, 2013).

In deze richtlijnen worden de volgende aanbevelingen geformuleerd:
- zorg voor goede controle van de achtergrondpijn;
- doe bij iedere patiënt een zorgvuldige analyse van de kenmerken van zijn of haar doorbraakpijn;
- documenteer de reden, de soort, de dosering en de frequentie van de doorbraakmedicatie;
- hoog de dosering van de onderhoudsbehandeling op als er meer dan drie keer per dag doorbraakmedicatie wordt ingenomen voor onvoorspelbare doorbraakpijn;
- behandel, indien mogelijk, de oorzaak van de doorbraakpijn (bijv. door middel van radiotherapie of systeemtherapie);
- vermijd of behandel uitlokkende factoren voor doorbraakpijn;
- maak gebruik van niet-medicamenteuze maatregelen (massage, warmte, koude, afleiding, ontspanningsoefeningen);
- overweeg het gebruik van invasieve technieken, zoals zenuwblokkades of neuromodulatie;
- start met de laagste dosering van de ROOs en titreer de dosering aan de hand van het effect;
- geef bij gebruik van een IR opioïd per keer 1/6e van de (equivalente) dagdosering;
- geef bij voorspelbare doorbraakpijn een ROO of een IR opioïd en houd daarbij rekening met de tijd die nodig is voor een effect op de pijn;
- kies bij onvoorspelbare doorbraakpijn voor een ROO als een snel en kortdurend effect is gewenst en voor een IR opioïd als dat niet het geval is;
- kies voor intraveneuze toediening (mits haalbaar en gewenst) van een opioïd als een zeer snel effect gewenst is.

Aanbevelingen

Zorg voor goede controle van de achtergrondpijn. Documenteer de reden, de soort, de dosering en de frequentie van de doorbraakmedicatie. Pas in principe de dosering van de onderhoudsmedicatie aan als er meer dan 3x per 24 uur doorbraakmedicatie voor onvoorspelbare doorbraakpijn noodzakelijk is.	1C

Behandel (indien mogelijk) de oorzaak van de doorbraakpijn (bijvoorbeeld met radiotherapie of systeemtherapie).	1C

Vermijd of behandel (indien mogelijk) uitlokkende factoren van de doorbraakpijn.	1C

Combineer de medicamenteuze behandeling van doorbraakpijn met niet-medicamenteuze behandeling en/of (indien mogelijk en zinvol) invasieve technieken.	1C

Start bij onvoorspelbare doorbraakpijn met een snelwerkend fentanylpreparaat (Rapid Onset Opioid, ROO). Schrijf een immediate release (IR) opioïd voor als het effect van het snelwerkend fentanylpreparaat onvoldoende lang aanhoudt.	1B

Kies bij voorspelbare doorbraakpijn voor een IR opioïd of een snelwerkend fentanylpreparaat; houd bij het tijdstip van toediening rekening met de tijd die nodig is voor het optreden van het pijnstillende effect.	1C

Laat u bij de keuze van het soort snelwerkende fentanylpreparaat of van het soort IR opioïd primair leiden door de voorkeur, mogelijkheden en beperkingen van de patiënt; weeg zo nodig de kosten mee bij de keuze.	1B

Start bij een snelwerkend fentanylpreparaat met de laagste dosering (met uitzondering van het sublinguale tablet van 67 microgram) en titreer de dosis aan de hand van het effect op de doorbraakpijn.	1B

Start bij een IR opioïd met 1/6e van de (equivalente) dagdosering van het opioïd.	1C

Literatuur

Bedard G, Hawley P, Zhang L, et al. A survey of Canadian cancer patients' perspectives on the characteristics and treatment of breakthrough pain. Supportive Care Cancer 2013;21(9):2557-63.

Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC.Lancet Oncol 2012;13:e58-68.

Caraceni A, Davies A, Poulain P, et al. Guidelines for the management of breakthrough pain in patients with cancer. JNCCN J Nat Compr Cancer Netw 2013;11(SUPPL.1):S29-S36.

Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). Pain 2001;91(1-2):123-30.

Davies AN, Dickman A, Reid C, et al. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. European Journal of Pain 2009;13(4):331-8.

Davies A, Zeppetella G, Andersen S, et al. Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. Eur J Pain 2011;13:756-763.

Davies A, Zeppetella G, Rios C, et al. The efficacy of opioids for the treatment of breakthrough cancer pain: A network meta-analysis. Palliative Med 2012;26(4):428.
Deandrea S, Corli O, Consonni D, et al. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. J Pain Symptom Manage 2014;47:57-76.
England R, Maddocks M, Manderson C, et al. How practical are transmucosal products for breakthrough cancer pain? Novel use of placebo formulations to survey user opinion. BMJ Supp & Palliat Care 2011;1:349-351.
European Medicines Agency. Assessment report for Instanyl. Procedure No. EMEA/H/C/959. London, 2009.
European Oncology Nursing Society. EONS breakthrough pain guidelines (2013): http://www.cancernurse.eu/documents/EONSBreakthroughCancerPainGuidelines.pdf
Fallon M, Reale C, Davies A, et al. Efficacy and safety of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicenter, randomized, controlled, double-blind, double-dummy multiple-crossover study. The Journal of Supportive Oncology 2011;9(6):224-31.
Farrar JT, Cleary J, Rauck R, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. J Natl Cancer Inst 1998;90(8):611-6.
Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, et al. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. Pain 2000;88(3):287-94.
Granata R, Bossi P, Bertulli R, et al. Rapid-onset opioids for the treatment of breakthrough cancer pain: two cases of drug abuse. Pain Med 2014;15:758-761.
Jandhyala R, Fullarton J. Various formulations of oral transmucosal fentanyl for breakthrough cancer pain: an indirect mixed treatment comparison meta-analysis. BMJ supportive & palliative care 2012;2(2):156-62.
Jandhyala R, Fullarton JR, Bennett MI. Efficacy of rapid-onset oral fentanyl formulations vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain: a meta-analysis of comparative trials. Journal of Pain & Symptom Management 2013;46(4):573-80.
Kosugi T, Hamada S, Takigawa C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablets for breakthrough pain: efficacy and safety in Japanese cancer patients. J Pain Symptom Manage. 2013 Oct 5. [Epub ahead of print]
Kress HG, Oronska A, Kaczmarek Z, et al. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 microg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. Clin Ther 2009;31(6):1177-91.
Kuo KL, Saokaew S, Stenehjem DD. The pharmacoeconomics of breakthrough cancer pain. [Review]. Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy 2013;27(2):167-75.
Meijler WJ. Reply: a network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. J Pain Symptom Manage 2014;46:e9-10.
Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Transmucosal fentanyl vs. intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. Br J Cancer 2007;96(12):1828-33.
Mercadante S, Radbruch L, Davies A, et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. Current Medical Research & Opinion 2009;25(11):2805-15.
Nalamachu S, Hassman D, Wallace MS, et al. Long-term effectiveness and tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet for the treatment of breakthrough cancer pain. Current Medical Research & Opinion 2011;27(3):519-30.
Nalamachu SR, Rauck RL, Wallace MS, et al. Successful dose finding with sublingual fentanyl tablet: combined results from 2 open-label titration studies. Pain Pract 2012;12(6):449-56.
Novotna S, Valentova K, Fricova J, et al. A randomized, placebo-controlled study of a new sublingual formulation of a fentanyl citrate (fentanyl etypharm) for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. Clin Ther 2014;36:357-367.
Nunez-Olarte JM, Alvarez-Jimenez P. Emerging opioid abuse in terminal cancer patients taking oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough pain. J Pain Symptom Manage 2011;42:e6-8.
Passik SD, Messina J, Golsorkhi A, et al. Aberrant drug-related behavior observed during clinical studies involving taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. J Pain Symptom Manage 2010; June 24 [Epub ahead of print].
Payne R, Coluzzi P, Hart L, et al. Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. Journal of Pain & Symptom Management 2001;22(1):575-83.
Portenoy RK, Taylor D, Messina J, et al. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. Clin J Pain 2006;22(9):805-11.
Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, et al. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. Pain 2010;151(3):617-24.
Portenoy RK, Raffaeli W, Torres LM, et al. Long-term safety, tolerability, and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. J Opioid Manage 2010;6(5):319-28.

Rauck RL, Tark M, Reyes E, et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. Current Medical Research & Opinion 2009;25(12):2877-85.
Rauck R, North J, Gever LN, et al. Fentanyl buccal soluble film (FBSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann Oncol 2010;21(6):1308-14.
Slatkin NE, Xie F, Messina J, et al. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. The Journal of Supportive Oncology 2007;5(7):327-34.
Smith H. A comprehensive review of rapid-onset opioids for breakthrough pain. [Review]. CNS Drugs 2012;26(6):509-35.
Smith HS. Considerations in selecting rapid-onset opioids for the management of breakthrough pain. J Pain Res 2013;6:189-200.
Taylor D, Radbruch L, Revnic J, et al. A Report on the Long-term Use of Fentanyl Pectin Nasal Spray in Patients With Recurrent Breakthrough Pain. J Pain Symptom Manage 2013.
Velasquez Rivera I, Munos Garrido J, Garcia Velasco P, et al. Efficazcy of sublingul fentanyl vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain. Adv Ther 2014;31:107-117.
Vissers DC, Lenre M, Tolley K, et al. An economic evaluation of short-acting opioids for treatment of breakthrough pain in patients with cancer. Value Health 2011;14:274-281.
Walker G, Wilcock A, Manderson C, et al. The acceptability of different routes of administration of analgesia for breakthrough pain. Palliative Med 2003;17(2):219-21.
Weinstein SM, Messina J, Xie F. Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic cancer pain: A long-term, open-label safety study. Cancer 2009;115(11):2571-9.
Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD004311.
Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, et al. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. J Pain Symptom Manage 2014;47(4):772-85

Submodule: Geneesmiddeleninteracties met opioïden bij pijn bij kanker
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2015.

Uitgangsvraag
Op welke wijze dienen geneesmiddeleninteracties te worden gemonitord en gemanaged bij de behandeling met opioïden van patiënten met kanker en pijn?

Inleiding
Geneesmiddelen die gelijktijdig worden gebruikt door patiënten met kanker kunnen interacties geven (Bernnard, 2002; Kong, 2009, Lussier, 2004). Deze interacties kunnen leiden tot een verminderd of versterkt effect of een toename van bijwerkingen van het analgeticum en/of het daarmee interacterende middel.

Geneesmiddelen die vaak worden gebruikt door patiënten met kanker en interacties kunnen vertonen zijn oncologische middelen, immunosuppressiva, analgetica, anti-epileptica, antidepressiva, anxiolytica en antipsychotica (Bernard, 2000). Geneesmiddelen uit andere groepen geven in het algemeen minder kans op interacties,. Omdat pijn bij kanker vroeg of laat meestal wordt behandeld met opioïden zal specifiek worden ingegaan op geneesmiddeleninteracties met opioïden, die kunnen leiden tot een verminderd of versterkt analgetisch effect of tot bijwerkingen.

Interacties kunnen worden geclassificeerd als farmacokinetisch of farmacodynamisch. Farmacokinetische interacties treden op bij beïnvloeding van absorptie, distributie, metabolisme of eliminatie van de betrokken geneesmiddelen, waardoor de hoeveelheid en de duur van de beschikbaarheid van het geneesmiddel bij de receptor verandert. Veel farmacokinetische interacties worden gemedieerd door het cytochroom P450 (CYP450) enzymsysteem in de lever, dat verantwoordelijk is voor het metabolisme van diverse geneesmiddelen, waaronder analgetica, antidepressiva, anti-epileptica, steroïden, anticoagulantia, oncolytica en andere. Binnen het CYP450 systeem kunnen geneesmiddelen worden geclassificeerd als substraten, inductoren, of remmers. Substraten zijn middelen die worden gemetaboliseerd door het enzym, terwijl inductoren en remmers het metabolisme van substraten voor dit enzym stimuleren of remmen**.** Daarbij kan genetisch polymorfisme van met name CYP2D6 belangrijke interindividuele verschillen geven in de omzettingssnelheid van geneesmiddelen.

Er is sprake van farmacodynamische interacties als het farmacologische effect van de betreffende geneesmiddelen wordt beïnvloed. Een voorbeeld hiervan is een combinatie van middelen die beide depressie van het centraal zenuwstelsel geven, waardoor additieve sedatie kan optreden zonder veranderingen in plasmaconcentraties.

Zoeken en selecteren
Om deze vraag adequaat te beantwoorden aan de hand van de beschikbare literatuur is deze in een viertal deelvragen opgesplitst:

1. Wat voor geneesmiddeleninteracties van opioïden en andere geneesmiddel en worden er beschreven in de literatuur en wat is de incidentie hiervan?
2. Wat zijn de risicofactoren van patiënten voor het ontwikkelen van adverse events door deze geneesmiddeleninteracties?
3. Worden er in de literatuur interventies beschreven voor:
   a) het selecteren van **risicogroepen** patiënten;
   b) **de preventie** van adverse events door geneesmiddeleninteracties;
   c) **management** van adverse events bij geneesmiddeleninteracties.
4. Is er evidence over de effectiviteit van interventies voor de preventie van geneesmiddeleninteracties bij opioïden?

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials en ander vergelijkend onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage. De literatuurzoekactie leverde 323 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- de studie diende een origineel artikel of systematische review te zijn;
- de studie diende relevant te zijn voor het beantwoorden van één van de deeluitgangsvragen;
- de patiënt populatie bestond uit patiënten met kanker; en
- de studie gaf informatie over risicofactoren voor het ontwikkelen geneesmiddeleninteracties en/of incidentie van geneesmiddeleninteracties en/of over interventies die geneesmiddeleninteracties eventueel konden voorkomen.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 32 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens 25 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en zeven studies definitief geselecteerd.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte de klinische relevantie van een geneesmiddeleninteractie met opioïden een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat en risicofactoren voor het optreden van een geneesmiddeleninteractie met opioïden een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte uitkomstmaten.

Per uitkomstmaat: de werkgroep definieerde het optreden van bijwerkingen of het minder of sterker werkzaam worden door een geneesmiddeleninteractie met opioïden als een klinisch relevant verschil.

Resultaten
Zeven onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in bijlage vinden.

Samenvatting literatuur
Beschrijving studies
Voor de beschrijving van geneesmiddeleninteracties bij opioïden werd de review gebruikt van Jansman (2008), alsmede het Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl) geraadpleegd.

Tevens werden er drie systematische reviews (Weschules, 2008; Fredheim, 2008; Leppert, 2009) geïncludeerd die geneesmiddeleninteracties met methadon in het bijzonder vergeleken. Deze reviews vatten literatuur vanaf 1966 tot 2008 samen: trials, observationele studies en case-reports en tevens in-vitro studies waarin geneesmiddeleninteracties met methadon werden beschreven.

Daarnaast werd de review van Olkkola (2009) geïncludeerd, welke een beschrijving geeft over de recente wetenschappelijke literatuur betreffende oxycodon.

Er werden twee observationele studies geïncludeerd die geneesmiddeleninteracties beschreven in patiënten. Gaertner (2012) beschreef in een retrospectieve studie het geneesmiddelgebruik van 200 opeenvolgende patiënten opgenomen op de afdeling "Palliative Medicine" tussen 2007 en 2008. Alle potentiele geneesmiddeleninteracties in de medicatielijsten werden geïdentificeerd en beschreven.

Mancini (2012) beschrijft het protocol van een multidisciplinaire ondersteunende oncologische polikliniek van een gespecialiseerd oncologisch ziekenhuis in de Verenigde Staten. Dit team bestaat uit een verpleegkundige, een apotheker, een diëtist en een sociaal-maatschappelijk werker. De resultaten van de werkzaamheden van dit team in het eerste jaar (75 patiënten gezien) worden beschreven in dit artikel.

Resultaten
1. *Wat voor geneesmiddeleninteracties van opioïden en andere geneesmiddelen worden er beschreven in de literatuur en wat is de incidentie hiervan?*

Tabel 9 geeft een overzicht van veelvoorkomende interacties van opioïden met andere geneesmiddelen en het mechanisme en effect hiervan. Deze tabel is overgenomen uit het review door Jansman (2008) en aangevuld met gegevens uit het reviews van Olkkola (2009), Leppert (2009) Weschules (2008) en Fredheim (2008) en uit het Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl)

Tabel 9

Opioïd*	Interacterend	Effect
Alle opioiden	Alcohol	Versterking sedatie
	Centraal depressieve stoffen	Versterking sedatie
	MAO-remmer	Serotonerg syndroom
		Verhoging opioïdconcentratie → toxiciteit opioïd
	Naltrexon / naloxone	Antagonisme opioïd → onttrekkingsverschijnselen
Methadon	Abacavir#	Inductie CYP3A4 → Onttrekkingsverschijnselen
	Amiodaron	Matige remming CYP3A4 → matige toxiciteit methadon
	Antimycotica	Verlenging QT-interval
	Antipsychotica	Verlenging QT-interval
	Barbituraten	Inductie CYP3A4/CYP2D6 → Onttrekkingsverschijnselen
	Cannabinoïden	Toename concentratie methadon → toxiciteit methadon
	Carbamazepine	Inductie CYP3A4/CYP2D6 → Onttrekkingsverschijnselen
	Chinolonen	Verlenging QT-interval
	Ciclosporine	Remming CYP3A4 → toxiciteit methadon
	Cimetidine	Versterking sedatie
	Ciprofloxacine#	Toename concentratie methadon → toxiciteit methadon
	Claritromycine	Matige remming CYP3A4 → matige toxiciteit methadon of juist Toename concentratie methadon → toxiciteit methadon
	Dexomethason#	Inductie CYP3A4 → Onttrekkingsverschijnselen
	Didanosine	Vertraging resorptie en stimulatie first pass effect didanosine → afname effect didanosine
	Diltiazem#	Remming CYP3A4 → toxiciteit methadon
	Disopyramide	Verlenging QT-interval
	Efavirenz	Inductie CYP3A4/CYP2D6 → Onttrekkingsverschijnselen
	Erytromycine	Toename concentratie methadon → toxiciteit methadon
	Fenobarbital#	Inductie CYP3A4/CYP2D6 → Onttrekkingsverschijnselen
	Fenytoine	Inductie CYP3A4/CYP2D6 → Onttrekkingsverschijnselen
	Fluconazol	Toename concentratie methadon → toxiciteit methadon
	Fusidinezuur#	Inductie CYP3A4 → Onttrekkingsverschijnselen
	Grapefruitsap	Toename concentratie methadon → toxiciteit methadon
	Isoniazide#	Toename concentratie methadon → toxiciteit methadon
	Itroconazol	Toename concentratie methadon → toxiciteit methadon
	Ketoconazol	Matige remming CYP3A4 → matige toxiciteit methadon
	Kinidine	Remming CYP3A4 → toxiciteit methadon, verlenging QT-interval
	Macrolide antibiotica	Verlenging QT-interval
	Nevirapine#	Inductie CYP3A4/CYP2D6 → Onttrekkingsverschijnselen
	NSAIDs	Versterkt effect pijnstilling
	Omeprazol#	Toename concentratie methadon → toxiciteit methadon
	Rifabutine#	Inductie CYP3A4 → Onttrekkingsverschijnselen
	Rifampicine	Inductie CYP3A4/CYP2D6 → Onttrekkingsverschijnselen
	Ritonavir icm lopinavir of sanquinavir	Daling methadonspiegel → onthoudingsverschijnselen
	Sint Janskruid	Inductie CYP3A4/CYP2D6 → Onttrekkingsverschijnselen of juist Toename concentratie methadon → toxiciteit methadon
	Sotalol	Verlenging QT-interval
	Spironolacton#	Toename concentratie methadon → toxiciteit methadon
	SSRI's	Toename concentratie methadon → toxiciteit methadon
	Stavudine	Vertraging resorptie en stimulatie first pass effect stavudine → afname effect stavudine
	Tricyclische antidepressiva	Verlenging QT-interval
	Verapamil	Remming CYP3A4 → toxiciteit methadon
	Zidovudine	Verhoging plasmaspiegels zidovudine
Fentanyl	Aprepitant	Matige remming CYP3A4 → matige toxiciteit fentanyl
	Claritromycine	Remming CYP3A4 → Toxiciteit fentanyl
	Ditiazem	Matige remming CYP3A4 → matige toxiciteit fentanyl
	Erytromycine	Remming CYP3A4 → Toxiciteit fentanyl

	Fenelzyne#	Toename SSRI concentratie → toxiciteit SSRI
	Fluconazol	Matige remming CYP3A4 → matige toxiciteit fentanyl
	Fosamprenavir	Matige remming CYP3A4 → matige toxiciteit fentanyl
	Grapefruitsap	Matige remming CYP3A4 → matige toxiciteit fentanyl
	Indinavir	Remming CYP3A4 → toxiciteit fentanyl
	Itraconazol	Remming CYP3A4 → Toxiciteit fentanyl
	Ketoconazol	Remming CYP3A4 → Toxiciteit fentanyl
	Lopinavir#	Remming CYP3A4 → toxiciteit fentanyl
	Nasale decongestiva	Bij fentanyl neusspray: afname plasmaspiegel fentanyl → afzwakking effect
	Ritonavir	Remming CYP3A4 → toxiciteit fentanyl
	SSRI's#	Toename SSRI concentratie → toxiciteit SSRI
	Tranylcypromine#	Toename SSRI concentratie → toxiciteit SSRI
	Verapamil	Matige remming CYP3A4 → matige toxiciteit fentanyl
Buprenorfine	Atazanavir#	Toename concentratie → toxiciteit buprenorfine
	Cimetidine	Versterking sedatie
	Efavirenz#	Afname concentratie → afzwakking effect
	Indinavir#	Toename concentratie → toxiciteit buprenorfine
	Ketoconazol#	Remming CYP3A4 → Toxiciteit buprenorfine
	Lopinavir#	Afname concentratie → afzwakking effect
	Opioiden (anderen dan buprenorfine)	Versterking werking opioiden
	Ritonavir#	Toename concentratie → toxiciteit buprenorfine
Oxycodon	Azolen (oa voriconazole)	Remming CYP3A4 → toxiciteit oxycodon
	Carbamazepine	Remming CYP2D6 → afzwakking effect
	Fenytoine	Remming CYP2D6 → afzwakking effect
	Grapefruitsap	Remming CYP3A4 → toxiciteit oxycodon
	Kinidine	Remming CYP2D6 → remming oxymorfon productie, effect oxycodon onveranderd
	Macrolide antibiotica	Remming CYP3A4 → toxiciteit oxycodon
	Paroxetine	Remming CYP3A4 → toxiciteit oxycodon
	Proteaseremmers	Remming CYP3A4 → toxiciteit oxycodon
	Rifampicine	Toename N-demethylatie → toename eliminatie oxycodon → afzwakking effect
	Sint Janskruid	Remming CYP2D6 → afzwakking effect
	SSRI's#	Toename serotonine spiegels
Morfine	Ritonavir#	Afname concentratie → afzwakking effect morfine

***morfine, oxycodon, hydromorfon, methadon, fentanyl, buprenorfine**
#wordt niet genoemd in het Farmacotherapeutisch Kompas
SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor

Gaertner (2012) beschrijft in een retrospectieve observationele studie in 200 patiënten opgenomen op een palliatieve afdeling dat er bij 151 (75%) patiënten geneesmiddeleninteracties werden geïdentificeerd. Vier (0,6%) van de interacties betroffen opioïd agonisten met partiële opioïd-agonisten leidend tot een afname van het effect van opioïden. Achttien (2,9%) interacties betroffen opioïden met enzyminductoren (onder andere carbamazepine) leidend tot een afname van de effect van opioïden. Methadon werd geclassificeerd als een geneesmiddel met een hoog potentieel voor interacties. Morfine en fentanyl werden geclassificeerd als geneesmiddelen met een laag potentieel voor geneesmiddeleninteracties.

2. *Wat zijn de risicofactoren van patiënten voor het ontwikkelen van adverse events door deze geneesmiddeleninteracties?*

Weschules (2008) beschrijft in een systematische review de potentiele geneesmiddeleninteracties met methadon. De belangrijkste zijn farmacokinetische, i.e. metabolisme geassocieerde, interacties via invloed op P450 enzymen. Hierbij zijn een genetisch polymorfisme in P450 enzym concentratie en een hogere leeftijd met een

daaraan gerelateerde verminderde P450 enzymconcentratie, additionele risicofactoren voor het optreden van interacties.

3. Worden er in de literatuur interventies beschreven voor:
*a. het selecteren van **risicogroepen** patiënten*
*b. de **preventie** van adverse events door geneesmiddeleninteracties*
*c. **management** van adverse events bij geneesmiddeleninteracties*

In de studie van Mancini (2012) werden bij 47% van de patiënten dubbel voorgeschreven geneesmiddelen geïdentificeerd, bij 44% geneesmiddeleninteracties, bij 75% bijwerkingen, bij 95% ineffectieve geneesmiddelen en bij 73% onbehandelde aandoeningen.

4. Is er evidence over de effectiviteit van interventies voor de preventie van geneesmiddeleninteracties bij opioïden?

Er werden geen studies gevonden die een interventie om geneesmiddeleninteracties te voorkomen vergeleken met geen interventie met als uitkomstmaat incidentie van geneesmiddeleninteracties met opioïden.

Conclusies

Geen beoordeling	Geneesmiddeleninteracties met opioïden zijn klinisch relevant. *Bernard, 2000; Gaertner, 2012; Jansman, 2008; Maurer, 1993; van Oijk, 2012; Weschules, 2008; www.fk.cvz.nl*

Geen beoordeling	Van alle opioïden zijn voor methadon de meeste geneesmiddeleninteracties beschreven. *Bernard, 2000; Clemens, 2012; Gaertner, 2012; Jansman, 2008; Kotlinska-Lemieszek, 2012; Maurer, 1993; Metzke, 2012; van Oijk, 2012; Weschules, 2008; www.fk.cvz.nl*

Geen beoordeling	Polyfarmacie en hogere leeftijd zijn risicofactoren voor het ontwikkelen van een geneesmiddeleninteractie met opioïden. *Metzke, 2012; Weschules, 2008*

Geen beoordeling	Genetisch polymorfismen van enzymen die opioïden afbreken kunnen belangrijke interindividuele verschillen geven in de omzettingssnelheid en daarmee van de effectiviteit en toxiciteit van opioïden. *Metzke, 2012; Weschules, 2008*

Geen beoordeling	Evaluaties door een apotheker, die onderdeel uitmaakt van een multidisciplinair team, is een mogelijkheid om geneesmiddeleninteracties bij patiënten met kanker (waaronder met opioïden) op te sporen en terug te dringen. *Mancini, 2012*

Overwegingen

Klinisch relevante interacties met diverse sterk werkende opioïden (morfine, oxycodon, hydromorfon, methadon, fentanyl en buprenorfine) kunnen zich manifesteren als een verminderd of versterkt analgetisch effect of een toename van bijwerkingen van het opioïd of het daarmee interacterende middel. Voor alle opioïden zijn interacties met alcohol (leidend tot versterking sedatie), MAO-remmers (leidend tot serotonerg syndroom en verhoging toxiciteit opioïd), naltrexon (leidend tot onttrekkingsverschijnselen) en centraal depressieve stoffen (leidend tot versterking sedatie) belangrijk. Daarnaast geldt voor methadon, fentanyl, buprenorfine en oxycodon, dat interacties door enzyminductie en/of –remming kunnen plaatsvinden.

Gelet op de kwetsbare patiëntengroep met pijn bij kanker en het veelal meervoudig geneesmiddelengebruik (polyfarmacie) moet aandacht worden gegeven aan mogelijke interacties met opioïden. Zorgverleners dienen kennis te nemen van deze interacties om hierop te kunnen anticiperen en om desgewenst de dosering aan te passen of een alternatief geneesmiddel te kunnen kiezen. In de Nederlandse medisch-farmaceutische praktijk wordt voor de geautomatiseerde interactie afhandeling onder andere gebruik gemaakt van de zogenoemde Geneesmiddelen- of G-Standaard medicatiebewakingsbestanden van de KNMP. Apotheker en arts treffen hierin per interactie een beschrijving en adviezen voor de afhandeling aan. Bovendien is deze informatie opgenomen in voorschrijf- en apotheeksystemen en wordt voortdurende aktualiseerd op basis van nieuwe wetenschappelijke gegevens. Voor een sluitende medicatiebewaking door apotheker en arts zijn beschikbaarheid en toegankelijkheid van een actueel medicatieoverzicht van een patiënt noodzakelijk. Dit wordt in de praktijk echter bemoeilijkt door het bestaan van verschillende automatiseringssystemen in de 1e en 2e lijn, die de informatieoverdracht beperken.

Aanbevelingen

Wees extra alert op geneesmiddeleninteracties met opioïden bij patiënten met polyfarmacie en/of patiënten ouder dan 70 jaar.	1A

Voor apotheker: Overleg bij een klinisch relevante interactie met opioïden met de voorschrijvend arts.	1D

Voor voorschrijvend arts: Overleg bij een klinisch relevante interactie met opioïden met de apotheker.	1D

Literatuur

Bernard SA, Bruera E. Drug interactions in palliative care. J Clin Oncol 2000;18:1780-99.

Bernard SA. The interaction of medications used in palliative care. Hematol Oncol Clin North Am 2002;16:641–655.

Clemens KE, Faust M. Drug interactions in palliative care patients with intractable cancer pain and polypharmacy: Focus on hydromorphone. Palliative Med 2012;26(4):564-5.

Gaertner J, Ruberg K, Schlesiger G, et al. Drug interactions in palliative care–it's more than cytochrome P450. Palliative medicine 2012;26(6):813-25.

Jansman FGA. www.oncotherapie.nl/opinie/1281. 19 februari 2008.

Kong VK, Irwin MG. Adjuvant analgesics in neuropathic pain. Eur J Anaesthesiol 2009;26:96-100.

Kotlinska-Lemieszek A, Deskur-Smielecka E, Zaporowska-Stachowiak I. Polytherapy in patients with advanced cancer-the importance of pharmacokinetic interactions. Palliative Med 2012;26(4):579-80.

Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. Oncologist 2004;9:571-91.

Mancini R. Implementing a Standardized Pharmacist Assessment and Evaluating the Role of a Pharmacist in a Multidisciplinary Supportive Oncology Clinic. J Supportive Oncol 2012;10(3):99-106.

Maurer PM, Bartkowski RR. Drug interactions of clinical significance with opioid analgesics. Drug Safety 1993;8(1):30-48.

Metzke B, Hug MJ, Fink G, et al. Drug-drug interactions in the hematology and oncology department: A real-life assessment of frequency and severity. Blood 2012;120(21).

Van Ojik AL, Jansen PA, Brouwers JR, et al. Treatment of chronic pain in older people. Drugs & aging 1;29(8):615-25.

Weschules DJ, Bain KT, Richeimer S. Actual and potential drug interactions associated with methadone. Pain Medicine 2008;9(3):315-44.

Submodule: Adjuvante analgetica
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2015.

Uitgangsvraag
Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met adjuvante analgetica te worden behandeld?

Deelvragen:
1 Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met anti-epileptica te worden behandeld?
2 Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met antidepressiva te worden behandeld?
3 Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met NMDA receptor antagonisten te worden behandeld?
4 Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met overige adjuvante analgetica te worden behandeld?

Inleiding
Adjuvante analgetica zijn gedefinieerd als geneesmiddelen met een primaire indicatie anders dan pijn, maar met pijnstillende eigenschappen onder bepaalde omstandigheden. De groep adjuvante analgetica bestaat uit diverse geneesmiddelen uit verscheidene farmacotherapeutische klassen. Bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker kunnen ze als monotherapie worden gegeven of als toevoeging aan een opioïd. In de volgende paragrafen worden de verschillende medicatieklassen, gebruikt als adjuvante analgetica bij de behandeling van pijn bij kanker, besproken. Achtereenvolgens wordt ingegaan op:
a) anti-epileptica;
b) antidepressiva;
c) N-Methyl-D-Aspartaat (NMDA) receptor-antagonisten;
d) restgroep (lokaalanesthetica, antipsychotica, corticosteroïden, bisfosfonaten, denosumab, cannabinoïden en botuline).

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte pijnintensiteit een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en bijwerkingen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar systematic reviews, RCTs, cohort of case control studies over het gebruik van anti epileptica bij patiënten met pijn bij kanker. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 8.

Resultaten
Twaalf studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidence-tabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in bijlage vinden.

1 Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met anti-epileptica te worden behandeld?

Zoeken en selecteren
P: patiënten met kanker en pijn;
I: anti-epilepticum (pregabalin, valproate, phenytoin, carbamazepine, lamotrigin, topiramate, levetiracetam en oxcarbazepine);
C: 1) placebo; 2) ander adjuvant analgeticum;
O: pijnintensiteit gemeten met een Visual Analogue Scale en/of Numeric Rating Scale.

De literatuurzoekactie leverde 189 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:
- systematische review of vergelijkend onderzoek;
- vergelijking van gabapentin met placebo, pregabalin, valproate, phenytoin, carbamazepine, lamotrigin, topiramate, levetiracetam of oxcarbazepine;
- rapportage van pijnintensiteit.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 36 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 24 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en 12 studies definitief geselecteerd.

Twaalf studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in bijlage vinden.

Samenvatting literatuur
Beschrijving studies
<u>Anti-epileptica algemeen</u>
Jongen (2013) bestudeert in een systematische review het wetenschappelijk bewijs voor de gunstige effecten en bijwerkingen van farmacotherapeutische behandeling van neuropatische pijn bij kanker. Onder andere wordt het effect van anti-epileptica in deze review bestudeerd. Er worden in totaal 30 artikelen geïncludeerd, waarvan er 14 (n=1079, in behandelgroep n=612) de effecten van anti-epileptica (gabapentine, pregabaline, lamotrigine, levetiracetam, valproïnezuur, fenytoïne) beschreven. De primaire uitkomstmaat was de absolute risk benefit (ARB): ofwel het aantal patiënten met een gedefinieerde mate van pijnverlichting gedeeld door het totale aantal patiënten in de behandelgroep. De secundaire uitkomstmaat was de absolute risk harm (ARH): de fractie patiënten die gestopt zijn met de studie wegens bijwerkingen.

Gabapentine
Als uitgangsartikel werd de systematische review van Yan (2014) gebruikt. In deze review werd het effect van gabapentine op pijn beschreven in patiënten met pijn bij kanker of in perioperatieve pijn. Er werden tien gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCTs) geïdentificeerd die het effect van gabapentine bestudeerden bij patiënten met pijn bij kanker met in totaal 1307 patiënten. Het was niet mogelijk om de resultaten van de studies te poolen, door een grote variatie in studie opzet.

Tevens werd de cross-over RCT van Rao (2007) geïncludeerd, die de effectiviteit van gabapentine versus placebo op pijn bestudeerde bij chemotherapie geïnduceerde perifere neuropathie. Er werden 115 patiënten geïncludeerd die eerst zes weken met placebo of gabapentine werden behandeld, gevolgd door een washout periode van twee weken en vervolgens zes weken behandeling met de andere modaliteit. Pijn werd gemeten middels de Brief Pain Inventory-Short-Form (BPI) en de Short Form – McGill Pain Questionnaire.

Daarnaast werd een open-label RCT geïncludeerd. Banerjee, 2013 beschrijft in 88 patiënten met neuropatische pijn bij kanker de effectiviteit van gabapentine versus amitriptyline op pijnintensiteit. Patiënten werden gerandomiseerd naar tramadol 150 tot 200 mg plus gabapentine getitreerd van 600 tot 1800 mg oraal (n=48) of tramadol 150-200 mg plus amitriptyline getitreerd van 25 tot 100 mg oraal (n=40). De patiënten werden gedurende zes maanden gevolgd. Pijn werd gemeten volgens de Visual Analogue Scale (VAS, 0 tot 10).

Lamotrigine
Rao (2008) beschrijft in een RCT de effectiviteit van lamotrigine versus placebo bij patiënten met chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (CIPN). Er worden 131 (lamotrigine n=63) patiënten geïncludeerd en gedurende tien weken gevolgd, waarbij de dosis lamotrigine wordt opgebouwd van 25 mg naar 300 mg per dag. Pijn wordt gemeten middels de NRS 0 tot 10.

Levetiracetam
Vilholm (2008) beschrijft in een cross-over RCT de effectiviteit van levetiracetam versus placebo bij vrouwen met postmastectomie pijn syndroom. In deze studie werden 27 patiënten geïncludeerd en gedurende vier weken behandeld met levetiracetam 500 tot 3000 mg (n=15) of placebo. Daarna volgde een wash-out periode van één week, waarna de patiënten nog vier weken de andere behandeling kregen. Pijn verlichting werd gemeten met behulp van de Numeric Rating Scale (NRS).

Pregabaline
Als uitgangspaper werd de systematische review van Bennett (2013) geïncludeerd. In deze review werd de effectiviteit van pregabaline op neuropatische pijn bij patiënten met kanker bestudeerd. Er werden in totaal vijf studies gevonden, waarvan één RCT (n=120, 30 patiënten behandeld met pregabaline), drie observationele studies (n=23, 345 en 273) en één case-report. Door de variatie in studie-opzet was het niet mogelijk om de resultaten te poolen.

Daarnaast werden er vijf RCTs geïncludeerd die na de review van Bennett waren gepubliceerd.

Raptis (2013) is een RCT die de effectiviteit van pregabaline (oraal) versus fentanyl (transdermaal) beschrijft bij patiënten met neuropatische pijn bij kanker. Er werden 120 (60 per groep) patiënten geïncludeerd en gedurende vier weken gevolgd. Patiënten en behandelaars werden niet geblindeerd voor de behandeling. Pijn werd gemeten middels de Visual Analogue Scale (VAS), schaal 0 tot 10.

Mercadante (2013) beschrijft het effect van de combinatie pregabaline plus morfine versus alleen morfine op pijn in patiënten met een vergevorderd stadium van kanker. In deze studie startten 60 patiënten (26 in de pregabaline groep) met de studie en kregen zij of alleen morfine 60 mg/dag vertraagde afgifte of morfine met pregabaline 25 tot 150 mg/dag erbij. Patiënten werden gedurende vier weken gevolgd en pijn werd gemeten middels een 0 tot 10 punts NRS.

Garassino (2013) beschrijft in een RCT de effectiviteit van twee analgetische regimes op pijnintensiteit bij patiënten met neuropatische, niet chemotherapie geïnduceerde pijn bij kanker. Patiënten worden gerandomiseerd voor oxycodon 20 mg/dag plus pregabaline 50 mg/dag met ophoging van de dosering pregebaline zonodig (n=38) of voor pregabaline 50 mg/dag plus oxycodone 20 mg/dag met ophoging van de dosering oxycodon zonodig. Patiënten worden gedurende 14 dagen gevolgd. Pijnintensiteit wordt gemeten volgens een 0-10 NRS.

Mishra (2012) beschrijft een gerandomiseerde dubbelblinde studie die de effectiviteit van amitriptyline, gabapentine en pregabaline vergelijkt bij patiënten met neuropatische pijn bij kanker. Er werden 120 patiënten geïncludeerd, 30 per groep, die ofwel amitriptyline 50 tot 100 mg/dag, ofwel pregabaline 150 tot 600 mg/dag, ofwel gabapentine 600 tot 1800 mg/dag, ofwel placebo, gedurende vier weken oraal kregen. Pijn werd gemeten middels de VAS (0 tot 10).

Resultaten

<u>Anti-epileptica algemeen</u>

Pijnintensiteit

Jongen (2013) bestudeert in een systematische review het wetenschappelijk bewijs voor de gunstige effecten en bijwerkingen van farmaceutische behandeling van neuropatische pijn bij kanker. De gemiddelde ARB voor anti-epileptica, geschat op basis van 14 studies, was 0,57 (95% BI: 0,44 tot 0,70). De gemiddelde afname van pijn gemeten op de pijnschaal was 48% met anti-epileptica.

Bijwerkingen

Jongen (2013) bestudeert in een systematische review het wetenschappelijk bewijs voor de gunstige effecten en bijwerkingen van farmaceutische behandeling van neuropatische pijn bij kanker. De gemiddelde ARH was voor anti-epileptica 0,05 (95% BI: 0,02 tot 0,16), ofwel gemiddeld 5% van de patiënten moesten stoppen met de medicatie wegens bijwerkingen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met twee niveaus verlaagd, wegens imprecisie (laag patiënt aantal) en beperkingen studie opzet (geen adequate vergelijking met controlegroep mogelijk).

Gabapentine

Pijnintensiteit

Yan (2014) concludeert op basis van tien geïncludeerde studies die het effect van gabapentine op pijn bestudeerden dat gabapentine de pijnintensiteit verlaagde. Door grote variatie in studieopzet was pooling niet mogelijk. De drie studies met betrekking tot chemotherapie-geïnduceerde neuropatische pijn lieten tegengestelde resultaten zien.

Rao (2007) beschrijft in een RCT de effectiviteit van gabapentine versus placebo in patiënten met CIPN. Er wordt geen significant verschil gevonden tussen gabapentine en placebo. Echter baseline pijn scores waren laag (4/10 op een numerieke rating scale). Het is daarmee aannemelijk dat de studie de sensitiviteit mist om een verschil waar te nemen in pijnintensiteit.

Banerjee (2013) beschrijft dat op alle tijdstippen (zes maanden follow-up) er geen verschil wordt gevonden in pijnscores gemeten tussen de gabapentine en amitriptyline groep. Wel vindt in beide groepen een significante daling van pijnintensiteit plaats.

Bijwerkingen

Yan (2014) concludeert dat de meest gerapporteerde bijwerkingen overeenkomen met de bijwerkingen beschreven op de bijsluiter: slaperigheid (19%), duizeligheid (17%), ataxie (13%) en vermoeidheid (11%). Tevens worden in de literatuur perifere oedeem en seksuele problemen beschreven.

Rao (2007) geeft aan dat de incidentie van de volgende bijwerkingen niet verschilde tussen de gabapentine en de placebo groep: uitdroging, diarree, duizeligheid, dyspepsie, vermoeidheid, flatulentie, misselijkheid, uitslag, myalgie en overgeven.

Banjeree (2013) benoemt dat de incidentie van bijwerkingen niet verschilde tussen beide groepen: 12/40 bij gabapentine en 15/36 bij amitriptyline. Wel was er in de amitriptylinegroep significant vaker sprake van posturele hypotensie (9/36 vs. 2/40, p=0.02) en een droge mond (8/36 vs. 2/40, p=0.04).

Bewijskracht van de literatuur

Voor patiënten met niet-chemotherapie geïnduceerde pijn bij kanker is de bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit met één niveau verlaagd, wegens risk of bias in de geïncludeerde studies.

Voor patiënten met chemotherapie geïnduceerde pijn bij kanker is de bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit met 1 niveau verlaagd, wegens imprecisie (laag patiënten aantal).

Lamotrigine

Pijnintensiteit

Rao (2008) beschrijft in een RCT de effectiviteit van lamotrigine versus placebo in patiënten met CIPN. Er wordt geen verschil gevonden in niveau van pijnintensiteit na tien weken behandeling. De gemiddelde afname in NRS was 0,3 in de lamotrigine en 0,5 in de placebogroep (p=0,56) (95%CI worden niet weergegeven).

Bijwerkingen
Rao (2008) beschrijft dat er geen verschil wordt gezien in de incidentie van bijwerkingen tussen de lamotrigine en placebo groep. Wel zijn er meer patiënten die stoppen met de studie in de lamotriginegroep (33% vs. 18%, p=0,06) wegens bijwerkingen.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (onduidelijkheid over randomisatie, blindering, wel/niet intention to treat analyse) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Levetiracetam
Pijnintensiteit
Vilholm (2008) beschrijft in een cross-over RCT de effectiviteit van levetiracetam bij vrouwen met postmastectomie pijn syndroom. Er wordt geen verschil gevonden in mate van pijn verlichting, gemeten middels 0 tot 10 punts NRS tussen de beide groepen: levetiracetam: mediaan en range: 0 (0 tot 9), placebo: 2 (0 tot 9). Het gebruik van escape pijnmedicatie verschilde ook niet tussen de groepen.

Bijwerkingen
Vilholm (2008) beschrijft dat het aantal patiënten dat bijwerkingen rapporteerde niet significant verschilde tussen de levetiracetam (11/25) en de placebogroep (10/25) (p=0,58). Wel werd er meer vermoeidheid gerapporteerd in de levetiracetamgroep (10/25 vs. 2/25, p-waarde niet vermeld).

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet; extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid, (alleen borstkanker patiënten)) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Pregabaline
Pijnintensiteit
Bennett (2013) beschrijft in een systematische review wat het effect is van pregabaline op neuropatische pijn bij patiënten met kanker. Er wordt op basis van vijf studies (waarvan slechts één RCT, drie observationele studies en één case-report) geconcludeerd, dat het op basis van de huidige literatuur niet mogelijk is om conclusies te trekken over het effect van pregabaline op pijnintensiteit bij neuropatische pijn bij patiënten met kanker. Eén studie (23 patiënten) betrof chemotherapie-geïnduceerde neropathische pijn.

Raptis (2013) is een RCT die de effectiviteit van pregabaline (oraal) versus fentanyl (transdermaal) beschrijft bij patiënten met neuropatische pijn bij kanker. In de pregabalinegroep ondervond een significant groter proportie van de patiënten een daling >30% op de VAS schaal, dan in de fentanyl groep: pregabaline: 73%, (95% CI 60% tot 84%); fentanyl: 37%, (95% CI 25% tot 50%), p<0,001. Tevens was de gemiddelde percentage van pijn verandering significant groter in de pregabaline groep: pregabaline: 46%, (95% CI 40% tot 53%); fentanyl: 22%, (95% CI 15% tot 30%), p<0,001.

Mercadante (2013) beschrijft het effect van de combinatie pregabaline plus morfine versus alleen morfine op pijn in patiënten met een vergevorderd stadium van kanker.

Pijnintensiteit is na vier weken behandeling niet significant lager in de pregabaline plus morfinegroep (NRS±SD: 3,5±1,9) dan in de morfinegroep (2,7 ± 1,8) p=0,29.

Garassino (2013) beschrijft dat er geen significant verschil wordt gevonden in afname van pijnintensiteit tussen de beide groepen. In de oxycodon plus ophoging pregabalinegroep ervoer 77% van de patiënten een minstens 33% daling in pijnintensiteit; in de pregabaline plus ophoging oxycodongroep was dit 64%; p=0,25.

Mishra (2012) beschrijft in een RCT dat de effectiviteit van amitriptyline op neuropatische pijn bij behandeling gedurende vier weken gelijk was aan die van gabapentine en placebo, terwijl de pregabalinegroep in week drie en vier een significant lagere pijnscore aangaf. In alle vier de groepen vindt een significante daling van pijnscores plaats over tijd.

Bijwerkingen
Bennett (2013) beschrijft dat duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, vermoeidheid, droge mond, misselijkheid, ataxie, tremor, perifeer oedeem, gewichtstoename, wazig zien en obstipatie voorkomen. Dit is ook in overeenkomst met de bijsluiter van pregabaline.

Raptis (2013) beschrijft dat er significant meer bijwerkingen worden gezien in de fentanylgroep (57%), dan in de pregabalinegroep (27%), p<0,009. Tevens stoppen er meer patiënten met de studie wegens bijwerkingen in de fentanylgroep (17%) dan in de pregabalinegroep (5%), p=0,04. De meest gerapporteerde bijwerkingen in de fentanylgroep waren (incidentie wordt niet vermeld): slaperigheid en misselijkheid.

Mercadante (2013) beschrijft dat er geen verschil wordt gevonden in de incidentie van de volgende bijwerkingen in de pregabaline plus morfine versus de placebogroep: misselijkheid, overgeven, duizeligheid, verwarring, droge mond en obstipatie.

Nishihara (2013) beschrijft dat in alle drie de groepen duizeligheid en slaperigheid als bijwerkingen worden gerapporteerd. De frequenties van de bijwerkingen en de verhouding per groep worden echter niet vermeld.

Garassino (2013) beschrijft dat de incidentie van bijwerkingen (obstipatie, slaperigheid, verwarring, jeuk misselijkheid) niet significant verschilde tussen de groepen.

Mishra (2012) beschrijft dat de incidentie van bijwerkingen gelijk was in de vier groepen, in week vier waren er zelfs significant meer bijwerkingen in de placebogroep.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (onduidelijkheid in randomisatie procedures en allocatie concealment, vroegtijdig afbreken studie waardoor power-issues); tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Laag GRADE	Er is bewijs van lage kwaliteit dat bij het gebruik van anti-epileptica (gabapentine, pregabaline, valproïnezuur, fenytoïne, lamotrigine, levetiracetam) bij neuropatische pijn en bij gecombineerde nociceptieve en neuropatische pijn bij kanker 57% (95%BI: 44-70%) van de patiënten een klinisch relevante verbetering in pijnintensiteit ervaren. *Jongen, 2013*

Matig GRADE	Er is bewijs van matige kwaliteit dat gabapentine effectief is bij de behandeling van niet-chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn bij patiënten met kanker. *Yan, 2014*

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of gabapentine effectief is bij de behandeling van chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn bij patiënten met kanker. *Rao, 2007; Yan 2014*

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat lamotrigine niet effectief is voor het verlichten van neuropatische pijn in patiënten met chemotherapie geïnduceerde perifere neuropathie. *Rao, 2008*

Laag GRADE	Er is bewijs van lage kwaliteit dat levetiracetam niet effectief is bij patiënten met het chronische postmastectomie pijnsyndroom. *Vilholm, 2008*

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat pregabaline effectief is voor het verlichten van neuropatische pijn bij patiënten met kanker. *Bennett, 2013; Mercadante, 2013; Nishihara, 2013; Raptis, 2013*

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat pregabaline effectief is voor het verlichten van neuropatische pijn bij patiënten met kanker. *Garassino, 2013; Raptis, 2013*

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat pregabaline is bij de behandeling van chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn bij patiënten met kanker. *Bennet, 2013*

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat pregabaline effectief is voor het verlichten van pijn bij botmetastasen bij patiënten met kanker. *Nishihara, 2013*

Geen beoordeling-	Over de effectiviteit van carbamazepine, topiramaat en oxcarbazepine bij pijn bij patiënten met pijn bij kanker kan geen uitspraak worden gedaan.

2 Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met antidepressiva te worden behandeld?

Zoeken en selecteren

P: patiënten met kanker en pijn;
I: antidepressivum (TCA; SNRI; SSRI; amitriptyline; nortriptyline; duloxetine; imipramine; doxepine; venlafaxine; bupropion; citalopram; clomipramine; desipramine; fluoxetine; mirtazepine; paroxetine; sertraline);
C: 1) placebo; 2) ander adjuvant analgeticum;
O: pijnintensiteit gemeten met een Visual Analogue Scale en/of Numeric Rating Scale.

De literatuurzoekactie leverde 208 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische review, of origineel vergelijkend onderzoek;
- er wordt gekeken naar de effectiviteit van een antidepressivum als adjuvant analgeticum;
- pijnintensiteit wordt gemeten;
- patiënten met pijn bij kanker.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 21 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 11 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en tien studies definitief geselecteerd.

Tien studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidence-tabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in bijlage vinden.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Antidepressiva algemeen

Jongen (2013) bestudeert in een systematische review het wetenschappelijk bewijs voor de gunstige effecten en bijwerkingen van farmaceutische behandeling van neuropatische pijn bij kanker. Onder andere wordt het effect van antidepressiva in deze review bestudeerd. Er worden in totaal 30 artikel geïncludeerd, waarvan er vijf (n=189, in behandelgroep n=95) de effecten van antidepressiva (amitriptyline, vier studies en

venlafaxine, één studie) beschreven. Opvallend was dat duloxetine niet geïncludeerd was in de zoekopdracht. De primaire uitkomstmaat was de absolute risk benefit (ARB): ofwel het aantal patiënten met een gedefinieerde mate van pijnverlichting gedeeld door het totale aantal patiënten in de behandelgroep. De secundaire uitkomstmaat was de absolute rik harm (ARH): de fractie patiënten die gestopt was met de studie wegens bijwerkingen.

Bennett (2010) is een systematische review die het effect van adjuvante analgetica (antidepressiva en anti-epileptica) op neuropatische pijn bij kanker beschrijft. In deze review worden acht studies geïncludeerd, waarvan twee de effectiviteit van antidepressiva beschrijven (één studie amitriptyline (Mercandante, 2002), n=15; één studie imipramine (Walsh, 1986), n=69; beide gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCTs)).

Serotonin Reuptake Inhibitors

Venlafaxine

Durand (2011) beschrijft in een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) in 48 patiënten de effecten van venlafaxine op oxaliplatine-geinduceerde neuropatische pijn. De patiënten kregen één uur vooraf aan de eerste oxaliplatine chemotherapie ofwel 50mg venlafaxine of placebo en vervolgens 37,5mg vertraagde afgifte venlafaxine of placebo eenmaal daags van dag 2 tot 11. Pijn werd gemeten middels de Numeric Rating Scale (0 tot 10).

Duloxetine

Smith (2013) beschrijft in een gerandomiseerde cross-over trial in 231 patiënten met chemotherapie-geïnduceerde neuropathie het effect van duloxetine 60mg 1dd versus placebo gedurende vijf weken op neuropatische pijn. In de eerste randomisatieperiode maken 88 patiënten in de duloxetinegroep en 99 patiënten in de placebogroep de eerste studie periode van vijf weken af. Na een washout periode van drie weken start de tweede studieperiode. Deze wordt door 81 patiënten in de behandelgroep en 74 in de placebogroep afgemaakt. Er is meer uitval in de duloxetinegroep dan in de placebogroep wegens bijwerkingen. Pijn werd gemeten volgens de Brief Pain Inventory (BPI), intensiteit gemeten op een schaal van 0 tot 10.

Tricyclische Antidepressiva

Amitriptyline

Banerjee (2013) beschrijft een open-label RCT in 88 patiënten met neuropatische pijn bij kanker de effectiviteit van gabapentine versus amitriptyline op pijn. Patiënten worden gerandomiseerd naar tramadol 150 tot 200 mg plus gabapentine getitreerd van 600 tot 1800 mg oraal (n=48) of tramadol 150 tot 200 mg plus amitriptyline getitreerd van 25 tot 100 mg oraal (n=40). De patiënten worden gedurende zes maanden gevolgd. Pijn wordt gemeten volgens de Visual Analogue Scale (VAS, 0 tot 10).

Mishra (2012) beschrijven een gerandomiseerde dubbelblinde studie die de effectiviteit van amitriptyline, gabapentine en pregabaline vergelijkt bij patiënten met neuropatische pijn bij kanker. Er werden 120 patiënten geïncludeerd, 30 per groep, die ofwel amitriptyline 50 tot 100 mg/dag, ofwel pregabaline 150 tot 600 mg/dag, ofwel gabapentine 600 tot 1800 mg/dag, ofwel placebo, gedurende vier weken oraal kregen. Pijn werd gemeten middels de VAS (0 tot 10).

Kautio (2008) beschrijft een gerandomiseerde geblindeerde trial, waarin de effectiviteit van amitriptyline wordt bestudeerd bij patiënten met neuropatische pijn geïnduceerd door chemotherapie. Er worden 44 patiënten geïncludeerd en uiteindelijk 17 gerandomiseerd voor de amitriptylinegroep (10 mg/dag, titreren naar max 50 mg/dag) en 16 voor placebo. Patiënten werden gedurende acht weken behandeld. Pijn werd gemeten volgens de Verbal Rating Scale (0 tot 5).

Imipramine
Young-Chang (2009) beschrijft een gerandomiseerde gecontroleerde trial waarin de effectiviteit van gabapentine plus imipramine, versus enkel gabapentine of enkel imipramine wordt vergeleken op neuropatische pijn bij kanker. Patiënten worden gerandomiseerd vier groepen: 1) gabapentine 200 mg + imipramine 10 mg tweemaal daags (n=14), 2) gabapentine 200 mg tweemaal daags (n=14), 3) gabapentine 400 mg tweemaal daags (n=12), 4) imipramine 10 mg tweemaal daags (n=12). Bij aanvang van de studie en zeven dagen na aanvang van de behandeling werd de pijn gemeten volgens een 0 tot 10 NRS.

Nishihara (2013) beschrijft een gerandomiseerde gecontroleerde trial waarin de effectiviteit van een antidepressivum plus anti-epilepticum versus alleen een anti-epilepticum op pijn bij botmetastasen wordt getest. Patiënten worden gerandomiseerd voor een behandeling met alleen pregabaline (50 mg driemaal daags, n=12), pregabaline plus imipramine (25 mg driemaal daags plus 5 mg tweemaal daags, n=12) en pregabaline plus mirtazapine (25 mg driemaal daags plus 7,5 mg tweemaal daags, n=13) gedurende 14 dagen. Pijn wordt dagelijks gemeten volgens een 0-10 NRS.

Resultaten
<u>Antidepressiva algemeen</u>
Pijnintensiteit
Jongen (2013) bestudeert in een systematische review het wetenschappelijk bewijs voor de gunstige effecten en bijwerkingen van farmaceutische behandeling van neuropatische pijn bij kanker. De gemiddelde ARB voor antidepressiva, geschat op basis van vijf RCTs, was 0,55 (95% BI: 0,40 tot 0,69). De gemiddelde afname van pijn gemeten op de pijnschaal was 25% met antidepressiva.

Bennett (2010) beschrijft dat de twee geïncludeerde RCT bewijs leveren dat de toevoeging van een antidepressivum aan opioiden bij pijn bij kanker binnen vier tot acht dagen leidt tot een afname van pijn. Echter is een pijnafname op een 0 tot 10 schaal van >1 onwaarschijnlijk, wat vraagtekens zet bij de klinische relevantie van de verbetering van pijnklachten.

De in Bennett (2010) geïncludeerde RCT Mercadante (2002) vergelijkt behandeling met een opioïd en amitriptyline 50 mg eenmaal daags, gedurende 14 dagen met een opioïd plus placebo. Pijnintensiteit wordt met een 0 tot 10 Numeric Rating scale gemeten. Alhoewel de ergste pijn significant lager is in de amitriptylinegroep (7,0 vs. 7,9 p=0,035) versus placebo, is de gemiddelde pijn niet lager (4,7 vs. 5,4, p>0,05). Tevens is de mate van pijn verlichting (gemeten met 0 tot 10 schaal) niet significant hoger in de amitriptyline groep: 3,5 vs. 2,3 p>0,05.

De andere in Bennet (2010) geïncludeerde RCT Walsh (1986) vergelijkt een behandeling van opioïd plus imipramine 50 tot 75mg/dag met enkel opioïd gedurende zeven dagen. Er worden geen getallen vermeld van pijnscores, maar wel dat pijnscores in beide groepen vergelijkbaar waren.

Bijwerkingen
Jongen (2013) bestudeert in een systematische review het wetenschappelijk bewijs voor de gunstige effecten en bijwerkingen van farmaceutische behandeling van neuropatische pijn bij kanker. De gemiddelde ARH was voor antidepressiva 0,13 (95% BI: 0,07 tot 0,21), ofwel gemiddeld 13% van de patiënten moesten stoppen met de medicatie wegens bijwerkingen.

Bennett (2010) beschrijft dat de incidentie van slaperigheid, verwardheid en een droge mond significant (p<0,05) hoger was in de groep patiënten die een antidepressivum kreeg in vergelijking met de groep die placebo kreeg.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met twee niveaus verlaagd gezien imprecisie (afname in pijnintensiteit niet klinisch relevant) en beperking in onderzoeksopzet (geen vergelijking met controlegroep in review Jongen, 2013).

<u>Serotonin Reuptake Inhibitors</u>
Venlafaxine
Pijnintensiteit
Durand (2011) beschrijft in een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) in 48 patiënten de effecten van venlafaxine op oxaliplatine-geïnduceerde neuropatische pijn. Er waren significant meer patiënten in de venlafaxinegroep zonder neurotoxiciteit versus placebo: 31% vs. 5%, p=0,03. Venlafaxine was significant beter dan placebo in het verlichten van stekende pijn (p<0,001), pijn getriggerd door kou (p=0,06) en tevens was het algemeen functioneren van de patiënt beter in de venlafaxinegroep (p<0,001). Na drie maanden was de neuro-sensoire toxiciteit minder ernstig in de venlafaxine groep. Graad 3 toxiciteit was 0% in de venlafaxinegroep versus 33% bij placebo, p=0,03. Tevens was er meer graad 0 toxiciteit (ofwel geen toxiciteit) in de venlafaxinegroep: 39% vs. 6%, p=0,06.

Bijwerkingen
Durand (2011) beschrijft dat er geen ernstige (graad 3 tot 4) bijwerkingen werden gerapporteerd in de venlafaxinegroep. Wel waren graad 1 tot 2 bijwerkingen frequent: misselijkheid (43%) en asthenie (39%).

Amr (2010) beschrijft dat er vaker slaperigheid en duizeligheid werd gerapporteerd in de venlafaxine en gabapentinegroep in vergelijking met placebo, als was dit verschil niet significant. In de gabapentine en venlafaxinegroep klaagde ca. 50% van de patiënten over misselijkheid en 33% over overgeven binnen 24 uur na de ingreep. Er was geen verschil in incidentie hiervan tussen de behandelgroepen.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (onduidelijkheid over randomisatie methode); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Duloxetine

Pijnintensiteit

Smith (2013) beschrijft in een gerandomiseerde cross-over trial in 231 patiënten met chemotherapie-geïnduceerde neuropathie het effect van duloxetine 60 mg eenmaal daags versus placebo gedurende vijf weken op neuropatische pijn. De patiënten in de duloxetinegroep beschreven een grotere afname in de gemiddelde pijn (gemiddelde verandering pijnscore: 1,06 (95% BI: 0,72 tot 1,40) versus placebo: 0,34 (95%BI: 0,01 tot 0,66), p=0,003. Het verschil in pijnscore voor en na behandeling was ook groter in de duloxetinegroep in vergelijking met placebo: 0,73 (95%CI 0,26 tot 1,20). In de duloxetinegroep rapporteerden 59% van de patiënten een afname van pijn, versus 38% in de placebogroep.

Bijwerkingen

Smith (2013) beschrijft dat er geen ernstige of matig-ernstige (graad 4 en 5) bijwerkingen werden gerapporteerd in de duloxetinegroep, wel waren er meer gemiddeld-ernstige (graad 3) bijwerkingen in de duloxetine (7%) versus placebogroep (3%). De meest voorkomende bijwerkingen waren vermoeidheid (7%), slapeloosheid (5%) en misselijkheid (5%).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met twee niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie); ongelijke uitval wegens bijwerkingen in de placebo- en behandelgroep en onduidelijkheid over of er een intention-to-treat analyse is uitgevoerd.

Tricyclische Antidepressiva

Amitriptyline

Pijnintensiteit

Banerjee (2013) beschrijft in een open-label RCT de effectiviteit van amitriptyline versus gabapentine op neuropatische pijn bij patiënten met pijn bij kanker. Op alle tijdstippen (zes maanden follow-up) wordt er geen verschil in pijnscores gemeten tussen de gabapentine- en amitriptylinegroep. Wel vindt in beide groepen een significante daling van pijnintensiteit plaats.

Mishra (2012) beschrijft in een RCT dat de effectiviteit van amitriptyline op neuropatische pijn bij behandeling gedurende vier weken gelijk was aan die van gabapentine en placebo, terwijl de pregabalinegroep in week drie en vier een significant lagere pijnscore aangaf. In alle vier de groepen vindt een significante daling van pijnscores plaats over tijd.

Kautio (2008) beschrijft een gerandomiseerde geblindeerde trial, waarin de effectiviteit van amitriptyline ten opzicht van placebo wordt bestudeerd bij patiënten met chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn. Er wordt geen verschil gevonden in pijnscore tussen de beide groepen na een behandeling van acht weken.

Bijwerkingen

Banjeree (2013) benoemt dat de incidentie van bijwerkingen niet verschilde tussen beide groepen: 12/40 bij gabapentine en 15/36 bij amitriptyline. Wel was er in de amitriptylinegroep significant vaker sprake van posturele hypotensie (9/36 vs. 2/40, p=0,02) en een droge mond (8/36 vs. 2/40, p=0,04).

Mishra (2012) beschrijft dat de incidentie van bijwerkingen gelijk was in de vier groepen, in de week vier waren er zelfs significant meer bijwerkingen in de placebogroep.

Kautio (2008) beschrijft de bijwerkingen niet expliciet. Wel wordt er genoemd dat er drie patiënten vroegtijdig met de studie gestopt waren wegens bijwerkingen, allen in de placebogroep.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet: het geringe aantal patiënten (imprecisie); hoge drop-out percentages; geen intention to-treat analyses.

Imipramine
Pijnintensiteit
Young-Chang (2009) beschrijft een gerandomiseerde gecontroleerde trial waarin de effectiviteit van gabapentine plus imipramine, versus enkel gabapentine of enkel imipramine wordt vergeleken op neuropatische pijn bij kanker. Na zeven dagen behandeling is de NRS significant (p=0,005) lager in de gabapentine- plus imipraminegroep (2, range 2 tot 3) versus de gabapentine 400 mg/dag (4,5 range 3 tot 6), gabapentine 800 mg/dag (4, range 3 tot 5) en imipramine (5 range 3 tot 6,5) groepen. Tevens is het aantal pijn episodes kleiner in de gabapentine- plus imipraminegroep (1, range 0 tot 2) versus de gabapentine 400mg/dag (3, range 3 tot 4), gabapentine 800 mg/dag (3,5 range 3,5 tot 4,5) en imipramine (4 range 3 tot 6) groepen (p<0,001) en is de totale dosering gebruikte opioïd rescue medicatie dan ook lager (p=0,008).

Nishihara (2013) beschrijft een gerandomiseerde gecontroleerde trial waarin de effectiviteit van een antidepressivum plus anti-epilepticum versus alleen een anti-epilepticum op pijn bij botmetastasen wordt getest. Vanaf dag drie zijn de pijnscores in de pregabaline- plus imipraminegroep en de pregabaline- plus mirtazapinegroep significant lager dan in de pregabalinegroep en dit blijft het geval tot dag 14 (einde follow-up).

Bijwerkingen
Young-Chang (2009) beschrijft in de imipraminegroep milde slaperigheid bij 4/12 patiënten, milde duizeligheid bij 1/12 patiënt en misselijkheid bij 1/12 patiënt. In de imipramine- plus gabapentinegroep hebben 5/14 patiënten last van milde duizeligheid en 1/14 van misselijkheid. In de gabapentine 800 mg/dag -groep wordt significant meer duizeligheid (mild en ernstig) gezien dan in de overige drie groepen.

Nishihara (2013) beschrijft dat in alle drie de groepen duizeligheid en slaperigheid als bijwerkingen worden gerapporteerd. De frequenties van de bijwerkingen en de verhouding per groep worden echter niet vermeld.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met 3 niveaus verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (blindering onduidelijk, geen informatie over eventuele loss to follow-up) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Laag GRADE	Er is bewijs van lage kwaliteit dat bij het gebruik van amitriptyline en venlafaxine bij neuropatische pijn en bij gecombineerde nociceptieve en neuropatische pijn bij kanker 55% (95%BI: 40-69%) van de patiënten een klinisch relevante verbetering in pijnintensiteit ervaren. *Jongen, 2013*

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat kortdurend gebruik (7-14 dagen) van amitriptyline en imipramine niet leidt tot vermindering van pijnintensiteit bij patiënten met neuropatische pijn bij kanker. *Bennett, 2010*

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat postoperatieve behandeling met venlafaxine gedurende tien dagen het risico op chronische neuropatische pijn na mastectomie vermindert. *Amr, 2010*

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat kortdurende behandeling met venlafaxine rondom oxaliplatine behandeling het risico op chemotherapie-geïnduceerde neuropatische pijn vermindert. *Durand, 2011*

Laag GRADE	Er is bewijs van lage kwaliteit dat duloxetine effectief is bij de behandeling van neuropatische pijn bij patiënten met chemotherapie-geïnduceerde neuropathie. *Smith, 2013*

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat amitriptyline effectief is voor de behandeling van neuropatische pijn bij patiënten met kanker. *Banerjee, 2013; Mishra, 2012*

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat amitriptyline niet effectief is voor de behandeling van chemotherapie-geïnduceerde neuropatische pijn bij patiënten met kanker. *Kautio, 2008*

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat imipramine gecombineerd met een lage dosering anti-epilepticum effectiever is voor de behandeling van pijn bij botmetastasen dan een anti-epilepticum alleen. *Nishihara, 2013; Young-Chang, 2009*

3 Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met NMDA receptorantagonisten te worden behandeld?

Zoeken en selecteren

P: patiënten met kanker en pijn;
I: NMDA receptorantagonist (ketamine; memantine; amantadine; dextrometorphan);
C: 1) placebo; 2) ander adjuvant analgeticum;
O: pijnintensiteit gemeten met een Visual Analogue Scale en/of Numeric Rating Scale.

De literatuurzoekactie leverde 217 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: relevantie voor het beantwoorden van de uitgangsvraag, origineel onderzoek of een systematische review, overeenkomst tussen de studiepopulatie en de patiëntgroep voor wie de richtlijn bedoeld is, overeenkomst tussen de uitgangsmaten van de studie en de gekozen uitgangsmaten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 20 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 17 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en vier studies definitief geselecteerd.

Voor ketamine zijn twee reviews en twee RCTs opgenomen in de literatuuranalyse.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Ketamine

Voor de vergelijking van ketamine versus placebo (als aanvulling op therapie met opioïden) werd de Cochrane review van Bell (2012) als uitgangspunt genomen. Voor deze review werd van 1966 tot mei 2012 gezocht in de Cochrane library, Medline en Embase. Twee Randomized Controlled Trials (RCTs) van volwassenen met kanker en pijn bij behandeling met opioïden werden geïncludeerd. Studies waarbij patiënten al een NMDA-receptor antagonist gebruikten of vrijwilligers waren werden geëxcludeerd. Daarnaast werd de review van Bredlau (2013) meegenomen, een systematische review die de effectiviteit van ketamine op pijnintensiteit bij chronische pijn bij kanker bestudeert. Er werden in deze review vijf RCTs (en zes observationele studies en één case series) geïncludeerd. Twee RCTs waren dezelfde als bij Bell (2013), één was Hardy (2013) (zie hieronder) en twee waren RCTs die niet in Bell (2013) geïncludeerd omdat zij geen placebo- (maar actieve) controlegroep hadden en er “design flaws” waren. De reden om deze review te includeren was dat de bijwerkingen van ketamine op systematische wijze waren vastgelegd en beschreven in deze publicatie.

Om ook de meest recente literatuur mee te nemen is aan de hand van dezelfde selectiecriteria nog één additionele RCT die na mei 2012 is gepubliceerd geïncludeerd in deze literatuuranalyse: Hardy (2012). In deze RCT werden 185 patiënten geïncludeerd, waarvan er 93 werden gerandomiseerd voor een behandeling met ketamine en de overige 92 voor placebo. Ketamine werd in een opbouwschema van 100, 300 en 500 mg per 24 uur intraveneus toegediend. De dosering werd elke 24 uur verhoogd indien de toegediende dosis de pijn onvoldoende verlichtte (<2 punten verbetering op de BPI schaal). De patiënten waren gemiddeld 64 jaar oud en 51% was man. Daarnaast werd Salas (2012) geïncludeerd, een RCT die de effectiviteit van ketamine samen met morfine (n=11) versus morfine samen met placebo (n=9) op pijnintensiteit bestudeerden in patiënten met pijn bij kanker. Patiënten werden gedurende 48 uur gevolgd. Pijn werd

gemeten aan de hand van de Numeric Pain Intensity Scale (NPIS 0 tot 10). Deze RCT werd voor de review van Bell (2012) gepubliceerd, maar niet meegenomen in de review omdat de controlegroep minder dan tien patiënten bevatte.

Resultaten

Pijnintensiteit

In de review van Bell (2012) wordt geconcludeerd dat er onvoldoende bewijs is aangaande het effect van ketamine als adjuvant van opioïden bij pijn bij kanker. Bredlau (2013) concludeert dat ketamine mogelijk een optie is voor de behandeling van hardnekkige chronische pijn bij kanker, maar dat er veel beperkingen in de bewijskracht hiervoor zijn. Hardy (2012) concludeert dat het gebruik van ketamine geen significante verbetering oplevert in pijnintensiteit in vergelijking met placebo als adjuvant bij opioïden gebruik bij pijn bij kanker. Eenzelfde conclusie werd getrokken uit de RCT van Salas (2012) (niet geïncludeerd in de review van Bell omdat één van de groepen minder dan tien patiënten bevatte. In deze laatste studie wordt gesuggereerd dat er responders van non-responders te onderscheiden zijn: 4 van de 11 patiënten hadden een afname van >3 punten op de VAS schaal.

In de review van Bell (2012) wordt geconcludeerd dat ketamine een belangrijk, maar zeker geen perfect, middel is voor de behandeling van refractaire pijn bij patiënten met kanker. En dat de literatuur het overwegen van toevoegen van ketamine ondersteunt.

Bijwerkingen

Er werden geen studies gevonden over de bijwerkingen van esketamine.

Bredlau (2013) geeft een overzicht van de meest voorkomende bijwerkingen van ketamine en de incidentie hiervan: slaperigheid (45%), misselijkheid/overgeven (33%), obstipatie (31%), gevoel van dronkenschap (46%), hallucinaties (14%), duizeligheid (12%), depersonalisatie / derealisatie (30%), injectie-gerelateerde complicaties (bij subcutane toediening, 11%), vermoeidheid (23%). De volgende bijwerkingen worden ook genoemd maar is de genoemde incidentie minder dan 15 cases, dus de incidentie in percentage niet goed te bepalen: nystagmus, anorexie, verwarring, verhoogde bloeddruk, hypoxie, arritmieën, dysurie/urineretentie, spraakproblemen, pruritus, geheugenproblemen, droom stoornissen, angst, zwakte van de benen, agitatie, spasmen, diplopie, dysfagie en steriele abcessen.

Hardy (2012) beschrijft meer en ernstigere “adverse events” in de ketaminegroep versus placebo. De incidence rate ratio van adverse events was 1,95 95% BI 1,46 tot 2,61 p<0,001 voor de ketamine groep. Tevens was de odds ratio (OR) voor het ervaren van de ernstigere adverse events 1,09 95% BI 1,00 tot 1,18 p=0,039. De meest voorkomende bijwerkingen waren: irritatie injectieplaats (intraveneuze toediening), slaperigheid, duizeligheid en cognitieve verstoring. In de ketaminegroep werd tevens een significante toename in psychotoxiciteit over tijd gemeten ten opzichte van placebo.

Salas (2012) beschrijft dat de incidentie van de volgende bijwerkingen niet significant verschilt tussen de interventiegroep en de controlegroep: vermoeidheid, misselijkheid, depressie, angst, slaperigheid, eetlust, kortademigheid en algemeen welbevinden.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is voor Ketamine met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet; extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid); het geringe aantal patiënten (imprecisie) in de review enerzijds en hoger dan geanticipeerde drop-out in de RCT anderzijds.

Conclusies

Laag GRADE	Er is bewijs van lage kwaliteit dat adjuvante behandeling met ketamine als aanvulling op opioïd gebruik bij pijn bij kanker leidt tot vermindering van pijn. *Bell, 2012; Bredlau, 2013; Hardy, 2012*

Geen beoordeling	Over de effectiviteit van memantine en amantadine bij patiënten met pijn bij kanker kan geen uitspraak worden gedaan.

4 Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met overige adjuvante analgetica te worden behandeld?

Zoeken en selecteren

P: patiënten met kanker en pijn;
I: local anesthetic; cannabinoid; lidocaine; capsaicin; BTX-A; botulinumtoxin; corticosteroid; dexamethasone;
C: 1) placebo; 2) ander adjuvant analgeticum;
O: pijnintensiteit gemeten met een Visual Analogue Scale en/of Numeric Rating Scale.

De literatuurzoekactie leverde 696 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische reviews, gerandomiseerde, gecontroleerde studies en observationele studies;
- waarin de effectiviteit van locale analgetica, cannabinoïden, lidocaïne, capsaicine, BTX/A, botuline toxine, corticosteroïden, wordt bestudeerd op pijnintensiteit;
- met als controlegroep placebo of een ander analgeticum;
- het middel moet primair als analgeticum worden voorgeschreven;
- bij patiënten met pijn bij kanker;
- follow-up tijd onbepaald;
- artikel moet relevant zijn voor de Nederlandse klinische praktijk, dat wil zeggen, het beschreven analgeticum moet in Nederland verkrijgbaar zijn.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 46 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 36 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en tien studies definitief geselecteerd.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Cannabinoïden

Als uitgangsartikel werd de systematische review van Campbell (2001) gebruikt. Deze review beschrijft de literatuur die de effectiviteit van cannabinoïden bij pijn bestudeert. In een subhoofdstuk wordt de effectiviteit van cannabinoïden bij pijn bij kanker beschreven. In totaal worden er vijf studies (vier papers), cross-over studies die het effect van cannabinoïden vergelijken met placebo, codeïne of secobarbital bij patiënten met pijn bij kanker. Alle geïncludeerde studies hebben kleine (n=10-37) patiënt-aantallen en een korte (zes tot zeven uur) follow-up tijd.

Tevens is een randomized controlled trial: Johnson (2013) geïncludeerd, die de effectiviteit van tetrahydrocannabinol:cannabidiol (THC:CBD) versus THC versus placebo bestudeert. Er werden 177 patiënten (58 tot 60 per groep) in deze studie geïncludeerd. Pijn werd gemeten volgens de Numeric Rating Scale (NRS). Patiënten werden gedurende twee weken gevolgd.

Corticosteroïden

Als uitgangsartikel werd de systematische review van Paulsen (2013) gebruikt. In deze review werden vier studies geïncludeerd die de effectiviteit van corticosteroïden (methylprednisolon en dexamethason) op pijn bij kanker beschrijven. De geïncludeerde studies varieerden in patiënt grootte (n=40, 51, 173, 403) en follow-up tijd (vijf dagen, zeven dagen, acht weken en acht weken). Bij beoordeling van de kwaliteit van de studies werd de bewijskracht gegradeerd als zeer laag.

Paulsen (2014) is een RCT, die de effectiviteit van methylprednisolon 32mg versus placebo bestudeert in 47 patiënten (n=25 methylprednisolon) met pijn bij een gevorderd stadium van kanker. Patiënten worden gedurende zeven dagen behandeld en gevolgd. Pijn wordt gemeten met de Numeric Rating Scale (NRS) 0 tot 10 punten.

Daarnaast werden een viertal studies geïncludeerd die specifiek het effect van corticosteroïden op “pain flare” na radiotherapie beschreven. “Pain flare” werd hierbij gedefinieerd als een verschil in toename in ergste pijn van twee punten op een 11-punts pijnschaal in zonder een afname in gebruik van pijnstillers of een 25% toename in inname van pijnstillers zonder afname in ergste pijn score. Hierbij was de voorwaarde ook dat de ergste pijn score en/of de inname van pijnstillers weer normaliseerden naar baseline niveau (om onderscheid te maken met progressieve ziekte).

Chow (2007) beschrijft een prospectieve observationele studie met enkel een interventiegroep, waarin 33 patiënten met botmetastasen die radiotherapie krijgen minstens een uur van tevoren oraal dexamethason innemen. De incidentie van “pain flare” en de pijnintensiteit (middels de BPI 0 tot 10) werden gemeten gedurende tien dagen.

Hird (2009) beschrijft een prospectieve observationele studie met enkel een interventiegroep, waarin 62 patiënten met botmetastasen die radiotherapie krijgen van tevoren en drie dagen na de radiotherapie dexamethason oraal innemen. De incidentie van “pain flare” en de pijnintensiteit (middels de European Organization for Reserach and Treatment of Cancer (EORTC)) werden gemeten tot zes weken na de laatste radiotherapie

behandeling. In totaal worden 41 patiënten geanalyseerd, die de volledige follow-up afmaken.

Mahmoud (2014) is een RCT die de effectiviteit van orale dexamethason (n=68) ter preventie van “pain flare” vergelijkt ten opzichte van geen profylaxe (n=79) bij patiënten met botmetastasen. Pijnintensiteit werd gemeten middels de BPI (0 tot 10). Patiënten werden tot tien dagen na de laatste radiotherapie behandeling gevolgd.

Yousef (2014) is een RCT die de effectiviteit van intraveneuze methylprednisolon (n=60) versus placebo (n=60) bestudeert bij patiënten met wervelmetastasen. De primaire uitgangsmaat is de incidentie van “pain flare”, daarnaast wordt ook de pijnintensiteit bestudeerd (NRS 0-10). De patiënten worden gedurende vier weken gevolgd.

Locaalanesthetica

Er werd één cross-over RCT geïncludeerd Sharma (2009). In deze studie werd het effect van intraveneuze lidocaïne toediening versus placebo op pijnintensiteit bestudeerd. Patiënten met opioïd-refractaire pijn bij kanker kregen een infuus met of lidocaïne of placebo en 14 dagen later een infuus met het andere. Er werden 62 patiënten geïncludeerd, waarvan er 50 beide behandelingen ondergingen en werden geanalyseerd. Pijnintensiteit werd gemeten met de Numeric Rating Scale (0 tot 10).

Resultaten

Cannabinoïden

Pijnintensiteit

Campbell (2001) concludeert in een systematische review waarin negen cross-over studies (waarvan vijf bij patiënten met kanker) dat nociceptieve pijn in het beste geval even goed met 60mg codeïne als met een enkele dosis orale cannabinoïd kan worden behandeld. Er worden geen studies gevonden waarin de effectiviteit van gerookte cannabis wordt bestudeerd.

Johnson (2010) concludeert in een RCT in 177 patiënten dat de daling van NRS in de THC:CBD-groep (-1,37 95% BI niet weergegeven) significant meer is dan in de placebogroep (-0,69), p=0,014. Daarbij is er geen significant verschil tussen de daling in NRS score tussen de THC-groep (-1,01), p=0,25. In de THC: CBD-groep hadden 23 (43%) van alle patiënten een 30% daling in pijnscore (responders), in de THC-groep waren dit 12 (23%) mensen en 12 (21%) in de placebogroep. Er waren significant meer responders in de THC:CBD-groep vergeleken met placebo: odds ratio: 2,81 (95% BI 1,22 tot 6,50 p=0,006). Er werden geen verschillen tussen de groepen gezien voor gebruik van medicatie van doorbraakpijn.

Bijwerkingen

Campbell (2001) concludeert in een systematische review waarin negen cross-over studies (waarvan vijf bij patiënten met kanker) dat slaperigheid (40%), sedatie en een verlaagde bloeddruk als bijwerkingen worden gerapporteerd bij studies met orale cannabinoïden.

Johnson (2013) concludeert in een RCT in 177 patiënten dat er meer misselijkheid en overgeven wordt gerapporteerd in de THC:CBD-groep versus placebo.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (geen duidelijkheid over randomisatie procedure in RCT); tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); het geringe aantal patiënten (imprecisie); heterogeniteit van verschillende studies.

Corticosteroïden
Pijnintensiteit
De systematische review Paulsen (2013) beschrijft de effectiviteit van corticosteroïden (methylprednisolon en dexamethason) bij patiënten met pijn bij kanker in vier gerandomiseerde studies. Een cross-over studie liet een significante afname in pijnintensiteit zien. In een ander RCT had het toevoegen van corticosteroïden aan andere analgetica geen effect. Twee studies rapporteerden het effect op pijn niet adequaat (geen vermelding van pijnscores). Een van deze studies vermeldde dat er geen effect was op pijn terwijl de andere een significante afname in pijn rapporteerde.

Paulsen (2014) is een RCT, die de effectiviteit van methylprednisolon 32mg versus placebo bestudeert in patiënten met pijn bij een gevorderd stadium van kanker gedurende zeven dagen. Er werd na zeven dagen geen verschil gezien in pijnintensiteit: gemiddeld verschil in NRS in methylprednisolongroep: -1,16 (-1,96 tot -0,35), placebo: -0,68 (-1,28 tot -0,08), p=0,50.

Wat betreft de “pain flare” na radiotherapie, Chow (2007) beschrijft dat 8/33 (24%, 95% BI: 10 tot 39%) van de patiënten die dexamethason kregen “pain flare” ontwikkelden. Daarnaast daalden zowel de ergste (met 3,2 punten), gemiddelde (met 1,8 punten) als huidige pijn (met 0,9 punten) op dag tien in vergelijking met baseline, als wordt er niet gerapporteerd of deze behandeling wel of niet significant was.

Hird (2009) beschrijft dat 9/41 (22%, 95% BI: 11 tot 38%) patiënten een “pain flare” ontwikkelden na profylactische behandeling met orale dexamethason voor en na radiotherapie. De pijnintensiteit was zes weken na behandeling (45,6 ± 30,0) lager dan bij baseline (63,4 ± 24,8 p=0,01).

Mahmoud (2014) beschrijft dat in de dexamethasonegroep 11 (16%) patiënten “pain flare” ontwikkelden, versus 30 (38%) in de groep die geen corticosteroïd kreeg (p=0,0033).

Yousef (2014) beschrijft dat de gemiddelde, ergste en huidige pijn significant verschilde tussen de methylprednisolon- en de placebogroep na twee (p=0,037) en vier weken (p=0,025). De incidentie van “pain flare” was lager in de methylprednisolon (7%) groep, vergeleken met de placebo (20%) groep (p<0,05).

Bijwerkingen
De systematische review Paulsen (2013) beschrijft de effectiviteit van corticosteroïden (methylprednisolon en dexamethason) bij patiënten met pijn bij kanker in vier gerandomiseerde studies. Twee van de geïncludeerde studies hebben een follow-up tijd van acht weken; bij deze studies werden significant meer bijwerkingen bij de corticosteroïdgroep gezien in vergelijking met placebo: gastro-intestinale bijwerkingen (waaronder overgeven), hypocalciemie, anemie, hyperglycemie en cardiovasculaire

bijwerkingen. Bij studies met een korte follow-up periode (vijf tot zeven dagen) waren de bijwerkingen vergelijkbaar in de corticosteroïd en placebogroep.

Paulsen (2014) is een RCT, die de effectiviteit van methylprednisolon 32 mg versus placebo bestudeert in patiënten met pijn bij een gevorderd stadium van kanker gedurende zeven dagen. Er werd geen significant verschil gevonden in de incidentie van bijwerkingen tussen de corticosteroïd- en placebogroep. Wel was de mate van misselijkheid (methylprednisolon groep: -16,7 (-27,0 tot -6,3), placebo: 3,3(-4,5 tot 11,1), p=0,003) en anorexie (methylprednisolongroep: -24,0 (-37,5 tot -10,5), placebo: 1,5 (-8,1 tot 11,2), p=0,001) lager in de prednisolongroep. Deze twee parameters werden gemeten met de Eastern Cooperative Oncology Performance Status, schaal 0 tot 100.

Chow (2007) rapporteert dat geen patiënten klaagden over gastro-intestinale problemen, stemmingsstoornissen of slaapproblemen.

Hird (2009) beschrijft dat er geen gastro-intestinale bijwerkingen werden gerapporteerd in de 41 patiënten die werden behandeld met orale dexamethason. Er was geen significant verschil op baseline en na zes weken in vermoeidheid, misselijkheid/ overgeven, dyspneu, slapeloosheid, verlies van eetlust, obstipatie of diarree.

Mahmoud (2014) beschrijft dat hoewel de bijwerkingen werden bijgehouden, er geen bijwerkingen van dexamethason zijn gerapporteerd.

Yousef (2014) beschrijft dat hoewel de bijwerkingen werden bijgehouden, er geen bijwerkingen van methylprednisolon zijn gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet; tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid); het geringe aantal patiënten (imprecisie); publicatiebias

<u>Locaalanesthetica</u>
Pijnintensiteit
Sharma (2009) beschrijft in een cross-over RCT dat de pijnintensiteit significant meer daalde na een lidocaïne injectie (6,34 ± 1,73) dan na een injectie met placebo (2,30 ± 2,40 p voor verschil <0,001). Tevens hield de pijnstillend effect langer aan: 9,34 ± 2,58 dagen in de lidocaïnegroep versus 3,82 ± 1,87 dagen in de placebogroep (p voor verschil <0,001); en was de gemiddelde pijnintensiteit in die periode lager in de lidocaïne (1,44 ± 1,43) dan in de placebogroep (5,20 ± 2,25 p voor verschil <0,001). Na de lidocaïne injectie werden er tevens minder vaak medicijnen voor doorbraakpijn gebruikt: 1,45 ± 0,20 doses per dag in de lidocaïnegroep versus 1,76 ± 0,25 in de placebogroep (p voor verschil 0,01).

Bijwerkingen
Sharma (2009) beschrijft dat er geen significant verschil is in het aantal patiënten dat bijwerkingen rapporteerden na de lidocaïne (52%) of de placebo (36%) toediening (p=0,20). Wel ondervonden er meer patiënten na de lidocaïne toediening twee of meer bijwerkingen gelijktijdig (20%) vergeleken met de placebo (2%) toediening (p=0,006). De

gerapporteerde bijwerkingen waren tinnitus, gevoelloosheid rond de mond, sedatie, licht gevoel in het hoofd en hoofdpijn; de incidentie werd niet beschreven.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met 1 niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Laag GRADE	Er is bewijs van lage kwaliteit dat oraal toegediend methylprednisolon niet effectiever is dan placebo bij patiënten die opioïden gebruiken bij pijn bij kanker. *Paulsen, 2014*

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat corticosteroïden een matig effect hebben op pijnintensiteit bij patiënten met pijn bij kanker. *Paulsen, 2013*

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat langdurig gebruik (acht weken) van corticosteroïden geassocieerd is met ernstige bijwerkingen, terwijl bij kortdurend gebruik (zeven dagen) de incidentie van bijwerkingen vergelijkbaar is met placebo. *Paulsen, 2013*

Hoog GRADE	Er is bewijs van hoge kwaliteit dat intraveneuze toediening van methylprednisolon vooraf aan radiotherapie effectief is ter preventie van “pain flare” na palliatieve radiotherapie voor pijnlijke metastasen van de wervelkolom. *Yousef, 2014*

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat oraal dexamethason effectief is ter preventie van “pain flare” na palliatieve radiotherapie voor pijnlijke botmetastasen. *Chow, 2007; Hird, 2009; Mahmoud, 2014*

Zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat tetrahydrocannabinol: cannabidiol effectief is bij het verminderen van de pijnklachten bij patiënten met pijn bij kanker. *Campbell, 2001; Johnson, 2013*

Matig GRADE	Er is bewijs van matige kwaliteit dat eenmalige toediening van lidocaïne intraveneus effectief is voor het verminderen van pijnintensiteit bij patiënten met opioïd-refractaire pijn bij kanker. *Sharma, 2009*

Geen beoordeling	Er is geen literatuur die de effectiviteit van antipsychotica en botuline toxine beschrijft als adjuvant analgeticum bij patiënten met pijn bij kanker.

Overwegingen

Overwegingen algemeen

Adjuvante analgetica worden bij de behandeling van pijn door kanker meestal, maar niet uitsluitend, gebruikt voor de behandeling van neuropatische pijn. Anti-epileptica en antidepressiva worden in toenemende mate ingezet bij botpijnen door metastasen. NMDA receptor-antagonisten worden ingezet wanneer andere middelen falen.

De behandeling van neuropatische pijn bij kanker dient patient-tailored te zijn. Het blijft een kwestie van trial en error en nauwkeurige monitoring. Bij het kiezen van het voor de patiënt waarschijnlijk meest optimale middel wordt rekening gehouden met het gehele pakket: aard en ernst van de pijn, bijwerkingenprofiel, comedicatie en het risico op geneesmiddeleninteracties.

Overwegingen anti-epileptica

Er is zeer weinig literatuur naar de effecten van anti-epileptica bij pijn bij kanker. Op basis van de literatuur kan er geen Number Needed to Treat (NNT) worden afgeleid. De literatuur over het gebruik van anti-epileptica als analgeticum bij patiënten met kanker is beperkt en richt zich met name op de behandeling van neuropatische pijn of een combinatie van nociceptieve en neuropatische pijn.

Analgetisch effect en bijwerkingen patroon zijn zeer divers bij individuele patiënten. Kwalitatief en kwantitatief goed onderzoek naar het effect van anti-epileptica bij pijn bij kanker is zeldzaam. Het niveau van bewijskracht van deze studies wordt daarom als laag gegradeerd. Desondanks is de werkgroep van mening dat er voldoende onderbouwing is om te starten met een anti-epilepticum als adjuvant analgeticum, alleen, of naast een opioïd, indien er sprake is van neuropatische pijn, of een combinatie van nociceptieve en neuropatische pijn. De voordelen van de analgetische werking wegen ruim op tegen de bijwerkingen.

Op basis van de literatuur kan een lichte voorkeur worden uitgesproken voor gabapentine als eerste keus anti-epilepticum omdat hier de meeste studies mee zijn gedaan. Er zijn geen head-to-head comparisons om een aanbeveling over een eerste keuze te ondersteunen.

Over de behandeling van chemotherapie-geïnduceerde neuropatische pijn (CIPN) met anti-epileptica is nauwelijks literatuur voorhanden, en wat er is spreekt elkaar tegen. De studie van Rao laat geen effect zien tussen placebo en gabapentine, echter twee studies, geïncludeerd in de review van Yan (Takahashi, 2010; Tsavaris, 2007) laten wel een gunstig effect van

gabapentine op CIPN zien. Een zeer kleine studie van Saif (23 patiënten) in de review van Bennet 2013, suggereert een gunstig effect van pregabaline op CIPN.

Wat betreft botmetastasering blijkt uit basaal onderzoek dat pijn door botmetastasering een combinatie is van nociceptieve en neuropatische pijn. De nociceptive component wordt gevoed door de uitstoot van algogene substanties door de tumor en zijn stromale cellen, acidose en mechanische destabilisatie en/of fracturen van het bot. De neuropatische component wordt veroorzaakt door tumorgroei met beschadiging en destructie van distale zenuweinden die het bot normaal innerveren en door sprouting van zowel sensorische als sympathische zenuwbanen (Bone, 2009).

Het op deze theorie gebaseerde toenemende gebruik van anti-epileptica bij de behandeling van pijn door botmetastasen wordt door de literatuur minimaal onderbouwd. Een RCT (Sjölund, 2013) die de effectiviteit van pregabaline versus placebo vergeleek in patiënten met pijn door botmetastasen werd voortijdig afgebroken wegens trage inclusie. De pijn in de pregabalinegroep leek meer af te nemen dan in de placebo groep, al was het niet mogelijk om uitspraken over de statistische significantie hiervan te doen.

Overwegingen antidepressiva
In deze herziene richtlijn is de analgetische werking van antidepressiva bestudeerd in studies bij patiënten met pijn bij kanker. Dit in tegenstelling tot de vorige versie, waarin de werkgroep haar conclusies voornamelijk baseerde op literatuurgegevens over toepassing van antidepressiva bij niet-oncologische pijn.

De literatuur over het gebruik van antidepressiva als analgeticum bij patiënten met kanker is beperkt en richt zich met name op de behandeling van neuropatische pijn of een combinatie van nociceptieve en neuropatische pijn.

Kwalitatief en kwantitatief goed onderzoek naar het effect van antidepressiva bij pijn bij patiënten met kanker is zeldzaam. Het niveau van bewijskracht van deze studies wordt daarom als laag gegradeerd. Desondanks is de werkgroep van mening dat er voldoende aanleiding is om te starten met een antidepressivum als adjuvant analgeticum, alleen of naast het geven van een opioïd, indien er sprake is van neuropatische pijn of een combinatie van nociceptieve en neuropatische pijn. De voordelen van de analgetische werking wegen ruim op tegen de bijwerkingen.

Op patiëntniveau dient de behandelaar individueel af te wegen welk antidepressivum als adjuvant analgeticum het meest geschikt is. In de praktijk worden tricyclische antidepressiva afgeraden bij mensen met cardiale aandoeningen, neiging tot urineretentie, nauwe kamerhoek glaucoom, cognitieve stoornis of een hoog risico hierop.

Op theoretische gronden wordt in de richtlijn van Verenso over de behandeling van pijn bij ouderen een aanbeveling gedaan om bij ouderen liever nortriptyline dan amitriptyline voor te schrijven vanwege een geringer sedatief en anticholinerg effect.

Voor theoretische onderbouwing wat betreft botmetastasering, zie anti-epileptica. Het op deze theorie gebaseerde toenemende gebruik van antidepressiva bij de behandeling van pijn door botmetastasen wordt door de literatuur minimaal onderbouwd. Nishihara

(2013) beschrijft een gerandomiseerde gecontroleerde trial waarin de effectiviteit van een antidepressivum plus anti-epilepticum versus alleen een anti-epilepticum op pijn bij botmetastasen wordt getest. Vanaf dag drie zijn de pijnscores in de pregabaline plus imipraminegroep (n=12) en de pregabaline plus mirtazapine (n=13) groep significant lager dan in de pregabalinegroep (n=12) en dit blijft het geval tot dag 14 (einde follow-up).

Overwegingen NMDA receptor-antagonisten

De aanbeveling om te overwegen (es)ketamine* aan de pijnmedicatie toe te voegen bij pijn wanneer deze met overige middelen onvoldoende behandeld kan worden, is gebaseerd op de volgen overwegingen:

- Er is bewijs dat de N-Methyl-D-Aspartaat (NMDA) receptor, een glutamaat receptor in de achterhoorn van het ruggenmerg, essentieel is voor het ontstaan van centrale sensitisatie en verhoogde gevoeligheid bij neuropatische pijn (Ji Woolf, 2001). Er is bewijs dat de NMDA-receptor een rol speelt bij verschillende pijnmodellen. Dierstudies laten een positief, pijnstillend effect van NMDA-receptor-blockers zien bij inflammatoire, neuropatische en ischemische pijn en bij allodynie (Swartjes, 2011). Het gebruik van NMDA receptor antagonisten als pijnstiller bij patiënten met kanker berust op het theoretische model en op de gunstige effecten in case-reports en ongecontroleerde (kleine) studies (Jackson, 2001; Lauretti, 1999; Mercadante, 2000; Salas, 2012; Soto, 2012);
- De NMDA-receptor gaat pas een rol gaat spelen bij zeer langdurige en/of heftige pijnprikkels (massale nociceptie en/of continue neuropatische input). ’de interpretatie van de in deze literatuursamenvatting geïncludeerde RCTs is dat de patiëntengroepen te klein en/of te heterogeen zijn. Daarnaast is een verbetering van ≥2 punten op de BPI (als klinisch relevante verbetering) lastig bij een gemiddelde pijnscore van 3. In bijvoorbeeld de onderzochte groep van Hardy (2012) had slechts 30% een LANSS score ≥12 (neuropatische pijn) en was het inclusie criterium een NRS ≥3 hetgeen meestal niet als refractaire pijn wordt aangeduid. Dit maakt de interpretatie van de studieresultaten lastig: wordt er geen effect van behandeling met ketamine gevonden omdat deze er daadwerkelijk niet is, of omdat de geïncludeerde populatie relatief weinig pijn had, waardoor er ook weinig verbetering te behalen was? Studies met beter geselecteerde patiëntengroepen (alleen neuropatische pijn of alleen massale nociceptie) zijn dringend gewenst;
- Ketamine is een racemisch mengsel, esketamine (ook S-ketamine) is de actieve stereo-isomeer van ketamine. In Nederland wordt voor medisch gebruik alleen nog de esketamine gebruikt omdat dit minder hallucinatoir zou zijn;
- Het is wenselijk dat er een uniform vergoedinge het effect bij neuropatische pijn!beleid door verzekeraars ten aanzien van onder andere esketamine en cannabinoïden wordt gevoerd;
- Voor methadon verwijzen wij naar de module over de behandeling van chronische pijn met opioïden.

Overwegingen overige adjuvante analgetica

<u>Lidocaïne</u>

Er is geen aanbeveling geformuleerd over behandeling van opioïd-refractaire pijn met lidocaïne omdat dit maar één studie betreft (Sharma, 2009) en de resultaten niet zijn gerepliceerd. Daarnaast is er binnen de werkgroep geen expertise met lidocaïne in de klinische praktijk. Bovendien laten twee oudere RCTs (Bruera, 1992; Elleman, 1989) over

het gebruik van intraveneuze lidocaïne bij neuropatische pijn bij kanker geen effect van dit middel zien op de pijn in vergelijking met placebo.

Overige lokaalanesthetica

Er is één oudere RCT (Fassoulaki, 2000; n=46) waarin een positief effect wordt beschreven van lidocaïne/prilocaïne crème op postoperatieve neuropatische pijn na mastectomie. Er werden geen andere studies gevonden met of lidocaïne/prilocaïne crème of capsacaïne crème bij pijn bij patiënten met kanker. Gezien het feit dat locaalanesthetica vrijwel niet in de Nederlandse klinische praktijk worden gebruikt voor de behandeling van pijn bij kanker heeft de werkgroep hier geen aanbeveling over geformuleerd.

Aanbevelingen

Geef bij gecombineerde nociceptieve en neuropatische pijn een anti-epilepticum (gabapentine of pregabaline) of amitriptyline/nortriptyline of een serotonine en noradrenaline heropnameremmer (SNRI, venlafaxine of duloxetine) indien een opioïd alleen niet het gewenste effect geeft.	1C
Geef bij niet-chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn een anti-epilepticum (gabapentine, pregabaline, lamotrigine, levetiracetam) of amitriptyline of een SNRI (venlafaxine of duloxetine).	1C
Geef bij chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn duloxetine, gabapentine of pregabaline. Bij oxaliplatin-geïnduceerde neuropatische pijn kan ook venlafaxine overwogen worden.	2C
Geef bij ouderen liever nortriptyline dan amitriptyline vanwege een geringer sedatief en anticholinerg effect.	2D
Gebruik fenytoïne en valproïnezuur niet in verband met onvoldoende bewijs voor effectiviteit bij patiënten met kanker en, voor fenytoine, niet-lineaire farmacokinetiek.	2C
Overweeg het toevoegen van (es)ketamine bij patiënten met pijn bij kanker wanneer deze met de overige middelen onvoldoende behandeld kan worden.	2C
Overleg met een pijnspecialist of consulent palliatieve zorg bij weinig ervaring met (es)ketamine.	1D
Geef ter voorkoming van een “pain flare “bij radiotherapie, vooraf corticosteroiden voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker	2C
Overweeg het kortdurend toevoegen van corticosteroïden bij pijn bij patiënten met kanker.	2D
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

Submodule: Andere toepassingen van adjuvante analgetica
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Samenvatting literatuur
Antidepressiva
Bij patiënten met kanker bestaat een relatie tussen depressie en pijn (Chen 2004, Glover 1994, Spiegel 1994, Zaza 2002). Hierbij kan de aanwezigheid van depressie zowel de pijnbeleving als de aanwezigheid van pijn de stemming in negatieve zin beïnvloeden. Vanuit deze gedachte wordt behandeling van depressie vaak aanbevolen, niet alleen ter verbetering van de stemming, maar ook ter verlichting van de pijn(beleving), onafhankelijk van de aard van de pijnklachten (nociceptief of neuropathisch). Er kan hierbij gebruik gemaakt worden van tricyclische antidepressiva, SSRI's of psychostimulantia. Er worden vaak hogere doseringen gebruikt dan bij de behandeling van neuropathische pijn. Het effect is soms pas na enkele weken merkbaar.
Systematisch onderzoek naar het effect van antidepressiva op pijn bij patiënten met kanker en depressie is niet verricht.

Anxiolytica en antipsychotica
Bij patiënten met kanker wordt een zelfde relatie tussen angst en pijn verondersteld als tussen depressie en pijn (zie boven). In casusseries van kankerpatiënten bleek olanzapine de pijnintensiteit, het opioïdgebruik en de angst te verminderen en het cognitieve vermogen te verbeteren (Khojainova 2002). Systematisch onderzoek naar het effect van anxiolytica en antipsychotica op pijn bij patiëntenmet kanker is niet verricht (Patt 1994, Reddy 1994).

Slaapmiddelen
Slaapstoornissen komen vaak voor bij patiënten met kanker. Enerzijds kunnen ongecontroleerde symptomen (bijv. pijn) de oorzaak zijn van de slaapstoornissen, anderzijds kunnen slaapstoornissen ook de pijnbeleving in negatieve zin beïnvloeden. Behandeling met slaapmiddelen zou dan kunnen leiden tot een afname van de pijn c.q. de pijnbeleving. Systematisch onderzoek hiernaar is niet verricht.

Spierrelaxantia
Patiënten met kanker worden dikwijls geconfronteerd met pijn die voortkomt uit beschadiging van spieren of bindweefsels. Ter behandeling van spierpijn of spierkrampen kunnen diverse middelen worden overwogen: benzodiazepines (bijv. diazepam), anitihistaminica (orfenadrine, difenhydramine), baclofen of botulinetoxine (Lussier 2004). Het effect hiervan is niet systematisch onderzocht.

Conclusies
Antidepressiva

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat behandeling van depressie bij patiënten met pijn bij kanker ook kan leiden tot afname van de pijn of de pijnbeleving. *D Werkgroep*

Anxiolytica en antipsychotica

Niveau 4	Deskundigen zijn van mening dat behandeling van angst bij patiënten met pijn bij kanker ook kan leiden tot afname van de pijn of de pijnbeleving. *D Patt 1994, Reddy 1994*

Slaapmiddelen

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat behandeling van slaapstoornissen bij patiënten met pijn bij kanker ook kan leiden tot afname van de pijn of de pijnbeleving. *D Werkgroep*

Spierrelaxantia

NIveau 4	De werkgroep is van mening dat spierrelaxantia effectief zijn bij de behandeling van spierpijn of spierkrampen bij patiënten met pijn bij kanker. *D Lussier 2004*

Overwegingen

Bij pijn kunnen meerdere dimensies worden onderscheiden (zie ook Hoofdstuk 3)(Loeser 1980). De behandeling van pijn vergt derhalve een multidimensionele aanpak. In dit kader kan behandeling van depressie, angst en/of slaapstoornissen met behulp van bovengenoemde adjuvante analgetica (antidepressiva, anxiolytica/antipsychotica en/of slaapmiddelen) van groot belang zijn. Deze middelen grijpen hierbij vooral aan op de emotionele en cognitieve dimensie van pijn.

Aanbevelingen

Antidepressiva moeten worden overwogen bij depressie bij patiënten met (nociceptieve of neuropathische) pijn bij kanker, niet alleen ter verbetering van de stemming, maar ook ter verlichting van de pijn.

Anxiolytica en antipsychotica moeten worden overwogen bij angst en spanning bij patiënten met pijn bij kanker, niet alleen ter verbetering van de angst, maar ook ter verlichting van de pijn.

Slaapmiddelen moeten worden overwogen bij slaapstoornissen bij patiënten met pijn bij kanker, niet alleen ter verbetering van de slaap, maar ook ter verlichting van de pijn.

Spierrelaxantia kunnen worden overwogen ter behandeling van spierpijn of spierkrampen bij patiënten met pijn bij kanker.

Literatuur

Amr YM, Yousef AA. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of Venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. Clin J Pain 2010;26(5):381-5.

Banerjee M, Pal S, Bhattacharya B, et al. A comparative study of efficacy and safety of gabapentin versus amitriptyline as coanalgesics in patients receiving opioid analgesics for neuropathic pain in malignancy. Indian J Pharmacol 2013;45(4):334-8.
Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. [Review][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD003351. Cochrane Database Syst Rev 2012;11:CD003351.
Bennett MI, Laird B, van LC, et al. Pregabalin for the management of neuropathic pain in adults with cancer: a systematic review of the literature. Pain Med (USA) 2013;14(11):1681-8.
Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. [Review]. Palliative Med 2011;25(5):553-9.
Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, et al. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. Pain Med (USA) 2013;14(10):1505-17.
Bruera E, Roca E, Cedaro L, et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomised double-blind study. Cancer Treatm Rep 1985;69:751-4.
Bruera E, Ripamonti C, Brenneis C, et al. A randomized double-blind crossover trial of intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic cancer pain. Journal of pain and symptom management 1992;7(3):138-40.
Campbell FA, Tramèr MR, Carroll D, et al. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. Bmj 2001;323(7303):13-6.
Chen ML, Chang HK. Physical symptom profiles of depressed and nondepressed patients with cancer. Palliative Medicine 2004;18:712-718.
Chow E, Loblaw A, Harris K, et al. Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a pilot study. Supportive Care Cancer 2007;15(6):643-7.
Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. Cancer 2013;119(4):832-8.
Della Cuna GR, Pellegrini A, Piazzi M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter trial. Eur J Cancer Clin Oncol 1989;25:1817-21.
Durand JP, Deplanque G, Montheil V, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Ann Oncol 2012;23(1):200-5.
Elleman A, Sjogren K, Banning E, et al. Trial of intravenous lidocaine on painful neuropathy in cancer patients. Clin J Pain 1989;5:291-294.
Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Melemeni A, et al. Regional block and mexiletine: the effect on pain after cancer breast surgery. Regional anesthesia and pain medicine 2001;26(3):223-8.
Garassino MC, Piva S, La VN, et al. Randomised phase II trial (NCT00637975) evaluating activity and toxicity of two different escalating strategies for pregabalin and oxycodone combination therapy for neuropathic pain in cancer patients. PLoS ONE [Electronic Resource] 2013;8(4):e59981.
Glover J, Dibble SL, Dodd MJ, Miakowski C. Mood states of oncology outpatients: does pain make a difference? J Pain Symptom Manage 1995; 10: 120-128.
Greenberg HS, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: results with a new treatment protocol. Ann Neurology 1980;8:361-6.
Hanks GW, Trueman T, Twycross RG. Corticosteroids in terminal cancer. Postgraduate Med J 1983;59:702-6.
Hardy JR, Rees E, Ling J, et al. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. Palliat Med 2001;15:3-8.
Hardy J, Quinn S, Fazekas B, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. Journal of clinical oncology 2012;30(29):3611-7.
Hird A, Zhang L, Holt T, et al. Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: a phase II study. Clinical Oncology (Royal College of Radiologists) 2009;21(4):329-35.
Jackson K, Ashby M, Martin P, et al. Burst ketamine for refractory cancer pain: an open-label audit of 39 patients. Journal of pain and symptom management 2001;22(4):834-42.
Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, et al. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. Journal of Pain & Symptom Management 2013;46(2):207-18.
Jongen JL, Huijsman ML, Jessurun J, et al. The evidence for pharmacologic treatment of neuropathic cancer pain: beneficial and adverse effects. [Review]. Journal of Pain & Symptom Management 2013;46(4):581-90.
Jongen JL, Huijsman ML, Jessurun J, et al. The evidence for pharmacologic treatment of neuropathic cancer pain: beneficial and adverse effects. [Review]. Journal of Pain & Symptom Management 2013;46(4):581-90.
Kautio AL, Haanpaa M, Saarto T, et al. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. Journal of Pain & Symptom Management 2008;35(1):31-9.
Khojainova N, Santiago-Palma J, Kornick C, et al. Olanzapine in the management of cancer pain. J Pain Symptom Manage 2002; 23: 346-350.

Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, et al. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. Anesthesiology 1999;90(6):1528-33.
Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. Oncologist 2004;9:571-91
Mahmoud SM. The effect of systemic steroids on the incidence of bone pain flare with palliative Irradiation. Middle East J Cancer 2014;5(2):83-9.
Mercadante S, Porzio G, Aielli F, et al. The effects of low doses of pregabalin on morphine analgesia in advanced cancer patients. Clin J Pain 2013;29(1):15-9.
Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. Journal of pain and symptom management 2000;20(4):246-52..
Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, et al. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. American Journal of Hospice & Palliative Medicine 2012;29(3):177-82.
Nishihara M, Arai YC, Yamamoto Y, et al. Combinations of low-dose antidepressants and low-dose pregabalin as useful adjuvants to opioids for intractable, painful bone metastases. Pain Phys 2013;16(5):E547-E552.
Nishihara M, Arai YC, Yamamoto Y, et al. Combinations of low-dose antidepressants and low-dose pregabalin as
Patt DB, Proper G, Reddy S. The neuroleptics as adjuvant analgetics. J Pain Symptom Manage 1994; 9: 446-453.
useful adjuvants to opioids for intractable, painful bone metastases. Pain Phys 2013;16(5):E547-E552.
Paulsen O, Aass N, Kaasa S, et al. Do corticosteroids provide analgesic effects in cancer patients? A systematic literature review. [Review]. Journal of Pain & Symptom Management 2013;46(1):96-105.
Paulsen O, Kaasa S, Aass N, et al. Do methylprednisolone 32 mg provide pain relief, improve fatigue and appetite in cancer patients using opioids? A randomized, controlled trial. Eur J Cancer 2013;49:S270.
Povedano M, Gascon J, Galvez R, et al. Cognitive Function Impairment in Patients with Neuropathic Pain Under Standard Conditions of Care. J Pain Symptom Manage 2007;33(1):78-89.
Rao RD, Flynn PJ, Sloan JA, et al. Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3. Cancer 2008;112(12):2802-8.
Raptis E, Vadalouca A, Stavropoulou E, et al. Pregabalin vs. opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label Study. Pain Pract 2014;14(1):32-42.
Reddy S, Patt PB. The benzodiazepines as adjuvant analgetics. J Pain Symptom Manage 1994; 9: 510-514.
Salas S, Frasca M, Planchet-Barraud B, et al. Ketamine analgesic effect by continuous intravenous infusion in refractory cancer pain: considerations about the clinical research in palliative care. J Palliat Med 2012;15:287-293.
Sharma S, Rajagopal MR, Palat G, Singh C, Haji AG, Jain D. A phase II pilot study to evaluate use of intravenous lidocaine for opioid-refractory pain in cancer patients. Journal of Pain & Symptom Management 2009 Jan;37(1):85-93.
Sjolund K-F, Yang R, Lee K-H, et al. Randomized Study of Pregabalin in Patients with Cancer-Induced Bone Pain. Pain Ther 2013;2(1):37-48.
Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA 2013;309(13):1359-67.
Soto E, Stewart DR, Mannes AJ, et al. Oral ketamine in the palliative care setting: a review of the literature and case report of a patient with neurofibromatosis type 1 and glomus tumor-associated complex regional pain syndrome. [Review]. American Journal of Hospice & Palliative Medicine 2012;29(4):308-17.
Spiegel D, Sands, Koopman C. Pain and depression in patients with cancer. Cancer 1994; 74: 2570-2578.
Swartjes M, Niesters M, Heij L, et al. Ketamine does not produce relief of neuropathic pain in mice lacking the β-common receptor (CD131). PloS one 2013;8(8):e71326.
Vecht CJ, Haaxma-Reice H, Putten WL van, et al. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. Neurology 1989;39:1255-7.
Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, et al. Effect of levetiracetam on the postmastectomy pain syndrome. Eur J Neurol 2008;15(8):851-7.
Watanabe S, Bruera E. Corticosteroids as adjuvant analgetics. J Pain Symptom Manage 1994;9:442-5.
Yan PZ, Butler PM, Kurowski D, et al. Beyond neuropathic pain: Gabapentin use in cancer pain and perioperative pain. Clin J Pain 2013.
Young-Chang P, Arai, Takako Matsubara, et al. Low-dose gabapentin as useful adjuvant to opioids for neuropathic cancer pain when combined with low-dose imipramine. Journal of Anesthesia 2010;24(3):407-410.
Yousef AAA, El-mashad NM. Pre-emptive Value of Methylprednisolone Intravenous Infusion in Patients With Vertebral Metastasis. A Double-Blind Randomized Study. J Pain Symptom Manage 2014.
Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors: a critical review of the literature. J Pain Symptom Manage 2002;24:526-542.

Submodule: Effect van epidurale en intrathecale technieken
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Inleiding
Na de ontdekking in de jaren 70 van de opioïdreceptoren in het ruggenmerg en de hersenen, worden opioïden vanaf 1979 toegediend in de epidurale en intrathecale ruimte. Door de directe toediening in de buurt van de opioïdreceptoren zou het analgetische effect toenemen met minder kans op bijwerkingen. Het opioïd wordt via een katheter in de liquor cerebrospinalis (intrathecaal) of buiten de dura mater (epiduraal) toegediend. Indien opioïden via systemische toediening onvoldoende pijnstillend effect hebben of leiden tot ernstige bijwerkingen, kan tot deze methode worden overgegaan.

Samenvatting literatuur
Epidurale en intrathecale opioïden
In een Cochranereview uit 2005 kon Ballantyne slechts één RCT includeren die bij patiënten met pijn bij kanker de intrathecale morfinetoediening vergeleek met de conventionele aanpak van orale en transdermale opioïden. Het klinisch succes was respectievelijk 85% en 71%. De groep met intrathecale morfine had minder pijn, minder bijwerkingen en leefde langer (Smith, 2002). De overige onderzoeken waren cohortonderzoeken- van patiënten die uitsluitend met opioïden epiduraal of intrathecaal waren behandeld. De effectiviteit van epidurale toegediende opioïden is beschreven in 31 ongecontroleerde onderzoeken met een totaal van 1.343 patiënten. Toediening van intrathecale opioïden werd bestudeerd in 28 cohortonderzoeken met een totaal van 722 patiënten. Het meest toegepaste opioïd was morfine. Het analgetische effect was in de intrathecale en epidurale groepen goed tot uitstekend (respectievelijk 87% en 89%).

Bijwerkingen zoals misselijkheid, urineretentie, jeuk en hoofdpijn kwamen in de beginfase vaker voor in de intrathecaal behandelde groep. Infecties kwamen voor bij 1% (epiduraal) respectievelijk 2% (intrathecaal). Vanwege complicaties met de katheter (onder meer fibrose) moest in de epidurale groep in 16% van de gevallen de katheter worden gewisseld of verwijderd. In de intrathecale groep was dit 5%. Overige katheter- gerelateerde complicaties, zoals infecties en mechanische obstructies, wordt een wisse-lende incidentie gerapporteerd (1-44%) (Mercadante, 1999).

In een recent onderzoek naar veiligheid en complicaties is een relatie gevonden tussen het optreden van een ontstekingsmassa rondom een intrathecale katheter en de gebruikte concentratie en dosering van morfine (Yaksh, 2003). Overige opioïden lieten dit niet zien. Eerder was er een al verband gelegd tussen hoge doses morfine intrathecaal en het ontstaan van myoklonieën en hyperpathie. Langdurig toegediende intrathecale morfine geeft tevens hormonale veranderingen: hypogonadotroop hypogonadisme en hypocor-tisolisme (Abs, 2000).

Epidurale en intrathecale toevoegingen
Het is mogelijk naast opioïden andere stoffen toe te voegen voor epidurale en intra-thecale toediening. Hoewel er met vele middelen onderzoeken zijn gedaan, dient men zich te realiseren dat voor de meeste stoffen de veiligheid van met name intrathecale toediening niet is vastgesteld. Om deze redenen heeft de werkgroep zich beperkt tot die

toevoegingen waarmee ruime ervaring bestaat, namelijk lokale anesthetica en clonidine. De toevoeging van een lokaal anestheticum is het meest onderzocht met bupivacaïne. In één RCT en meerdere cohortonderzoeken blijkt de toevoeging van bupivacaïne effectief te zijn bij patiënten die onvoldoende effect hebben van intra-thecaal en epiduraal toegediende morfine (Deer 2002, Mironer 2002, Van Dongen 1999).

De toevoeging van clonidine is onderzocht in één RCT en meerdere cohortonderzoeken. Clonidine bleek effectiever dan placebo (56% respectievelijk 5%), met name bij patiënten met neuropathische pijnen (Eisenach 1995).

Conclusies

Epidurale en intrathecale opioïden

Niveau 2	Het is aannemelijk dat intrathecale en epidurale toediening van opioïden (morfine) effectief is voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. *A2: Smith, 2002* *B: Ballantyne, 2005*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat intrathecale en epidurale toediening van opioïden (morfine) bij patiënten met kanker veilig is. Het kent echter wel bijwerkingen en kathetergerelateerde complicaties, die afhankelijk zijn van de doses en de concentratie. *B: Ballantyne, 2005; Mercadante, 1999; Yaksh, 2003*

Epidurale en intrathecale toevoegingen

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de toevoeging van bupivacaïne aan intrathecale en epidurale opioïden effectief en veilig is bij de pijnbehandeling van patiënten met kanker. *A2: Deer, 2002* *B: Mironer, 2002; Van Dongen, 1999*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de toevoeging van clonidine aan intrathecale en epidurale opioïden effectief en veilig is, vooral bij patiënten met neuropathische pijn. *A2: Eisenach, 1995*

Overwegingen

Ondanks de voorschrijdende inzichten in veiligheid, effectiviteit en bijwerkingen en de optimalisering van de logistiek rondom de patiënt om epidurale en intrathecale toediening van opioïden thuis toepasbaar te maken, heeft dit niet geleid tot een toename van deze toepassing. De laatste jaren zijn er verschillende andere opioïden op de markt gekomen en is de individuele dosering gemiddeld hoger geworden. De overstap naar epidurale en intrathecale opioïden kan hiermee worden uitgesteld. Ook het toenemend

gebruik van subcutane opioïden in de thuissituatie heeft ertoe geleid dat thans minder frequent de intrathecale en epidurale toedieningsweg wordt gebruikt. De werkgroep is van mening dat de indicatie voor intrathecale en epidurale analgetica blijft bestaan, mits er optimaal gebruik is gemaakt van de orale en transdermaal toegediende opioïden.

Aanbeveling

De intrathecale en epidurale toediening van opioïden, zo nodig in combinatie met een lokaal anestheticum en/of clonidine, moet worden overwogen voor de behandeling van patiënten met pijn bij kanker indien orale en transdermale opioïden een onvoldoende pijnstillend effect of een teveel aan bijwerkingen geven.

Literatuur

Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2215-22.

Ballantyne JC, Carwood CM. Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;(1):CD005178.

Deer TR, Caraway DL, Kim CK, et al. Clinical experience with intrathecal bupivacaine in combination with opioid for the treatment of chronic pain related to failed back surgery syndrome and metastatic cancer pain of the spine. Spine J 2002;2:274-8.

Dongen RTM van, Crul BJP, Egmond J von. Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during longterm intrathecal infusion in cancer patients. Clin J Pain 1999;15:166-72.

Eisenach JC, Pen S du, Dubois M, et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. Pain 1995;61:391-9.

Hassenbusch SJ, Gunes S, Wachsman S, et al. Intrathecal clonidine in the treatment of intractable pain: A phase I/II study. Pain Med 2002;3:85-91.

Mercadante S. Problems of long-term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. Pain 1999;79:1-13.

Mironer YE, Haasis JC, Chapple I, et al. Efficacy and safety of intrathecal opioid/bupivacaine mixture in chronic nonmalignant pain: A double blind, randomized, crossover, multicenter study by the National Forum of Independent Pain Clinicians (NFIPC). Neuromodulation 2002;5:208-13.

Smith TJ, Peter SS, Deer T, et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. J Clin Oncol 2002;20:4040-9.

Uhle EI, Becker R, Gatscher S, et al. Continuous intrathecal clonidine administration for the treatment of neuropathic pain. Stereotact Funct Neurosurg 2000;75:167-75.

Yaksh TL, Horais KA, Tozier NA, et al. Chronically infused intrathecal morphine in dogs. Anesthesiology 2003;99:174-87.

Module: Invasieve behandelingen van pijn bij kanker
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Inleiding
Bij neurodestructieve behandelingen wordt een (deel van een) zenuwbaan onderbroken. Dit heeft tot doel om langdurige pijnstilling en/of een reductie van medicatiegebruik bij patiënten met kanker te bereiken. De indicatiestelling ten aanzien van invasieve behandelingen dient plaats te vinden in overleg met de behandelend medisch specialist van deze technieken. De mogelijke bijwerkingen, de kans op het na langere tijd ontstaan van neuropatische pijn en de kans op functieverlies bij enkele behandelingen beperken de toepasbaarheid van invasieve behandelingen in de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

Onder de behandelingen worden gerangschikt de plexus-coeliacus- en plexus-hypogastricusblokkade, de chordotomie, het 'lower-end block', perifere zenuwblokkaden, neurolyses, rizotomieën, Dorsal Root Entry Zone (DREZ)-laesies en myelotomieën. Deze richtlijn zal zich beperken tot de eerste vijf modaliteiten, omdat de andere behandelingen in ons land niet of nauwelijks worden uitgevoerd. Daarnaast is de werkgroep van mening dat de plaats van Spinal Cord Stimulation (ESES) en Deep Brain Stimulation bij de behandeling van oncologische pijn (nog) te beperkt is om deze op te nemen in de beoordeling.

De invasieve pijnbehandelingen komen volgens de WHO-pijnladder in aanmerking als met medicamenteuze therapie geen verdere winst te behalen valt. In deze paragraaf zal ook worden bekeken of de behandeling een plaats vroeger in het traject verdient.

Submodule: Plexus-coeliacusblokkade
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008

Inleiding
De plexus coeliacus is het netwerk van orthosympathische zenuwvezels dat zich bevindt aan de voorzijde van de aorta, ter hoogte van de truncus coeliacus. Deze plexus wordt gevormd vanuit de nervi splanchnici, die voortkomen uit de thoracale sympathische grensstreng. Een blokkade van de plexus coeliacus is voor het eerst beschreven door Cappis in 1914 ter behandeling van bovenbuikspijn na buikchirurgie. Thans wordt deze vooral toegepast bij patiënten met kanker, meestal een pancreastumor.

Samenvatting literatuur
In een in 1995 verschenen meta-analyse (Eisenberg, 1995) werd de effectiviteit van deze behandeling in 24 onderzoeken beschreven. Deze onderzoeken bevatten 1.145 patiënten met diverse soorten kanker. Slechts twee onderzoeken waren RCTs, met 71 patiënten. Eén hiervan betrof een vergelijking met medicamenteuze therapie, de andere een vergelijking tussen drie verschillende blokkadetechnieken.

Uit de gecombineerde resultaten van de onderzoeken kwam naar voren dat bij 89% van de patiënten na twee weken pijnreductie was opgetreden. De grootte van deze pijnreductie werd niet vermeld. Bij 58% van de patiënten was sprake van een volledige pijnreductie. Na drie maanden waren deze cijfers 90 respectievelijk 56%. De resultaten van de RCTs binnen deze analyse waren hiermee in overeenstemming.

Sindsdien verschenen nog enkele onderzoeken, waaronder drie dubbelblinde RCTs (Lillemoe, 1993; Polati, 1998; Wong, 2004) en andere niet-gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken (De Oliveira, 2004; Kawamata, 1996; Okuyama, 2002; Shulman, 2000; Stefaniak, 2005). Deze bevestigden het beeld uit de meta-analyse, namelijk dat een plexus-coeliacusblokkade leidt tot vermindering van pijnscores en/of een vermindering van opioïdgebruik. De effecten op 'kwaliteit van leven'-scores waren wisselend.

In een recente meta-analyse werd de grootte van de behandeleffecten bestudeerd aan de hand van de onderzoeken van Mercadante, Lillemoe, Kawamata, Polati en Wong (Yan, 2007). Het gewogen gemiddelde (met betrouwbaarheidsintervallen) van de VAS-reductie was -0,34 (-1,03 tot 0,34), -0,50 (-0,85 tot -0,15) en -0,60 (-0,82 tot -0,37) na respectievelijk twee, vier en acht weken. De reductie in opioïdconsumptie was respectievelijk -40 (-60 tot -19), -54 (-80 tot -28) en -80 (-135 tot -26) milligram per dag. Men concludeerde dat een plexus-coeliacusblokkade niet in staat was de plaats van medicamenteuze behandeling in te nemen.

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat een plexus-coeliacusblokkade bij patiënten met kanker en bovenbuikspijn leidt tot een reductie van pijn en/of een reductie van opioïdconsumptie. Het type tumor lijkt hierbij niet van belang. *A1: Yan, 2007;* *A2: Eisenberg, 1995; Lillemoe, 1993; Polati, 1998; Wong, 2004;* *B: De Oliveira, 2004; Kawamata, 1996; Okuyama, 2002; Shulman, 2000; Stefaniak, 2005*

Overwegingen

De plexus-coeliacusblokkade lijkt een relatief veilige techniek te zijn. De behandelde patiënten hadden frequent tijdelijke bijwerkingen, zoals lokale pijn, diarree en orthostatische hypotensie. Slechts in een klein aantal gevallen traden ernstigere bijwerkingen zoals paresen, paresthesieën (1%), hematurie, pneumothorax en schouderpijn (1%) op (Eisenberg, 1995). Er zijn casusrapporten over een dwarslaesie ten gevolge van een plexuscoeliacusblokkade (Abdalla, 1999; Kumar, 2001).

Het wegnemen van abdominale pijn kan leiden tot het op de voorgrond treden van andere pijnklachten. Hierdoor is het vaak niet mogelijk analgetica volledig te staken; een belangrijke reductie in dosis behoort wel tot de mogelijkheden.

Ten aanzien van de uitvoeringswijze van de blokkade kan worden opgemerkt dat zowel de plexus coeliacus als de nervi splanchnici kunnen worden geblokkeerd. Ofschoon de benaderingswijze van de plexus zelf geen invloed lijkt te hebben op de resultaten (Ischia, 1992), zijn er aanwijzingen dat een splanchnicusblokkade effectiever is dan een plexusblokkade (Suleyman, 2004). Ook de timing van de blokkade lijkt de resultaten niet te beïnvloeden (De Oliveira, 2004). Omdat naast het analgetische effect de reductie in opioïdconsumptie ook kan leiden tot een vermindering van bijwerkingen, kan dan ook worden overwogen een PCB reeds in een vroeg stadium van het palliatieve traject uit te voeren, dat wil zeggen zodra behandeling met opioïden wordt overwogen.

Uiteraard dienen hierbij de voordelen tegen de mogelijk ernstige bijwerkingen te worden afgewogen.

Daarnaast kan een PCB, door de relatief eenvoudige uitvoering en de geringe bijwerkingen, worden herhaald als er sprake is van recidief of progressie van de pijn.

Aanbeveling

Het is aan te bevelen om bij patiënten met bovenbuikspijn ten gevolge van een maligniteit een plexus-coeliacusblokkade uit te voeren ter vermindering van de pijn of het opioïdgebruik. Deze behandeling kan reeds worden overwogen zodra er sprake is van behandeling met opioïden. Een plexus-coeliacusblokkade kan zo nodig worden herhaald.

Submodule: Plexus-hypogastricusblokkade
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Inleiding
De plexus hypogastricus verzorgt de autonome innervatie van de organen in het bekken. Een onderbreking hiervan kan leiden tot pijnvermindering indien de pijn afkomstig is uit een orgaan dat gelegen is in het bekken. Door zijn ligging op de voorzijde van het wervellichaam L5 ter hoogte van het promotorium is de plexus hypogastricus voor percutane behandeling benaderbaar.

Zoeken en selecteren
Er werden slechts observationele onderzoeken gevonden in de vorm van casusseries of casusrapporten over de plexus-hypogastricusblokkade.

Samenvatting literatuur
Er is één vergelijkend onderzoek waarin de effecten van sympathicusblokkaden zijn vergeleken met medicamenteuze behandeling (De Oliveira, 2004). Dit onderzoek toont een gunstig resultaat van sympathicusblokkaden op zowel de pijn als de opioïdconsumptie, maar de effectiviteit van de plexus-hypogastricusblokkade is hieruit niet apart te destilleren.

Er zijn zes casusseries gevonden waarin in totaal 341 patiënten werden behandeld (Cariati, 2002; De Leon Casasola, 1993; Erdine, 2003; Mercadante, 2002; Plancarte, 1997). Zij haddden diverse tumoren, grotendeels gynaecologisch. In alle onderzoeken met meer dan tien patiënten had ten minste 60% een belangrijke pijnreductie na behandeling, waarbij tevens een vermindering van het medicatiegebruik kon worden bereikt. In drie onderzoeken werd tweemaal kort na elkaar een blokkade uitgevoerd als de eerste blokkade onvoldoende effect had. Binnen de follow-upperiode werd daarna in geen van de onderzoeken een herhaling van de behandeling uitgevoerd.

Geen van de casusseries vermeldde complicaties. Gezien de beperkte patiënten aantallen van de onderzoeken kunnen hieraan geen conclusies worden verbonden.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een plexus-hypogastricusblokkade bij viscerale pijn uitgaande van het bekken een gunstig effect kan hebben zowel op de pijn als op het medicatiegebruik bij patiënten met kanker. *C: Cariati, 2002; De Leon Cassasola, 1993; Erdine, 2003; Mercadante, 2002; Plancarte, 1990; Plancarte, 1997*

Aanbeveling

Bij patiënten met viscerale pijn, veroorzaakt door tumoren in het bekken, kan uitvoering van een plexus-hypogastricusblokkade worden overwogen.

Submodule: Chordotomie
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Inleiding
Met het chirurgisch klieven van een deel van het ruggenmerg wordt beoogd met name eenzijdig gelokaliseerde pijn onder het niveau van dermatoom C5 te behandelen. De techniek werd voor het eerst beschreven door Muller in 1963. Ofschoon de behandeling aanvankelijk werd uitgevoerd voor niet-oncologische pijn, wordt deze thans vanwege de late bijwerkingen vrijwel alleen toegepast bij patiënten met kanker bij wie de levensverwachting maximaal één tot twee jaar bedraagt (Boersma, 1996).

Zoeken en selecteren
Er werden geen meta-analyses of systematische reviews over deze techniek gevonden. Er werden een niet-gerandomiseerde trial en een aantal observationele onderzoeken gevonden die het effect van chordotomie op pijn bij patiënten met kanker beschreven.

Samenvatting literatuur
In een onderzoek waarin chordotomie werd vergeleken met subarachnoïdale fenolisatie, vertoonden beide technieken een vergelijkbare pijnreductie met een afname van opioïddosering.

Bij zeven van de tien chordotomie patiënten ontstond pijn aan de contralaterale lichaamszijde. Bij vier van de tien patiënten gaven de complicaties aanleiding tot functionele verslechtering (Nagaro, 1994).

Sinds 1990 verschenen zes casusseries waarin bij in totaal 677 patiënten met kanker een unilaterale chordotomie was uitgevoerd (Amano, 1991; Crul, 2005; Jackson, 1999; Sanders, 1995; Slavik, 2005; Stuart, 1993). Zij meldden een belangrijke tot volledige pijnreductie bij 82 tot 95% van de patiënten. De opioïdconsumptie kon gemiddeld worden gehalveerd (Crul, 2005) of gestaakt bij 40% (Jackson, 1999). De resultaten waren het beste bij de behandeling van unilaterale pijn.

In een aantal gevallen (31 tot 88%) kan opnieuw pijn optreden (Crul, 2005; Schrottner, 1991), die in het algemeen goed behandelbaar is met opioïden. In twee onderzoeken worden drie patiënten beschreven met een overlevingsduur die aanmerkelijk langer is dan twee jaar (Crul, 2005; Stuart, 1993). Zij ontwikkelden geen neuropatische pijn ten gevolge van de procedure. Het aantal is echter te klein om hieraan conclusies te verbinden ten aanzien van de lange termijn veiligheid van de chordotomie.

Over de waarde van bilateraal uitgevoerde chordotomieën voor pijn bij patiënten met kanker bestaan tegenstrijdige berichten. Amano (Amano, 1991) vond bij 95% van de 60 patiënten bij wie een bilaterale chordotomie was uitgevoerd een (vrijwel) volledige pijnreductie, versus bij 82% van de 161 patiënten met een unilaterale chordotomie. Beide groepen hadden echter bilaterale pijn. In tegenstelling daarmee vermeldde Sanders geen voordeel van de bilateraal uitgevoerde chordotomie, terwijl de kans op complicaties wel leek toe te nemen (Sanders, 1995).

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat chordotomie resulteert in pijnvermindering bij een groot deel van de patiënten met kanker met unilateraal gelokaliseerde pijn. *C: Amano, 1991; Crul, 2005; Jackson, 1999; Nagaro, 1994; Sanders, 1995; Slavik, 2005; Stuart, 1993*

Geen beoordeling	Er kan geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit van een bilaterale chordotomie ten opzichte van een unilaterale chordotomie. *C: Amano, 2002; Sanders, 1995*

Overwegingen

Door de lokalisatie van de tractus spinothalamicus en de grootte van de thermolaesie in verhouding tot het ruggenmerg bestaat er een risico op beschadiging van aangrenzende banen. De vermelde complicaties zijn dan ook paresen (tot 10%), blaasdisfunctie (tot 15%) of ademdepressie (tot 10%) (Jones, 2003), naast hoofd-/nekpijn en dysesthesieën. In een aantal gevallen bleken deze bijwerkingen permanent te zijn (Sanders, 1995).

Daarnaast dient men zich bewust te zijn van de 'ontmaskering' van andere pijnen, die tevoren op de achtergrond stonden, of het optreden van spiegelpijn, dat wil zeggen pijn aan de contralaterale zijde van de tevoren bestaande pijn. De incidentie van deze pijnbeelden bedraagt tussen 9 en 63% (Jones, 2003). Opvallend is dat geen van de onderzoeken melding maakt van neuropatische pijn ten gevolge van de behandeling. Desondanks is de werkgroep van mening dat een chordotomie niet moet worden uitgevoerd bij patiënten met een levensduur langer dan één tot twee jaar.

Chordotomie heeft een specifiek indicatiegebied en vereist ruime technische vaardigheid van de uitvoerder. Door het geringe aantal van deze behandelingen zal niet elke behandelaar in staat zijn zich deze vaardigheid te verwerven.

Aanbeveling

Unilaterale chordotomie kan worden uitgevoerd bij eenzijdig gelokaliseerde pijn, onder het niveau van het dermatoom C5.

Gezien de onduidelijkheid over de toegevoegde waarde en het grotere complicatierisico verdient een bilaterale chordotomie bij patiënten met kanker geen aanbeveling.

Chordotomie moet alleen worden uitgevoerd bij patiënten met pijn bij kanker met een levensverwachting van ten hoogste één tot twee jaar.

Chordotomie dient slechts te worden verricht in centra met ruime ervaring in deze behandeling.

Submodule: 'Lower end block'
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Inleiding
Intrathecale injectie van fenol, met als doel het onderbreken van zenuwbanen om pijn te behandelen, wordt sinds de eerste helft van de 20e eeuw toegepast. Door de toegenomen mogelijkheden van behandeling met opioïden wordt deze techniek althans in Nederland alleen nog gebruikt voor destructie van de laagste zenuwwortels. Het is bekend als 'lower end block' of 'zadelblok' en wordt toegepast voor behandeling van perineale pijn bij tumoren in het kleine bekken.

Zoeken en selecteren
Hoewel in diverse leerboeken beschreven (Cousins, 1998; De Leon Casasola, 2006), zijn hierover in de laatste 20 jaar geen onderzoeken van goede kwaliteit verschenen.

Samenvatting literatuur
Enkele casusrapporten met respectievelijk vier, elf en vier patiënten meldden wisselende resultaten (Candido, 2003; Rodriguez-Bigas, 1991; Slatkin, 2003). Het analgetische effect leidde tot 60% reductie in de dosering van opioïden, maar herhaalde injecties waren vaak nodig, terwijl het effect een mediane duur had van drie maanden (Candido, 2003; Rodriguez-Bigas, 1991; Slatkin, 2003).

Conclusies

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat een 'lower end block' effectief kan zijn bij de behandeling van perineale pijn ten gevolge van tumoren van blaas en rectum. *D: Candido, 2003; Rodriguez-Bigas, 1991; Slatkin, 2003*

Overwegingen
Op basis van de ervaringen van de werkgroep kan een 'lower end block' een bijdrage leveren bij de behandeling van perineale pijn ten gevolge van rectum- of blaastumoren. Complicaties van het 'lower end block' bestaan uit blaas- en rectumdisfunctie alsmede (meestal voorbijgaande) parese (Candido 2003). Om deze reden wordt geadviseerd de behandeling uit te voeren bij patiënten die geen blaas- en rectumfunctie meer hebben.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat een 'lower end block' kan worden overwogen bij perineale pijn bij patiënten met kanker indien andere behandelingen falen.

Een 'lower end block' moet slechts worden uitgevoerd bij patiënten die geen blaas- en rectumfunctie meer hebben.

Submodule: Perifere zenuwblokkaden
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Inleiding
Blokkaden van perifere zenuwen, met name zenuwwortels, werden regelmatig toegepast ter behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Hoewel blokkaden van perifere zenuwen en zenuwplexus nog steeds een belangrijke plaats innemen bij de behandeling van acute en chronische pijn, worden deze – sinds de behandeling met opioïden een grote vlucht heeft genomen – in Nederland nog slechts beperkt uitgevoerd bij patiënten met kanker. Het diffuse karakter van de pijn geeft een selectieve blokkade bovendien een beperkt indicatiegebied.

Zoeken en selecteren
Er zijn slechts vijf casusseries gevonden over perifere zenuwblokkaden bij pijn ten gevolge van kanker, waarin 72 patiënten werden beschreven. Het betreft drie ingrepen waarbij zenuwbanen fysisch of chemisch werden onderbroken (Antila, 1998; Arbit, 1989; Niv, 1992) en twee behandelingen met langdurige toediening van lokaalanesthetica via katheters (Cooper, 1994; Vranken, 2002).

Samenvatting literauur
De resultaten van de drie onderzoeken waarin een onderbreking van de zenuwwortel plaatsvond, zijn tegenstrijdig. Dit hangt mogelijk samen met de verschillen tussen de gebruikte technieken. Paravertebrale fenolisatie van zenuwen leidde bij drie van de zeven patiënten tot (niet-gekwantificeerde) tevredenheid met een maximale duur van vier maanden (Antila, 1998). De auteurs concludeerden dat de waarde van deze behandeling beperkt is. Chirurgische denervatie van intercostale zenuwen leidde tot een volledig verdwijnen van pijn bij 9 van 14 patiënten. Bij zeven van hen bleef dit effect aanwezig tot de dood (mediaan 22 weken) (Arbit, 1989). Een radiofrequente (RF) behandeling van het sensibele ganglion leidde tot pijnreductie bij 31 van 50 patiënten in een onderzoek van Niv. Ook na 12 maanden had 48% nog steeds een goede pijnreductie (Niv, 1992).

Toepassing van katheters waardoor lokaalanesthetica worden toegediend nabij zenuwweefsel, is in twee casusrapporten beschreven, waarvan in één geval bij een kind. In beide gevallen trad een goede pijnstilling op, die echter tijdelijk was (Cooper, 1994; Vranken, 2002).

Conclusies

Geen beoordeling	Er zijn onvoldoende gegevens om uitspraken te doen over de effecten van selectieve blokkaden van zenuwwortels, plexus of zenuwen.

Overwegingen
Chirurgisch uitgevoerde zenuwblokkaden vormen een belasting voor de patiënt. Een percutane zenuwblokkade is in het algemeen een weinig belastende ingreep en lijkt dus de voorkeur te hebben op grond van voornoemde onderzoeken. Echter, in een gerandomiseerd, geblindeerd onderzoek bij patiënten met chronische lage rugpijn werd

geen verschil in effectiviteit na drie maanden gevonden tussen de RF-behandeling en de controlebehandeling (Geurts, 2003).
Blokkaden van perifere zenuwen met lokaalanesthetica kunnen effectief zijn bij de behandeling van neuropatische pijn. Het inbrengen van een katheter voor langdurige behandeling vereist ruime ervaring van de anesthesioloog. Bovendien bestaat het risico van dislocatie van de katheter en is tachyfylaxie voor lokaalanesthetica beschreven (Kottenberg-Assenmacher, 1999). In alle gevallen zal daarnaast spierzwakte optreden in het behandelde gebied. Deze factoren maken dat de toepassing van een dergelijke behandeling als een tijdelijke maatregel moet worden gezien.

Aanbeveling

Er kan geen uitspraak worden gedaan met betrekking tot blokkaden van zenuwwortels of perifere zenuwen voor de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

Literatuur

Abdalla EK, Schell SR. Paraplegia following intraoperative celiac plexus injection. J Gastrointest Surg 1999;3:668-71.

Amano K, Kawamura H, Tanikawa T, et al. Bilateral versus unilateral percutaneous high cervical cordotomy as a surgical method of pain relief. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1991;52:143-5.

Antila H, Kirvela O. Neurolytic thoracic paravertebral block in cancer pain. A clinical report. Acta Anaesthesiol Scand 1998;42:581-5.

Arbit E, Galicich JH, Burt M, et al. Modified open thoracic rhizotomy for treatment of intractable chest wall pain of malignant etiology. Ann Thorac Surg 1989;48:820-3.

Boersma FP, Kleef M van, Rohof OJJM, et al. Richtlijnen Anesthesiologische Pijnbestrijding: Sectie Pijnbestrijding N.V.A., 1996.

Candido K, Stevens RA. Intrathecal neurolytic blocks for the relief of cancer pain. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2003;17:407-28.

Cariati M, Martini G de, Pretolesi F, et al. CT-guided superior hypogastric plexus block. J Comput Assist Tomogr 2002;26:428-31.

Cooper MG, Keneally JP, Kinchington D. Continuous brachial plexus neural blockade in a child with intractable cancer pain. J Pain Symptom Manage 1994;9:277-81.

Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998.

Crul BJP, Blok LM, Egmond J van, et al. The present role of percutaneous cervical cordotomy for the treatment of cancer pain. J Headache Pain 2005;6:24-9.

Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. Anesth Analg 1995;80:290-5.

Erdine S, Yucel A, Celik M, et al. Transdiscal approach for hypogastric plexus block. Reg Anesth Pain Med 2003;28:304-8.

Ischia S, Ischia A, Polati E, et al. Three posterior percutaneous celiac plexus block techniques. A prospective, randomized study in 61 patients with pancreatic cancer pain. Anesthesiology 1992;76:534-40.

Jackson MB, Pounder D, Price C, et al. Percutaneous cervical cordotomy for the control of pain in patients with pleural mesothelioma. Thorax 1999;54:238-41.

Jones B, Finlay I, Ray A, et al. Is there still a role for open cordotomy in cancer pain management? J Pain Symptom Manage 2003;25:179-84.

Kawamata M, Ishitani K, Ishikawa K, et al. Comparison between celiac plexus block and morphine treatment on quality of life in patients with pancreatic cancer pain. Pain 1996;64:597-602.

Kottenberg-Assenmacher E, Peters J. [Mechanisms of tachyphylaxis in regional anesthesia of long duration]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1999;34:733-42.

Kumar A, Tripathi SS, Dhar D, et al. A case of reversible paraparesis following celiac plexus block. Reg Anesth Pain Med 2001;26:75-8.

Leon Casasola OA de, Kent E, Lema MJ. Neurolytic superior hypogastric plexus block for chronic pelvic pain associated with cancer. Pain 1993;54:145-51.

Leon Casasola OA de. Cancer pain. Pharmacologic, interventional, and palliative approaches. 1st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006.

Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. Ann Surg 1993;217:447-55.
Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. Pain mechanisms involved and outcome in advanced cancer patients with possible indications for celiac plexus block and superior hypogastric plexus block. Tumori 2002;88:243-5.
Nagaro T, Amakawa K, Yamauchi Y, et al. Percutaneous cervical cordotomy and subarachnoid phenol block using fluoroscopy in pain control of costopleural syndrome. Pain 1994;58:325-30.
Niv D, Chayen MS. Reduction of localized cancer pain by percutaneous dorsal root ganglia lesions. Pain Clinic 1992;5:229-34.
Okuyama M, Shibata T, Morita T, et al. A comparison of intraoperative celiac plexus block with pharmacological therapy as a treatment for pain of unresectable pancreatic cancer. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2002;9:372-5.
Oliveira R de, Dos Reis MP, Prado WA. The effects of early or late neurolytic sympathetic plexus block on the management of abdominal or pelvic cancer pain. Pain 2004;110:400-8.
Plancarte R, Amescua C, Patt RB, et al. Superior hypogastric plexus block for pelvic cancer pain. Anesthesiology 1990;73:236-9.
Plancarte R, Leon Casasola OA de, El Helaly M, et al. Neurolytic superior hypogastric plexus block for chronic pelvic pain associated with cancer. Reg Anesth 1997;22:562-8.
Polati E, Finco G, Gottin L, et al. Prospective randomized double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer. Br J Surg 1998;85:199-201.
Rodriguez-Bigas M, Petrelli NJ, Herrera L, et al. Intrathecal phenol rhizotomy for management of pain in recurrent unresectable carcinoma of the rectum. Surg Gynecol Obstet 1991;173:41-4.
Sanders M, Zuurmond W. Safety of unilateral and bilateral percutaneous cervical cordotomy in 80 terminally ill cancer patients. J Clin Oncol 1995;13:1509-12.
Schrottner O. Results of percutaneous cordotomy in lung and breast cancer. A comparative study with strong support for a multidimensional nature of pain. Pain Clinic 1991;4:217-22.
Shulman M, Harris JE, Lubenow TR, et al. Comparison of epidural butamben to celiac plexus neurolytic block for the treatment of the pain of pancreatic cancer. Clin J Pain 2000;16:304-9.
Slatkin NE, Rhiner M. Phenol saddle blocks for intractable pain at end of life: report of four cases and literature review. Am J Hosp Palliat Care 2003;20:62-6.
Slavik E, Ivanovic S, Grujicic D, et al. Microsurgical spinothalamic chordotomy in the treatment of cancer pain. J B U On 2005;10:223-6.
Stefaniak T, Basinski A, Vingerhoets A, et al. A comparison of two invasive techniques in the management of intractable pain due to inoperable pancreatic cancer: neurolytic celiac plexus block and videothoracoscopic splanchnicectomy. Eur J Surg Oncol 2005;31:768-73.
Stuart G, Cramond T. Role of percutaneous cervical cordotomy for pain of malignant origin. Med J Aust 1993;158:667-70.
Suleyman Ozyalcin N, Talu GK, Camlica H, et al. Efficacy of coeliac plexus and splanchnic nerve blockades in body and tail located pancreatic cancer pain. Eur J Pain 2004;8:539-45.
Vranken JH, Vegt MH van der, Ubags LH, et al. Continuous sacral nerve root block in the management of neuropathic cancer pain. Anesth Analg 2002;95:1724-5.
Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1092-9.
Yan BM, Myers RP. Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 2007;102:430-8.

Hoofdstuk 7 Speciale patiëntengroepen

Module: Patiënten met kanker met nierfunctiestoornissen
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Inleiding
Nierfunctiestoornissen komen frequent voor, ook bij patiënten met kanker. De prevalentie van nierfunctiestoornissen stijgt met het toenemen van de leeftijd en ook de ernst ervan neemt toe met de leeftijd. Patiënten die chronisch gedialyseerd worden, hebben een verhoogde kans op kanker (Vamvakas, 1998). Nierfunctiestoornissen bij patiënten met kanker treden vaak op als gevolg van een afvloedbelemmering of hangen samen met (meestal pre-existente) comorbiditeit. Verder kunnen bij behandeling van kanker (tijdelijk) nierfunctiestoornissen of verergering van bestaande nierfunctiestoornissen ontstaan, indirect door tumorlyse of direct door nefrotoxiciteit van chemotherapie of andere medicatie zoals NSAIDs. Ook kunnen in de terminale fase (laatste dagen tot weken van het leven) nierfunctiestoornissen ontstaan door dehydratie.

Bij longkanker is onderzocht wat het beloop van de ziekte was bij patiënten met en zonder nierfunctiestoornissen (Patel, 2004). Dit bleek voor beide groepen vergelijkbaar te zijn. De levensverwachting van patiënten met (long)kanker is dus niet extra verkort als er tevens sprake is van een nierfunctiestoornis en er zou geen reden moeten zijn de kanker niet te behandelen.

Een nierfunctiestoornis kan consequenties hebben voor de medicamenteuze behandeling van pijn. Het gaat bij patiënten met nierfunctiestoornissen voornamelijk om het zoeken naar geschikte pijnmedicatie en de dosering daarvan, rekening houdend met de vraag of het middel renaal wordt geklaard, nefrotoxisch is en/of bij dialyse wordt verwijderd (Dean, 2004; Launay-Vacher, 2003).

De ernst van de nierfunctiestoornissen is van belang. In de literatuur worden echter verschillende maten voor nierfunctiestoornissen gehanteerd: vooral de glomerulaire filtratiesnelheid (meestal op basis van de creatinineklaring), soms wordt alleen serumureum of -creatinine vermeld en soms wordt alleen globaal de aanwezigheid van nierfunctiestoornissen aangegeven. Waar relevant, bijvoorbeeld in geval van dosisaanpassing, zal in deze module gebruik worden gemaakt van de creatinineklaring. Deze kan worden berekend aan de hand van de Cockroft-Gaultformule:

$$\text{voor vrouwen: } Cl_{creat}\ (\text{ml/min}) = \frac{1{,}045 \times (140 - \text{leeftijd [jaren]}) \times \text{lichaamsgewicht [kg]}}{\text{serum-creatinine [}\mu\text{mol/l]}}$$

$$\text{voor mannen: } Cl_{creat}\ (\text{ml/min}) = \frac{1{,}23 \times (140 - \text{leeftijd [jaren]}) \times \text{lichaamsgewicht [kg]}}{\text{serum-creatinine [}\mu\text{mol/l]}}$$

Bij een creatinineklaring van 50 tot 80 ml/min wordt gesproken van lichte nierfunctiestoornissen, bij een creatinineklaring van 20-50 ml/min van matige nierfunctiestoornissen en bij een klaring <20 ml/min van ernstige nierfunctiestoornissen. Bij een creatinineklaring <10 ml/min is sprake van dialysebehoefte.

Samenvatting literatuur
Er zijn twee reviews die de relatie tussen nierfunctiestoornissen en (de dosering van) pijnstillers behandelen (Dean, 2004; Launay-Vacher, 2005). Daarnaast moet rekening worden gehouden met de in Nederland geldende zogenoemde IB-teksten, ontwikkeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), waarin adviezen worden gegeven over doseringen van medicatie, onder andere bij nierfunctiestoornissen.

Alle gangbare medicamenten uit de drie stappen van de WHO-pijnladder zijn in een 'critical review' beoordeeld met betrekking tot farmacokinetiek, gegevens over veranderingen bij nierfunctiestoornissen en potentiële nefrotoxiciteit (Launay-Vacher, 2005).

De aanbevelingen in dit onderzoek zijn gebaseerd op pijnintensiteit en de stap op de WHO-ladder, de mogelijkheid om de dosis niet aan te hoeven passen op geleide van de nierfunctie en de potentiële nefrotoxiciteit. Tevens werd gekeken naar dialyseerbaarheid. Het feit dat een medicament wordt verwijderd bij dialyse, wordt als nadelig beschouwd, omdat daarbij een toename van pijn optreedt aan het eind van de dialyse.

In geval van milde pijn, stap 1 op de WHO-pijnladder, is paracetamol het middel van eerste keus, ook bij nierfunctiestoornissen. De in bovengenoemde review aanbevolen dosis bij een creatinineklaring van 50 tot 80 ml/min is 4 dd 500 mg en bij een creatinineklaring van 10-50 ml/min 3 dd 500 mg. Paracetamol wordt gedialyseerd. Acetylsalicylzuur wordt niet aanbevolen vanwege de kans op achteruitgang van de nierfunctie. Als acetylsalicylzuur wel wordt gebruikt, moet de nierfunctie worden gevolgd. NSAIDs moeten worden vermeden vanwege de grote kans op toename van nierfunctiestoornissen. Bij dialysepatiënten vervalt dit bezwaar.

Indien wordt gekozen voor behandeling met tramadol wordt in aanwezigheid van nierfunctiestoornissen een dosering van 2 dd 50-100 mg geadviseerd. Over het gebruik van codeïne worden in de twee reviews tegenstrijdige adviezen gegeven. Dean raadt het gebruik ervan af omdat actieve metabolieten stapelen en ernstige bijwerkingen zijn gerapporteerd bij gebruik van codeïne bij nierfunctiestoornissen.

De meeste patiënten met pijn bij kanker hebben matige tot ernstige pijn en worden behandeld met sterk werkende opioïden. Morfine wordt vooral door de lever gemetaboliseerd tot de metabolieten morfine-3-glucuronide (M3G, 55%) en morfine-6-glucuronide (M6G, 10%), die renaal worden geklaard. Bij nierfunctiestoornissen accumuleren M6G en M3G. De metabolieten passeren de bloedhersenbarrière en kunnen neurologische bijwerkingen veroorzaken. De auteurs concluderen dat in geval van matige tot ernstige nierfunctiestoornissen morfine niet het middel van eerste keus is. Bij een creatinineklaring > 50 ml/min kan morfine in de normale dosering worden gegeven (De Graeff, 2006).

Fentanyl is een goed alternatief voor morfine. Het wordt gemetaboliseerd door de lever en het is niet nefrotoxisch. Dosisaanpassing is niet nodig. Fentanyl wordt nauwelijks gedialyseerd. Over oxycodon zijn geen data en adviezen beschikbaar over het gebruik bij nierfunctiestoornissen. Hydromorfon zou een alternatief kunnen zijn voor morfine bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

Over de dialyseerbaarheid zijn geen gegevens bekend, maar op grond van de farmacokinetische eigenschappen zou hydromorfon theoretisch worden verwijderd bij dialyse.

Methadon is eveneens geschikt als alternatief voor morfine bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Theoretisch (op grond van farmacokinetiek) zou geen dosisaanpassing nodig zijn. Methadon wordt niet verwijderd bij dialyse.

In een andere review (Dean, 2004) werden alleen opioïden (stap 3 van de WHO-pijnladder) beoordeeld, waarbij werd gekeken naar metabolisme van opioïden, de activiteit van metabolieten en het effect van een ernstig gestoorde nierfunctie op de klaring van medicamenten en metabolieten. Ook het effect van dialyse is beoordeeld. De auteurs concluderen dat morfine en codeïne moeten worden vermeden bij ernstige nierfunctie stoornissen en bij dialysepatiënten. Oxycodon moet voorzichtig worden gebruikt omdat daarover te weinig gegevens bekend zijn. Methadon en fentanyl zijn veilige pijnstillers, ook bij dialysepatiënten. Bij methadon moeten de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen bij het voorschrijven worden genomen. De door Dean aanbevolen medicijnen zijn tevens het minst dialyseerbaar.

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) adviseert voor paracetamol, tramadol, oxycodon en hydromorfon anders dan de genoemde reviewartikelen in geval van nierfunctiestoornissen. Voor paracetamol wordt voorzichtigheid geadviseerd in geval van nierfunctiestoornissen. Waaruit deze voorzichtigheid dient te bestaan, wordt niet geëxpliciteerd. Voor tramadol wordt geadviseerd bij een creatinineklaring <30 ml/min het doseringsinterval te verlengen tot 12 uur. De dosering wordt dan 2 dd 50-100 mg. Voor oxycodon wordt geadviseerd bij het instellen 'behoudend te werk te gaan'. In geval van 'milde tot matig verminderde nierfunctie' kan worden gestart met 2 dd 5 mg, bij ineffectiviteit te verhogen tot 2 dd 10 mg. De dosis hydromorfon hoeft bij lichte tot matige nierfunctiestoornissen niet te worden aangepast, maar voor ernstige nierfunctiestoornissen ontbreekt een doseringsadvies voor hydromorfon.

Conclusies

Niveau 4	Deskundigen zijn van mening dat paracetamol in een aangepaste dosering (af hankelijk van de nierfunctie) veilig kan worden toegediend bij pijn bij patiënten met kanker en nierfunctiestoornissen. *D: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, 2006; Launay-Vacher, 2005*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat NSAIDs bij patiënten met nierfunctiestoornissen aanleiding kunnen geven tot verslechtering van de nierfunctie. *C: Launay-Vacher, 2005*

Niveau 4	Deskundigen zijn van mening dat tramadol in een aangepaste dosering (af hankelijk van de nierfunctie) veilig kan worden toegediend bij patiënten met pijn bij kanker en nierfunctiestoornissen. *D: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, 2006; Launay-Vacher, 2005*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat er bij gebruik van morfine bij patiënten met kanker en nierfunctiestoornissen risico bestaat op accumulatie van metabolieten bij een creatinineklaring <50 ml/min. *C: Dean, 2004; Launay-Vacher, 2005*

Niveau 4	Deskundigen zijn van mening dat bij pijn bij patiënten met kanker en nierfunctiestoornissen fentanyl en methadon zonder dosisaanpassing kunnen worden toegediend. Dit geldt eveneens voor hydromorfon, behalve bij ernstige nierfunctiestoornissen. Over oxycodon zijn onvoldoende gegevens beschikbaar. *D: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, 2006; Dean, 2004; Launay-Vacher, 2005*

Aanbeveling

Bij milde pijn (stap 1 van de WHO-ladder) bij patiënten met kanker en nierfunctiestoornissen is paracetamol het middel van keus in een dosering van 3 dd 500 mg bij een creatinineklaring <50 ml/min.

NSAIDs moeten niet worden gebruikt bij patiënten met kanker en nierfunctiestoornissen, tenzij er sprake is van dialyse.

Indien bij patiënten met een nierfunctiestoornis wordt gekozen voor stap 2 van de WHO-ladder, is tramadol het middel van keuze in een dosering van 2 dd 50-100 mg.

Bij pijn bij patiënten met kanker en een creatinineklaring <50 ml/min kan morfine beter niet worden voorgeschreven. Bij een klaring >50 ml/min kan de gebruikelijke dosering morfine worden gegeven.

Bij patiënten met pijn bij kanker en een creatinineklaring <50 ml/min die in aanmerking komen voor stap 3 van de WHO-pijnladder, is er voorkeur voor fentanyl (waarbij de dosering niet hoeft te worden aangepast) of voor hydromorfon (waarbij de dosering niet hoeft te worden aangepast bij een creatinineklaring >30 ml/min).

Er kan ook worden gekozen voor methadon (waarbij de dosering niet hoeft te worden aangepast), maar alleen door of in overleg met artsen die ervaring hebben met dit middel.

Bij pijn bij patiënten met kanker die dialyse ondergaan, moet bij gebruik van pijnstillende medicatie die dialyseerbaar is, zoals paracetamol en hydromorfon, rekening worden gehouden met toename van pijn aan het eind van de dialyse. Een extra toediening na dialyse dient te worden overwogen.

Literatuur

AGS Panel on Persistent Pain in Older Patients. The management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc 2002;50:S205-24.

Balducci L, Berghe C. The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2000;35:147-54.

Balducci L. Management of cancer pain in geriatric patients. J Supp Oncology 2003;1:175-91.

Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, et al. Management of pain in elderly patients with cancer. JAMA 1998;279:1877-82.

CBO richtlijn Delirium 2005. http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/delirium_rl_2005.pdf/view

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen CBG, 1-B teksten 2006. http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index/htm

Cleary JF, Carbone PP. Palliative medicine in the elderly. Cancer 1997;80:1335-47.

Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. New Engl J Med1994;330:592-6.

Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. J Pain Symptom Manage 2004;28:497-504.

Georges JJ , Onwuteaka-Philipsen BD, Heide A van der, et al. Symptoms, treatment and 'dying peacefully' in terminal ill cancer patients: a prospective study. Support Care Cancer 2005;13:160-8.

Gibson SJ, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. Clin J Pain 2004;20:227-39.

Given CW, Given B, Azzouz F, et al. Predictors of pain and fatigue in the year following diagnosis among elderly cancer patients. J Pain Symptom Manage 2001;21:456-66.

Gloth FM, 3rd. Geriatric pain. Factors that limit pain relief and increase complications. Geriatrics 2000;55:46-8,51-4.

Gosney MA. Clinical assessment of elderly people with cancer. Lancet Oncol 2005;6:790-7.

Graeff A de, Verhagen EH, Besse TC, et al. Richtlijn pijn. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). Palliatieve zorg: richtlijnen voor de praktijk. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2006:565-621.

Grond S, Zech D, Schug SA, et al. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. J Pain Symptom Manage 1991;6:411-22.

Higginson I, Wade A, McCarthy M. Palliative care: views of patients and their families. BMJ 1990;301:277-81. Hillen HFP, Schouten HC. Kanker bij ouderen. Breda: Amgen BV, 2004.

Ingham JM, Foley KM. Pain and the barriers to its relief at the end of life: a lesson for improving end of life health care. Hosp J 1998;13:89-100.

Ingram SS, Seo PH, Martell RE, et al. Comprehensive assessment of the elderly cancer patient: the feasibility of self-report methodology. J Clin Oncol 2002;20:770-5.

Keefe FJ, Ahles TA, Sutton L, et al. Partner-guided cancer pain management at the end of life: a preliminary study. J Pain Symptom Manage 2005;29:263-72.

Landi F, Onder G, Cesari M, et al. Pain management in frail, community-living elderly patients. Arch Intern Med 2001;161:2721-4.

Launay-Vacher V, Karie S, Fau JB, et al. Treatment of pain in patients with renal insufficiency: the World Health Organization three-step ladder adapted. J Pain 2005;6:137-48.

Lichter I, Hunt E. The last 48 hours of life. J Palliat Care 1990;6:7-15.

McDonald M. Assessment and management of cancer pain in the cognitively impaired elderly. Geriatr Nurs 1999:20:249-54.

Mercadante S, Casuccio A, Pumo S, et al. Factors influencing the opioid response in advanced cancer patients with pain followed at home: the effects of age and gender. Support Care Cancer 2000;8(2)123-30.

Mercandante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. Cancer 1999;85:1849-58.

Oi-Ling K, Man-Wah DTSE, Kam-hung DNG. Symptom distress as rated by advanced cancer patients, caregivers and physicians in the last week of life. Palliat Med 2005;19:228-33.

Olmi P, Ausili Cefaro G, et al. Radiotherapy in the aged. Clin Geriatr Med 1997;13:143-68.

Patel P, Henry LL, Ganti AK, et al. Clinical course of lung cancer in patients with chronic kidney disease. Lung Cancer 2004;43:297-300.

Pautex S, Berger A, Chatelain C, et al. Symptom assessment in elderly cancer patients receiving palliative care. Crit Rev Oncol Hematol 2003;47:281-6.
Rao AV, Cohen HJ. Symptom management in the elderly cancer patient: fatigue, pain and depression. J Nat Cancer Institute Monogr 2004;32:150-7.
Scherder EJA, Oosterman JM, Ooms ME, et al. Chronische pijn bij dementie en bij aandoeningen met een verhoogd risico op cognitieve achteruitgang Tijdschr Gerontol Geriatr 2005;36:116-21.
Spreeuwenberg C, Bakker DJ, Dillmann RJM. Handboek palliatieve zorg. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2002.
Sutton LM, Denmark-Wahnefried W, Clipp EC. Management of terminal cancer in elderly patients. Lancet Oncol 2003;4:149-57.
Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, et al. Symptom prevalence in patients with incurable cancer. J Pain Symptom Manage 2007 (in press).
Vamvakas S, Bahner U, Heidland A. Cancer in end-stage renal disease: potential factors involved. Am J Nephrol 1998;18:89-95.
Wasil T, Lichtman SM, Gupta V, et al. Radiation therapy in cancer patients 80 years of age and older. Am J Clin Oncol 2000;23:526-30.
Wedding U, Höffken K. Care of breast cancer in the elderly woman-what does comprehensive geriatric assessment (CGA) help? Support Care Cancer 2003;11:769-74.
Winell J, Roth AJ. Psychiatric assessment and symptom management in elderly cancer patients. Oncology 2005;19:1479-90.
Yates PM, Edwards HE, Nash RE, et al. Barriers to effective cancer pain management: a survey of hospitalized cancer patients in Australia. J Pain Symptom Manage 2002;23:393-405.
Yennurajalingam S, Braiteh F, Bruera E. Pain and terminal delirium research in the elderly. Clin Geriatr Med 2005;21:93-119.
Zwakhalen SM, Hamers JP, Berger MP. The psychometric quality and clinical usefulness of three pain assessment tools for elderly patients with dementia. Pain 2006;126:210-20.
Zylicz Z, Teunissen SCCM, Graeff A de. Inleiding. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2006:13-32.

Module: Ouderen met kanker
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Inleiding
Kanker komt vooral bij ouderen voor. Meer dan de helft van de patiënten met kanker in westerse landen is ouder dan 60 jaar (Rao, 2004). De prevalentie van kanker neemt toe met de leeftijd. In Nederland is de prevalentie van kanker het grootst in de leeftijdsgroep van 60 tot 84 jaar, zowel bij mannen als bij vrouwen (bron: VIKC, 1998-2003). De prevalentie van kanker bij patiënten >75 jaar bedraagt 18% bij mannen en 13% bij vrouwen. Boven de 85 jaar treedt weer een daling op, waarschijnlijk door toegenomen sterfte vanaf 85 jaar en mogelijk door minder registratie van tumoren bij patiënten op hoge leeftijd (Hillen, 2004).

Met de toename van het aantal ouderen in Nederland, de te verwachten lichte stijging van de (voor leeftijd gecorrigeerde) incidentie van kanker en de toenemende levensverwachting van patiënten met kanker zal het aantal ouderen met kanker in Nederland de komende decennia aanzienlijk stijgen.

In de beschikbare literatuur is gekeken waarin ouderen met pijn bij kanker zich onderscheiden van jongeren. Aan de hand van de literatuur wordt geformuleerd op welke manier deze groep speciale aandacht behoeft.

Samenvatting literatuur
In de verschillende onderzoeken werden verschillende af kappunten voor 'ouderen' gehanteerd. Een aantal onderzoeken benoemde alleen 'ouderen' als groep en vermeldde geen leeftijdsgrens. Als een leeftijdgrens werd gehanteerd, lag de grens voor 'ouderen' in de meeste gevallen bij 65 jaar. In één onderzoek werd bovendien nog een onderverdeling gemaakt in de leeftijdsgroepen 65 tot 74 en >75 jaar (Ingram, 2002). Er was één onderzoek dat alleen hoogbejaarden (80+) includeerde (Wasil, 2000).

De literatuur werd beoordeeld op de volgende onderwerpen: de gewaarwording van pijn door ouderen, het vóórkomen van pijn bij ouderen met kanker, het meten van pijn bij ouderen, in het bijzonder in geval van cognitieve stoornissen, en de behandeling van pijn bij oudere patiënten met kanker.

Gewaarwording van pijn door ouderen
Over de gewaarwording van pijn door ouderen zijn de meningen verdeeld. Volgens Gibson is de perceptie van pijn mogelijk veranderd bij ouderen (Gibson, 2001). Dit heeft wellicht te maken met de veranderde intensiteit van de pijnprikkel, maar waarschijnlijk ook met een verminderde waarneming door ouderen. Voorts is de rapportage van pijn door ouderen anders dan door jongeren. Het is onduidelijk of het daarbij om veroudering op zich gaat of om leeftijdgerelateerde effecten zoals comorbiditeit, culturele en psychosociale invloeden en wellicht cognitieve beperkingen.

Volgens Winell is de perceptie van pijn echter niet verminderd bij ouderen, maar mogelijk de pijntolerantie wel, waardoor ouderen meer pijn ervaren (Winell, 2005). Bij veroudering

verandert bij de nociceptie de prikkeloverdracht op receptor- of ruggenmergniveau niet. De perceptie van pijn op cerebraal niveau is mogelijk wel veranderd (Gloth, 2000).

Volgens Scherder ligt de pijndrempel bij ouderen waarschijnlijk hoger (Scherder, 2005). Pijn als waarschuwing voor weefselschade, de pijnprikkel, blijkt echter normaal te functioneren. De pijntolerantie, de mate waarin pijn kan worden verdragen, lijkt af te nemen bij het verouderen. Waarschijnlijk wordt pijn bij dementie en andere neurodegeneratieve aandoeningen zoals de ziekte van Parkinson anders ervaren. Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer zou minder pijn worden waargenomen dan bij patiënten met vasculaire dementie of zonder dementie. Er zijn geen onderzoeken naar veranderde pijnbeleving bij ouderen die dit kunnen bevestigen.

Op basis van de literatuur kan geen eenduidige uitspraak worden gedaan over de gewaarwording van pijn door ouderen.

Vóórkomen van pijn bij ouderen met kanker
In een groot multicentrumonderzoek bij 13.625 patiënten met kanker ouder dan 65 jaar die werden ontslagen vanuit het ziekenhuis naar een verpleeghuis, ondervond 34% van de patiënten dagelijks pijn. Leeftijd was onafhankelijk van andere factoren geassocieerd met de aanwezigheid van pijn (Bernabei, 1998). Het percentage dat pijn aangaf bedroeg 24% bij de 85-plussers, 29% in de groep van 75 tot 84 jaar en 37% bij de 65 tot 74-jarigen. In een ander onderzoek bij patiënten met kanker ouder dan 65 jaar was geen relatie tussen de leeftijd en de prevalentie van pijn. Er bleek wel een significant verband te bestaan tussen de aanwezigheid van meer dan drie bijkomende ziekten (comorbiditeit) en het vóórkomen van pijn (Given, 2001).

In een cohortonderzoek bij 114 patiënten met kanker waren geen verschillen in prevalentie van pijn tussen personen jonger en ouder dan 60 jaar, maar de ernst van pijn was significant hoger bij ouderen. Ouderen waren meer bereid om pijn te verdragen (Yates, 2002).

In een systematische review, uitgevoerd om de prevalentie van pijn bij patiënten met kanker te inventariseren, bleek leeftijd niet significant geassocieerd met de prevalentie van pijn.

Verschillende onderzoeken benoemen het feit dat pijn bij ouderen wordt onder gerapporteerd (Balducci, 2003; Rao, 2004). Als mogelijke verklaringen wordt door de auteurs genoemd dat pijn zich bij ouderen abnormaal kan presenteren of dat onderrapportage optreedt als gevolg van communicatieproblemen, omdat ouderen pijn niet willen melden vanwege bijvoorbeeld een aversie tegen pijnstillers of uit angst voor morfine (Balducci, 2003).

Meten van pijn bij ouderen met kanker
Er is overeenstemming in de literatuur over het feit dat de beste beoordeling van pijn van de patiënt zelf komt, met gebruikmaking van gestandaardiseerde vragenlijsten of meetmethoden. Ook bij ouderen is dit het geval, mits ze een goede cognitie hebben (Ingram, 2002; Pautex, 2003; Rao, 2004).

Pijn en de ernst van pijn zijn bij ouderen met cognitieve stoornissen minder goed vast te stellen. Ook depressie, visus en gehoorstoornissen bemoeilijken het inschatten van de intensiteit van pijn (Balducci, 2003; Winell, 2005).

In twee reviewartikelen zijn de beschikbare pijnschalen op bruikbaarheid bij ouderen beoordeeld (Balducci, 2003; Sutton, 2003). De visueel analoge schaal (VAS) die abstract denken vereist, is bij ouderen minder bruikbaar, vooral bij ouderen met cognitieve stoornissen. De Verbal Rating Scale en de Numerical Rating Scale zijn wel goed bruikbaar bij de meeste ouderen, ook bij ouderen met cognitieve stoornissen (Balducci, 2003). Deze schalen zijn in de Nederlandse setting goed te gebruiken.

In de review van Sutton worden verschillende multidimensionale pijnmeetinstrumenten bij ouderen vergeleken (Sutton, 2003). De Six Item Pain Intensity Scale en de McGill Pain Questionnaire (MPQ), die gebruikmaken van verbale interactie, zijn waardevol bij ouderen, maar niet bij ernstig dementen. Deze vragenlijsten zijn echter niet officieel in het Nederlands vertaald en gevalideerd. In geval van dementie of fatische stoornissen kan de Facial Action Coding System (FACS) worden gebruikt (Sutton, 2003; Yennurajalingam, 2003).

Momenteel worden in Nederland multidimensionale pijnmeetinstrumenten ontwikkeld voor ouderen met cognitieve en/of communicatieve beperkingen, die waarschijnlijk vanaf 2007 in Nederland kunnen worden geïmplementeerd (Zwakhalen, 2006). Alle pijnmeetinstrumenten hebben voor- en nadelen en zijn in verschillende settings geschikt. Een gedifferentieerde aanpak wordt geadviseerd, aangepast aan de situatie en de beschikbare tijd (Sutton, 2003). Diverse auteurs pleiten voor 'dual assessment', beoordeling van cognitie (en delier) en pijn, niet alleen omdat pijnscorelijsten minder valide zijn bij cognitieve stoornissen (Mc Donald, 1999; Yennurajalingam, 2005), maar ook omdat er meer oorzaken kunnen bestaan voor pijn en verwardheid bij ouderen (McDonald, 1999). Als screeningsinstrument voor cognitieve stoornissen wordt de Mini Mental Status Examination (MMSE) van Folstein aanbevolen (Balducci, 2000).

Behandeling van pijn bij ouderen met kanker

Naast onderrapportage en beperkte signalering van pijn is er ook sprake van onder behandeling van pijn bij kanker bij ouderen (Bernabei, 1998; Cleeland, 1994). Cleeland rapporteerde dat bij 70-plussers significant vaker pijnstilling tekortschoot. Van de 65-plussers met pijn bij kanker uit het onderzoek van Bernabei kreeg 26% geen pijnstilling. Het percentage dat pijn had maar geen pijnstilling kreeg, was het hoogst bij de oudste ouderen. In het onderzoek kregen 85-plussers minder vaak morfine/morfinomimetica (13%) dan 65-74-jarigen (38%) (Bernabei, 1998).

In een onderzoek naar pijn bij zelfstandig wonende ouderen boven 65 jaar kreeg slechts een kwart van de ouderen die dagelijks pijn ervoer pijnstilling. Dit was ook het geval bij de subgroep met kanker. Meestal kregen de patiënten medicatie uit stap 1 van de WHO-pijnladder. 85-plussers kregen de minste pijnstilling. Als er tevens sprake was van cognitieve stoornissen, was de kans dat er voldoende pijnstilling werd gegeven nog 20% lager (Landi, 2001).

Het feit dat ouderen minder vaak opioïden gebruiken hangt (naast verminderde 'casefinding') ook samen met kennis van ouderen over opioïden (Yates, 2002) en de eigen houding ten opzichte van opioïden en angst voor afhankelijkheid (Cleary, 1997).

Naast medicatie kan radiotherapie bij ouderen met pijn bij kanker een goede aanvulling of alternatief zijn. Radiotherapie wordt door ouderen over het algemeen goed verdragen (Olmi, 1997). In een cohortonderzoek bij 183 80-plussers kon de behandeling met radiotherapie bij 80% worden voltooid (Wasil, 2000).

Conclusies

Geen beoordeing	Er kan geen uitspraak worden gedaan over de relatie tussen leeftijd en prevalentie van pijn bij patiënten met kanker. *D: Bernabei, 1998; Given, 2001; Yates, 2002*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de ernst van de pijn bij ouderen met kanker groter is dan bij jongeren. *B: Yates, 2002*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat comorbiditeit leidt tot een hogere prevalentie van pijn bij ouderen met kanker. *A2: Given, 2001*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat pijn bij kanker bij ouderen wordt onder gerapporteerd. *C: Balducci, 2003; Rao, 2004*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat ook bij ouderen met kanker pijn goed kan worden gemeten met behulp van gestandaardiseerde pijnmeetinstrumenten, mits er geen sprake is van (ernstige) cognitieve functiestoornissen. *C: Ingram, 2002; McDonal, 2006*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de Numerical Rating Scale (NRS) en de Verbal Rating Scale (VRS) bij ouderen geschikte unidimensionale pijnschalen zijn en beter bruikbaar dan de Visual Analogue Scale (VAS). *C: Balducci, 2003; Sutton, 2003*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat pijn bij kanker bij ouderen onvoldoende wordt behandeld. *C: Bernabei, 1998; Cleary, 1997; Cleeland, 1994; Landi, 2001*

Overwegingen
De kans dat een oudere met kanker tevens aan een andere (chronische) aandoening lijdt, is groot. De aanwezigheid van bijkomende somatische ziekte of cognitieve stoornissen is echter niet altijd direct duidelijk. In geval van behandeling van pijn bij kanker is het van belang oudere patiënten te detecteren die kwetsbaar zijn (Engels: 'frail'). Als er sprake is van 'frailty', zijn de reserves verminderd. Bij deze ouderen is de kans groot dat bij de behandeling van pijn complicaties optreden, bijvoorbeeld een delier. De mate van 'frailty' of kwetsbaarheid kan worden ingeschat door gebruik te maken van Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) (Balducci, 2003; Gosney, 2005; Wedding, 2003). Er wordt daarbij op een gestandaardiseerde manier gekeken naar de domeinen: gezondheid, functionele status, cognitie, emotie/stemming, sociale situatie, voeding en medicatie. Bij de behandeling van pijn bij kanker bij ouderen en het voorschrijven van medicatie moet speciaal aandacht worden besteed aan polyfarmacie, waarvan bij ouderen met comorbiditeit meestal sprake is. Het risico op bijwerkingen neemt toe met het aantal medicamenten. Bij veroudering neemt ook de kans op nierfunctiestoornissen toe. Ook daar moet rekening mee worden gehouden met het voorschrijven van pijnstillende medicatie (zie *Speciale patiëntengroepen*). Waarschijnlijk geldt voor de oudste ouderen als aparte groep dat nog meer dan bij 65-plussers aandacht moet worden besteed aan rapportage en beoordeling van pijn.

Behandeling van pijn moet bij voorkeur geschieden op geleide van bestaande richtlijnen. De American Geriatric Society heeft voor de behandeling van pijn bij ouderen de WHO-pijnladder als basis genomen en waar nodig aangepast (AGS Panel on Persistent Pain in Older Patients, 2002).

Het basisprincipe is om te beginnen met een *lage* dosering van analgetica en te titreren op geleide van effect en bijwerkingen.

Voor stap 1 van de WHO-pijnladder is paracetamol veilig bij ouderen. NSAIDs kunnen beter worden vermeden vanwege de kans op tractus-digestivusbloedingen en nierfunctiestoornissen.

Stap 2 (tramadol en codeïne) kan ook bij ouderen beter worden overgeslagen, omdat de zwak werkende opioïden dezelfde bijwerkingen hebben als de sterk werkende en meestal vaker per dag moeten worden toegediend (zie ook module chronische pijn).

Bij stap 3 kan methadon beter niet worden gebruikt, tenzij de behandelaar ervaring heeft met het voorschrijven van methadon.

Bij de behandeling van ouderen met pijn bij kanker moet rekening worden gehouden met de op hogere leeftijd tevens bestaande nierfunctiestoornissen (zie de module Patiënten met kanker met nierfunctiestoornissen). Vaak moet de therapie bij kwetsbare ouderen individueel worden aangepast.

Aanbevelingen

Bij ouderen met kanker moet actief worden gevraagd naar de aanwezigheid van pijn. Het gebruik van een pijnmeetinstrument verdient de voorkeur.

Bij ouderen met kanker moet, naast de beoordeling van pijn, een oordeel worden verkregen over de cognitie met behulp van de Mini Mental Status Examination (MMSE).
Bij ouderen met lichte tot matige cognitieve beperkingen zijn de Verbal Rating Scale (VRS) en Numerical Rating Scale (NRS) goed bruikbare schalen om pijn te meten.
Bij ernstige dementie en ernstige communicatiestoornissen kan non-verbaal pijngedrag worden geobserveerd met de Facial Action Coding System (FACS).

Behandeling van pijn bij kanker bij ouderen dient in principe op dezelfde manier plaats te vinden als bij jongere patiënten, waarbij rekening moet worden gehouden met comorbiditeit, mogelijke bijwerkingen van (andere) medicatie en kwetsbaarheid.
De kwetsbaarheid kan worden ingeschat met behulp van Comprehensive Geriatric Assessment (CGA).

De medicamenteuze behandeling van ouderen met pijn bij kanker kan verlopen volgens de WHO-pijnladder (zie ook de modules niet-opioiden en chronische pijn) met de volgende kanttekeningen:
Stap 1: Paracetamol is eerste keus. Gebruik van NSAIDs wordt niet aanbevolen.
Stap 2: Advies is om deze stap over te slaan.
Stap 3: Bij ouderen bestaat er op grond van farmacokinetische eigenschappen een voorkeur voor morfine, fentanyl en oxycodon. Bij gebruik van morfine moet de startdosis worden gehalveerd.

Literatuur

AGS Panel on Persistent Pain in Older Patients. The management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc 2002;50:S205-24.

Balducci L, Berghe C. The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2000;35:147-54.

Balducci L. Management of cancer pain in geriatric patients. J Supp Oncology 2003;1:175-91.

Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, et al. Management of pain in elderly patients with cancer. JAMA 1998;279:1877-82.

CBO richtlijn Delirium 2005. http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/delirium_rl_2005.pdf/view

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen CBG, 1-B teksten 2006. http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index/htm

Cleary JF, Carbone PP. Palliative medicine in the elderly. Cancer 1997;80:1335-47.

Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. New Engl J Med1994;330:592-6.

Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. J Pain Symptom Manage 2004;28:497-504.

Georges JJ , Onwuteaka-Philipsen BD, Heide A van der, et al. Symptoms, treatment and 'dying peacefully' in terminal ill cancer patients: a prospective study. Support Care Cancer 2005;13:160-8.

Gibson SJ, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. Clin J Pain 2004;20:227-39.

Given CW, Given B, Azzouz F, et al. Predictors of pain and fatigue in the year following diagnosis among elderly cancer patients. J Pain Symptom Manage 2001;21:456-66.

Gloth FM, 3rd. Geriatric pain. Factors that limit pain relief and increase complications. Geriatrics 2000;55:46-8,51-4.

Gosney MA. Clinical assessment of elderly people with cancer. Lancet Oncol 2005;6:790-7.

Graeff A de, Verhagen EH, Besse TC, et al. Richtlijn pijn. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). Palliatieve zorg: richtlijnen voor de praktijk. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2006:565-621.

Grond S, Zech D, Schug SA, et al. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. J Pain Symptom Manage 1991;6:411-22.

Higginson I, Wade A, McCarthy M. Palliative care: views of patients and their families. BMJ 1990;301:277-81. Hillen HFP, Schouten HC. Kanker bij ouderen. Breda: Amgen BV, 2004.

Ingham JM, Foley KM. Pain and the barriers to its relief at the end of life: a lesson for improving end of life health care. Hosp J 1998;13:89-100.

Ingram SS, Seo PH, Martell RE, et al. Comprehensive assessment of the elderly cancer patient: the feasibility of self-report methodology. J Clin Oncol 2002;20:770-5.
Keefe FJ, Ahles TA, Sutton L, et al. Partner-guided cancer pain management at the end of life: a preliminary study. J Pain Symptom Manage 2005;29:263-72.
Landi F, Onder G, Cesari M, et al. Pain management in frail, community-living elderly patients. Arch Intern Med 2001;161:2721-4.
Launay-Vacher V, Karie S, Fau JB, et al. Treatment of pain in patients with renal insufficiency: the World Health Organization three-step ladder adapted. J Pain 2005;6:137-48.
Lichter I, Hunt E. The last 48 hours of life. J Palliat Care 1990;6:7-15.
McDonald M. Assessment and management of cancer pain in the cognitively impaired elderly. Geriatr Nurs 1999:20:249-54.
Mercadante S, Casuccio A, Pumo S, et al. Factors influencing the opioid response in advanced cancer patients with pain followed at home: the effects of age and gender. Support Care Cancer 2000;8(2)123-30.
Mercandante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. Cancer 1999;85:1849-58.
Oi-Ling K, Man-Wah DTSE, Kam-hung DNG. Symptom distress as rated by advanced cancer patients, caregivers and physicians in the last week of life. Palliat Med 2005;19:228-33.
Olmi P, Ausili Cefaro G, et al. Radiotherapy in the aged. Clin Geriatr Med 1997;13:143-68.
Patel P, Henry LL, Ganti AK, et al. Clinical course of lung cancer in patients with chronic kidney disease. Lung Cancer 2004;43:297-300.
Pautex S, Berger A, Chatelain C, et al. Symptom assessment in elderly cancer patients receiving palliative care. Crit Rev Oncol Hematol 2003;47:281-6.
Rao AV, Cohen HJ. Symptom management in the elderly cancer patient: fatigue, pain and depression. J Nat Cancer Institute Monogr 2004;32:150-7.
Scherder EJA, Oosterman JM, Ooms ME, et al. Chronische pijn bij dementie en bij aandoeningen met een verhoogd risico op cognitieve achteruitgang Tijdschr Gerontol Geriatr 2005;36:116-21.
Spreeuwenberg C, Bakker DJ, Dillmann RJM. Handboek palliatieve zorg. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2002.
Sutton LM, Denmark-Wahnefried W, Clipp EC. Management of terminal cancer in elderly patients. Lancet Oncol 2003;4:149-57.
Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, et al. Symptom prevalence in patients with incurable cancer. J Pain Symptom Manage 2007 (in press).
Vamvakas S, Bahner U, Heidland A. Cancer in end-stage renal disease: potential factors involved. Am J Nephrol 1998;18:89-95.
Wasil T, Lichtman SM, Gupta V, et al. Radiation therapy in cancer patients 80 years of age and older. Am J Clin Oncol 2000;23:526-30.
Wedding U, Höffken K. Care of breast cancer in the elderly woman-what does comprehensive geriatric assessment (CGA) help? Support Care Cancer 2003;11:769-74.
Winell J, Roth AJ. Psychiatric assessment and symptom management in elderly cancer patients. Oncology 2005;19:1479-90.
Yates PM, Edwards HE, Nash RE, et al. Barriers to effective cancer pain management: a survey of hospitalized cancer patients in Australia. J Pain Symptom Manage 2002;23:393-405.
Yennurajalingam S, Braiteh F, Bruera E. Pain and terminal delirium research in the elderly. Clin Geriatr Med 2005;21:93-119.
Zwakhalen SM, Hamers JP, Berger MP. The psychometric quality and clinical usefulness of three pain assessment tools for elderly patients with dementia. Pain 2006;126:210-20.
Zylicz Z, Teunissen SCCM, Graeff A de. Inleiding. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2006:13-32.

Module: Patiënten met kanker in de terminale fase
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Inleiding
De begrippen palliatieve fase en terminale fase worden soms door elkaar gebruikt. De palliatieve fase loopt vanaf het moment dat duidelijk wordt dat genezing niet (meer) mogelijk is (Zylicz, 2006). De terminale fase is de fase kort voor het overlijden en dus onderdeel van de palliatieve fase. De lengte hiervan wordt wisselend gedefinieerd (Georges, 2005; Grond, 1991; Higginson, 2002; Ingham, 1998; Mercadante, 1999; Oi-Ling, 2005), maar varieert meestal van dagen tot enkele weken voorafgaande aan het overlijden.

Zoeken en selecteren
Er zijn 11 artikelen gevonden die handelen over patiënten met kanker in de terminale fase met pijn. Het betrof slechts drie reviewartikelen (Ingham, 1998; Yennurajalingam, 2005; Teunissen, 2007). Er was één vergelijkend onderzoek (Keefe 2005). De overige artikelen waren cohortonderzoeken (Georges, 2005; Grond, 1991; Higginson, 2002; Ingham, 1998; Lichter, 1990; Mercadante, 1999; Oi-Ling, 2005). De literatuur is beoordeeld met betrekking tot de volgende onderwerpen:
- het vóórkomen van pijn bij patiënten met kanker in de terminale fase;
- opioïdbehoefte in de terminale fase;
- communicatie en ondersteuning van de mantelzorg in de terminale fase.

Samenvatting literatuur
Vóórkomen van pijn bij patiënten met kanker in de terminale fase
In een systematische review over symptoomprevalentie bij patiënten met kanker in de palliatieve fase bleek dat pijn voorkomt bij 45% (95%-betrouwbaarheidsinterval 32 tot 59%) van de patiënten één tot twee weken voor het overlijden; dit percentage is significant lager dan in de periode daarvoor (71%; $p < 0{,}05$) (Teunissen, 2007).

Opioïdgebruik bij patiënten met pijn bij kanker in de terminale fase
De meeste patiënten met pijn bij kanker in de terminale fase gebruiken opioïden. Voor opioïdgebruik worden percentages van 84 tot 91% gerapporteerd (Grond, 1991; Lichter, 1990; Mercadante, 1999).

In een cohortonderzoek bij 181 patiënten met kanker in de terminale fase die opioïden gebruikten, werd de benodigde opioïddosis beoordeeld. De dosering pijnstillende medicatie bleef gelijk in laatste twee levensweken, terwijl de pijn afnam. Patiënten ouder dan 74 jaar hadden de laatste twee weken minder opioïden nodig (Mercadante, 2000). Van de patiënten uit een cohortonderzoek bij 200 patiënten in de terminale fase had 51% de laatste 48 uur pijn. Eenennegentig procent van de patiënten gebruikte morfine.

Hiervan had 40% een hogere dosis morfine nodig, 12% een lagere dosis en 39% geen wijziging (Lichter 1990). In de laatste weken tot dagen van het leven kunnen klachten voorkomen als gevolg van bijwerkingen van morfine door een verminderde klaring en

stapeling van metabolieten bij achteruitgang van de nierfunctie (Mercadante, 2000; Lichter, 1990).

Communicatie en ondersteuning van de mantelzorg in de terminale fase
In een uitgebreid prospectief onderzoek bij patiënten met kanker komen in de laatste levensweek ernstige communicatieproblemen voor bij 40% (Higginson, 2002). Hoewel pijn geen directe uitkomst van het onderzoek is, is communicatie wel relevant omdat dit indirect gerelateerd is aan rapportage van pijn die adequate behandeling van pijn mogelijk maakt.

Een vergelijkend onderzoek bij 78 patiënten met pijn bij kanker in een vergevorderd stadium liet zien dat ondersteuning van partners van patiënten met kanker in de terminale fase ('partner-guided pain management training') de patiënten hielp om de pijn beter te hanteren (Keefe, 2005). De pijn werd als minder ervaren en de kwaliteit van leven werd door naasten en patiënten als beter beoordeeld.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat pijn bij patiënten met kanker in de laatste één tot twee weken van het leven voorkomt bij 45% van de patiënten. Pijn komt minder frequent voor dan in de periode daarvoor. *B: Teunissen, 2007*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat ondersteuning van de mantelzorg patiënten met pijn bij kanker in de terminale fase helpt om hun pijn beter te kunnen hanteren. *B: Keefe, 2005*

Geen beoordeling	Over de opioïdbehoefte bij patiënten met kanker in de laatste twee levensweken zijn onderzoeken niet conclusief. *Lichter, 1990; Mercadante, 2000*

Overwegingen
Delier is een frequent voorkomend symptoom in de terminale fase. Het komt bij ongeveer 25% van de patiënten met kanker voor (CBO-richtlijn Delirium, 2005). Een delier in de terminale fase wordt niet altijd als zodanig herkend. Vaak wordt 'confusion', verwardheid, als symptoom benoemd (Teunissen, 2007). Een delier is volgens de definitie een organisch psychiatrische stoornis, die altijd het gevolg is van cerebrale ontregeling door een lichamelijke aandoening of het gebruik van (genees)middelen. Bij de behandeling van een delier in het algemeen is het van belang allereerst de onderliggende somatische oorzaak te behandelen (CBO-richtlijn Delirium, 2005). Dit is in het geval van kanker in de terminale fase vaak maar beperkt mogelijk. Altijd moet kritisch worden gekeken naar de medicatie, mede in verband met achteruitgang van de nierfunctie in de terminale fase. Wijziging van (de dosis van) pijnstillende medicatie kan bijdragen aan de preventie of behandeling van een delier in de terminale fase.

Aanbevelingen

In de laatste dagen van het leven van patiënten met pijn bij kanker die opioïden gebruiken, moet worden overwogen of de dosering opioïden moet worden aangepast. Soms is dosisverhoging nodig, maar vaak kan de dosis worden verlaagd door afname van pijn of ten gevolge van verminderde klaring bij achteruitgang van de nierfunctie. Bij dosisverlaging neemt de kans op bijwerkingen (vooral delier) af.

Het is zinvol bij patiënten met pijn bij kanker in de terminale fase aandacht te besteden aan begeleiding en ondersteuning van de naasten.

Literatuur

AGS Panel on Persistent Pain in Older Patients. The management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc 2002;50:S205-24.

Balducci L, Berghe C. The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2000;35:147-54.

Balducci L. Management of cancer pain in geriatric patients. J Supp Oncology 2003;1:175-91.

Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, et al. Management of pain in elderly patients with cancer. JAMA 1998;279:1877-82.

CBO richtlijn Delirium 2005. http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/delirium_rl_2005.pdf/view

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen CBG, 1-B teksten 2006. http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index/htm

Cleary JF, Carbone PP. Palliative medicine in the elderly. Cancer 1997;80:1335-47.

Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. New Engl J Med1994;330:592-6.

Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. J Pain Symptom Manage 2004;28:497-504.

Georges JJ , Onwuteaka-Philipsen BD, Heide A van der, et al. Symptoms, treatment and 'dying peacefully' in terminal ill cancer patients: a prospective study. Support Care Cancer 2005;13:160-8.

Gibson SJ, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. Clin J Pain 2004;20:227-39.

Given CW, Given B, Azzouz F, et al. Predictors of pain and fatigue in the year following diagnosis among elderly cancer patients. J Pain Symptom Manage 2001;21:456-66.

Gloth FM, 3rd. Geriatric pain. Factors that limit pain relief and increase complications. Geriatrics 2000;55:46-8,51-4.

Gosney MA. Clinical assessment of elderly people with cancer. Lancet Oncol 2005;6:790-7.

Graeff A de, Verhagen EH, Besse TC, et al. Richtlijn pijn. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). Palliatieve zorg: richtlijnen voor de praktijk. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2006:565-621.

Grond S, Zech D, Schug SA, et al. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. J Pain Symptom Manage 1991;6:411-22.

Higginson I, Wade A, McCarthy M. Palliative care: views of patients and their families. BMJ 1990;301:277-81. Hillen HFP, Schouten HC. Kanker bij ouderen. Breda: Amgen BV, 2004.

Ingham JM, Foley KM. Pain and the barriers to its relief at the end of life: a lesson for improving end of life health care. Hosp J 1998;13:89-100.

Ingram SS, Seo PH, Martell RE, et al. Comprehensive assessment of the elderly cancer patient: the feasibility of self-report methodology. J Clin Oncol 2002;20:770-5.

Keefe FJ, Ahles TA, Sutton L, et al. Partner-guided cancer pain management at the end of life: a preliminary study. J Pain Symptom Manage 2005;29:263-72.

Landi F, Onder G, Cesari M, et al. Pain management in frail, community-living elderly patients. Arch Intern Med 2001;161:2721-4.

Launay-Vacher V, Karie S, Fau JB, et al. Treatment of pain in patients with renal insufficiency: the World Health Organization three-step ladder adapted. J Pain 2005;6:137-48.

Lichter I, Hunt E. The last 48 hours of life. J Palliat Care 1990;6:7-15.

McDonald M. Assessment and management of cancer pain in the cognitively impaired elderly. Geriatr Nurs 1999:20:249-54.

Mercadante S, Casuccio A, Pumo S, et al. Factors influencing the opioid response in advanced cancer patients with pain followed at home: the effects of age and gender. Support Care Cancer 2000;8(2)123-30.

Mercandante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. Cancer 1999;85:1849-58.

Oi-Ling K, Man-Wah DTSE, Kam-hung DNG. Symptom distress as rated by advanced cancer patients, caregivers and physicians in the last week of life. Palliat Med 2005;19:228-33.
Olmi P, Ausili Cefaro G, et al. Radiotherapy in the aged. Clin Geriatr Med 1997;13:143-68.
Patel P, Henry LL, Ganti AK, et al. Clinical course of lung cancer in patients with chronic kidney disease. Lung Cancer 2004;43:297-300.
Pautex S, Berger A, Chatelain C, et al. Symptom assessment in elderly cancer patients receiving palliative care. Crit Rev Oncol Hematol 2003;47:281-6.
Rao AV, Cohen HJ. Symptom management in the elderly cancer patient: fatigue, pain and depression. J Nat Cancer Institute Monogr 2004;32:150-7.
Scherder EJA, Oosterman JM, Ooms ME, et al. Chronische pijn bij dementie en bij aandoeningen met een verhoogd risico op cognitieve achteruitgang Tijdschr Gerontol Geriatr 2005;36:116-21.
Spreeuwenberg C, Bakker DJ, Dillmann RJM. Handboek palliatieve zorg. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2002.
Sutton LM, Denmark-Wahnefried W, Clipp EC. Management of terminal cancer in elderly patients. Lancet Oncol 2003;4:149-57.
Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, et al. Symptom prevalence in patients with incurable cancer. J Pain Symptom Manage 2007 (in press).
Vamvakas S, Bahner U, Heidland A. Cancer in end-stage renal disease: potential factors involved. Am J Nephrol 1998;18:89-95.
Wasil T, Lichtman SM, Gupta V, et al. Radiation therapy in cancer patients 80 years of age and older. Am J Clin Oncol 2000;23:526-30.
Wedding U, Höffken K. Care of breast cancer in the elderly woman-what does comprehensive geriatric assessment (CGA) help? Support Care Cancer 2003;11:769-74.
Winell J, Roth AJ. Psychiatric assessment and symptom management in elderly cancer patients. Oncology 2005;19:1479-90.
Yates PM, Edwards HE, Nash RE, et al. Barriers to effective cancer pain management: a survey of hospitalized cancer patients in Australia. J Pain Symptom Manage 2002;23:393-405.
Yennurajalingam S, Braiteh F, Bruera E. Pain and terminal delirium research in the elderly. Clin Geriatr Med 2005;21:93-119.
Zwakhalen SM, Hamers JP, Berger MP. The psychometric quality and clinical usefulness of three pain assessment tools for elderly patients with dementia. Pain 2006;126:210-20.
Zylicz Z, Teunissen SCCM, Graeff A de. Inleiding. In: Graeff A de, Hesselmann GM, Krol RJA, et al (red). Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2006:13-32.

Hoofdstuk 8 Voorlichting en educatie van patiënten met pijn bij kanker

Module: Voorlichting en educatie van patiënten met pijn bij kanker
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2015.

Uitgangsvraag
Hoe en op welke wijze dient de voorlichting en educatie (pijninstructie, omgaan met pijn) van de patiënt gegeven te worden?

Inleiding
Het geven van doelgerichte voorlichting en educatie specifiek over pijn en pijnbeleving is niet structureel in de werkwijze van zorgverleners ingebed. Uit de diverse onderzoeken die zijn verricht naar het effect van voorlichting en educatie bij patiënten met kanker en hun naasten komt nog onvoldoende naar voren welke (kern-) elementen essentieel zijn om pijn te verminderen. Het doel van deze uitgangsvraag is aan te geven welke elementen in de voorlichting en educatie van toegevoegde waarde zijn voor gebruik in de dagelijkse praktijk.

Zoeken en selecteren
Uitgangsvraag: Hoe en op welke wijze dient de voorlichting en educatie van de patiënt met pijn bij kanker gegeven te worden?
Onderliggende vraag: wat is de effectiviteit van voorlichting en educatie op pijn bij een patiënt met kanker?

P (welke patiëntcategorie)	patiënten met pijn bij kanker
I (welke interventie)	psycho-educatie, voorlichting en educatie over pijn bij kanker
C (welke comparison)	placebo, andere interventie met aandachtscompensatie
O (welke uitkomstmaten)	1) pijnintensiteit 2) kennis of barrieres met betrekking tot pijn 3) medicatie trouw 4) Zelfeffectiviteit (self-efficacy)

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte pijnintensiteit een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat en kennis over pijn, invloed van pijn op dagelijks functioneren, self-efficacy en medicatietrouw voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Per uitkomstmaat: de werkgroep definieerde een verschil in pijnintensiteit van 1 punt tussen controle- en interventiegroep na interventie als een klinisch relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en randomized controlled trials. De

zoekverantwoording is weergegeven in bijlage. De literatuurzoekactie leverde 512 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- randomized controlled trial;
- patiënten met pijn bij kanker;
- voorlichting over pijn bij kanker versus standaardzorg of een andere vorm van voorlichting;
- uitkomstmaat: verschil in pijnintensiteit, pijn invloed van pijn op dagelijks functioneren, kennis over pijn, pijn barrières, self-efficacy en therapietrouw.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 47 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 20 studies geëxcludeerd (zie exclusie tabel) en 27 studies definitief geselecteerd.

Resultaten
27 onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in bijlage vinden.

Samenvatting literatuur
Beschrijving studies
Aantal gevonden studies; globale beschrijving van de patiëntengroepen, andere voor de uitgangsvraag belangrijke studiekarakteristieken, interventies en uitkomsten.

Anderson (2004) is een Randomised Controlled Trial (RCT) die het effect onderzocht van pijnvoorlichting (n=47) versus standaardzorg (n=40) op pijnintensiteit en medicatietrouw bij Afro-Amerikaanse en “Hispanic” patiënten met kanker (in de Verenigde Staten). De pijnvoorlichting bestond uit een cultuur-specifieke video en folder, gevolgd door een 30-minuten durende gesprek hierover met een studieverpleegkundige. De controlegroep kreeg een video en folder over voeding. Pijn werd gemeten middels de Brief Pijn Intensity (BPI) score. Medicatietrouw werd door de studieverpleegkundige gevraagd en genoteerd. Patiënten werden gedurende tien weken gevolgd.

Jahn (2014) beschrijft in een RCT de effectiviteit van een voorlichtingsprogramma (Self Care Improvement through Oncology Nursing: SCION-PIJN, n=128) versus standaardzorg (n=135) op pijnintensiteit en kennis over pijn in patiënten met pijn bij kanker die opgenomen liggen in het ziekenhuis. De SCION-PIJN interventie bestond uit een voorlichtingsgesprek met een studieverpleegkundige op dag één en twee na inclusie (beiden 30 minuten), gevolgd door een herhaalgesprek tijdens de opname elke derde dag, met een duur van 20 minuten. Op de dag voor ontslag en twee tot drie dagen na ontslag vonden tevens gesprekken met een verpleegkundige plaats gericht op het afspreken van pijn management na ontslag en schriftelijke informatie, pijndagboek en cd met ontspanningsoefeningen. De pijnintensiteit werd gemeten middels de Brief Pain Inventory. Barrières over pijnbehandeling werden gemeten met Barriers Questionnaire II. Medicatietrouw werd gemeten met een vragenlijst, de Medication Adherence Scale. Patiënten werden tot één week na ontslag uit het ziekenhuis gevolgd.

Kim (2004) is een secundaire analyse van de RCT over PRO-SELF van Miaskowski (2004). In deze analyse wordt het effect van PRO-SELF (n=93) versus controle (n=81) gemeten op

kennis over pijnbehandeling. Kennis wordt gemeten met de Pijn Experience Scale (PES) (Ferrell, 1993).

Kim (2013) is een RCT die het effect van patiëntvoorlichting met telemonitoring (n=54) versus alleen patiëntvoorlichting (n=54) op pijnintensiteit bij patiënten met kanker beschrijft. De voorlichting bevat video's en schriftelijke informatie over pijn en daarnaast coaching van een verpleegkundige (30 min). Telemonitoring bestaat uit dagelijks telefonisch contact over de pijn. Pijn en invloed van pijn op dagelijks functioneren worden gemeten met de Brief Pain Inventory. Patiënten worden gedurende één week gevolgd.

Koller (2013) is een pilot RCT die het effect van PRO-SELF (n=19) versus standaardzorg (n=20) beschrijft op pijnintensiteit, kennis over pijn en self-efficacy bij patiënten met pijn bij kanker. De interventie houdt in dat de patiënt gedurende tien weken zes bezoeken (van max één uur) en vier telefoongesprekken (van ca. tien minuten) krijgt van de studieverpleegkundige, waarin de patiënt wordt gecoached om doelen te stellen en de eigen pijn te managen. Pijn wordt gemeten middels een 0 tot 10 Numeric Rating Scale. Kennis over pijn werd gemeten met de Patiënt Pijn Questionnaire (Ferrell, 1993). Self-efficacy wordt gemeten middels de Self Efficacy Questionnaire. Patiënten worden gedurende 22 weken gevolgd.

Kravitz (2011/2012) beschrijft een RCT waarin de effectiviteit van "tailored education and coaching" (TEC, n=130) wordt vergeleken met intensievere standaardzorg (n=135) wat betreft kennis over pijn en self-efficacy. De TEC bestaat uit een consult van één uur, gevolgd door telefoongesprekken na twee, zes en 12 weken. Deze gesprekken zijn erop gericht dat de patiënt zelf zijn pijn leert managen en gestimuleerd wordt om hierover te communiceren met de behandelaar. Pijnintensiteit wordt gemeten op een 0 tot 10 schaal (NRS). Pijn barrières worden gemeten middels de Short Barriers Questionnaire (BQ). Self-efficacy wat betreft pijn communicatie wordt gemeten middels de Percieved Efficacy in Patient-Physician Interactions Scale. Self-efficacy wat betreft controle over pijn wordt gemeten middels de Chronic Pijn Self-Efficacy Scale. Patiënten worden gedurende 12 weken gevolgd.

Lai (2003) is een RCT die de effectiviteit van voorlichting over pijn bij kanker versus standaardzorg onderzoekt op pijnintensiteit en kennis over pijn bij patiënten met kanker. Patiënten die opgenomen liggen in het ziekenhuis worden gerandomiseerd voor voorlichting (vijf sessies van 10 tot 15 minuten gericht op het bespreken op een folder over pijn bij kanker, vijf dagen achter elkaar, n=15) of standaardzorg (patiënten werden ook vijf keer 10 tot 15 minuten bezocht door een studieverpleegkundige, maar niet met het doel om over pijn bij kanker te praten, n=15). De pijnintensiteit wordt gemeten op de Brief Pain Inventory. Kennis over opioïden wordt gemeten middels de Pijn Opioid Analgesic Beliefs Scale – Cancer (POABS-CA). Patiënten worden gedurende vijf dagen gevolgd.

Lin (2006) is een RCT die het effect van voorlichting van patiënt (n=31) plus familie versus standaardzorg op pijnintensiteit, pijn barrières en therapietrouw beschrijft. Patiënten met pijn bij kanker krijgen samen met een familielid voorlichting gedurende 30 tot 40 minuten, waarin misvattingen over pijn worden besproken en de patiënt en familie vragen mogen stellen. Tevens krijgen de patiënten een folder mee naar huis. Pijnintensiteit wordt gemeten middels de Chinese versie van de Brief Pain Inventory (0 tot 10). Pijn barrières

worden gemeten middels de BQ. Therapietrouw wordt gemeten met een 0 tot 4 scoresysteem, ontwikkeld door Morisky, waarbij een score van 4 hoge therapietrouw betekende, een scores van 2 tot 3 matige therapie trouw en 0 tot 1 lage therapietrouw. Deze gegevens worden door de patiënt zelf gerapporteerd. Patiënten worden gedurende vier weken gevolgd.

Lovell (2010) beschrijft een RCT waarin het effect van voorlichting (video en folder, n=61) versus alleen folder (n=51) of alleen video (n=51) of standaardzorg (n=54) op pijnintensiteit en pijn barrières bij patiënten met pijn bij kanker wordt onderzocht. Pijn wordt gemeten met de Brief Pain Inventory. Pijn barrières worden gemeten met de BQ. Patiënten worden gedurende vier weken gevolgd.

Miaskowski (2004) is een RCT die het effect van de "PRO-SELF Pain Control Programme" (n=93) meet bij patiënten met pijn bij kanker versus een controle interventie (n=81). Patiënten in de PRO-SELF-groep worden specifiek getraind in het zelfstandig managen van pijn door een studieverpleegkundige. Patiënten krijgen schriftelijke informatie en uitleg hoe zij een medicatiedoos moeten gebruiken en hoe zij het beste met hulpverleners kunnen communiceren over pijn. De voorlichting is aangepast aan de behoeften van de patiënt en wordt gegeven in de aanwezigheid van een familielid of verzorger. Tevens worden zij door een getrainde verpleegkundige thuis bezocht in week één, drie en zes en gebeld in week twee, vier en vijf. Patiënten in de controlegroep krijgen een algemene folder over pijn en werden gezocht en gebeld in dezelfde frequentie door een studieverpleegkundige. Pijnintensiteit wordt gemeten met de Numeric Rating Scale (0 tot 10). Patiënten worden gedurende zes weken gevolgd. Medicatietrouw wordt gemeten door bijhouden van het voorschrift- en medicatiedagboek waarin de patiënt dagelijks aangeeft welk medicament, dosis en tijdstip van inname.

Oldenmenger (2011) is een RCT die het effect van een combinatie van een pijn educatie programma (PEP, n=35) en een pijn consult (PC) beschrijft versus standaardzorg (n=38) op pijnintensiteit, kennis over pijn en therapietrouw. PEP bestaat uit op maat voorlichting over pijn en pijnbehandeling door een verpleegkundige, wekelijkse monitoring van pijn en bijwerkingen en schriftelijke informatie over pijn. Pijnintensiteit en invloed van pijn op dagelijks functioneren worden gemeten aan de hand van de Brief Pain Inventory. De kennis over pijn wordt vastgesteld aan de hand van de Ferrell Patient Pijn Questionnaire. Therapietrouw wordt gemeten met behulp van de Medication Event Monitoring System. Patiënten worden gedurende 8 weken gevolgd.

Van der Peet (2009) is een RCT die het effect van een pijn educatie programma(PEP, n=58) beschrijft versus standaardzorg (n=62) op pijnintensiteit en kennis over pijn bij patiënten met pijn bij kanker. De PEP bestond uit drie huisbezoeken door een studieverpleegkundige, op baseline, in week drie en in week zes van elk 1 tot 1,5 uur, waarin patiënten worden geïnformeerd en gestimuleerd om zelf de pijn te managen en daarnaast schriftelijke informatie over pijn. Pijnintensiteit wordt gemeten middels de Brief Pain Inventory. Kennis over pijn wordt gemeten met de Ferrell's Pain Questionnaire (0 tot 100). Patiënten worden gedurende acht weken gevolgd.

Rustøen (2014) is een RCT die het effect van de "PRO-SELF Pain Control Programme" (n=87) meet bij patiënten met pijn bij kanker versus een controle interventie (n=92). Patiënten in de PRO-SELF-groep worden specifiek getraind in het zelfstandig managen van

pijn door een studieverpleegkundige. Tevens worden zij door een getrainde verpleegkundige thuis bezocht in week één, drie en zes en gebeld in week twee, vier en vijf. Patiënten in de controlegroep krijgen een algemene folder over pijn en worden gezocht en gebeld in dezelfde frequentie door een studieverpleegkundige. Pijnintensiteit wordt gemeten met de Numeric Rating Scale (0 tot 10). Patiënten worden gedurende zes weken gevolgd. Rustøen, 2012 beschrijft dezelfde RCT, maar dan de uitgangsmaat kennis over pijn management. Kennis over pijn wordt gemeten met de Pain Experience Scale (PES).

Smith (2009) is een RCT die de effectiviteit van een "Pain education/communication skills" (PECS, n=47) interventie (een voorlichtingssessie van 30 minuten) versus een controle interventie (voorlichting over voeding n=42) op het bestaan van kennis barrières over pijn beschrijft bij patiëntes met pijn bij borstkanker. Verlichting van pijn werd gemeten middels de vraag naar de pijn verlichting uit de Brief Pain Inventory (0 tot 100%). Kennis van barrières werd met de Barrières Questionnaire (BQ) gemeten. Patiëntes werden gedurende 12 weken gevolgd.

Syrjala (2008) is een RCT die het effect van patiëntenvoorlichting over pijn middels een video en folder (n=46) vergelijkt met standaardzorg (n=43) op pijnintensiteit en kennis over pijn bij patiënten met kanker. Patiënten in de interventiegroep kregen een 15 minuten durende videoband en folder over pijn management, terwijl de controlegroep een video en folder over voeding kreeg. Tevens kregen de patiënten in de beide groepen coaching gedurende 20 tot 30 minuten door een studieverpleegkundige (in de interventiegroep over pijn, in de controlegroep over voeding), gevolgd door een telefoongesprek 72 uur na de coaching. Pijnintensiteit werd gemeten middels de Brief Pain Inventory. Barrières werden gemeten met de BQ. Patiënten werden gedurende 6 maanden gevolgd.

Thomas (2012) is een RCT die het effect van voorlichting (n=103) versus coaching (n=105) versus standaardzorg (n=109) onderzoekt op pijnintensiteit en pijn barrières bij patiënten met kanker. De patiënten in de voorlichtingsgroep kregen een video te zien over het managen van pijn bij kanker en kregen na afloop een folder mee. Daarnaast kregen zij vier maal een telefonische afspraak van 30 minuten. Patiënten in de coachinggroep kregen ook een video, folder en telefoongesprekken, alleen waren de telefoongesprekken specifiek gericht op het zelfstandig managen van pijn en de strategieën daarvoor. De patiënten in de controlegroep kregen een algemene video over kanker te zien. Pijnintensiteit werd gemeten met de Brief Pain Inventory. Pijn barrières werden gemeten met de BQ. Patiënten werden gedurende zes maanden gevolgd.

Tse (2012) is een RCT die het effect van een Pain Management Program (PMP, n=20) versus standaardzorg (n=18) op pijnintensiteit en pijn barrières beschrijft. De PMP bestond uit een folder over pijn en een gesprek van ca. 30 minuten met een onderzoeker over het zelfstandig managen van pijn. Op dag drie en vijf werd een herhaalbezoek van ca. 15 minuten uitgevoerd. De patiënten uit de controlegroep kregen eenzelfde folder en een "friendly visit" van de onderzoekers op dag één, drie en vijf. Pijnintensiteit werd gemeten middels de Numeric Rating Scale (0 tot 10). Pijnbarrières werden gemeten middels de BQ. Patiënten worden gedurende acht weken gevolgd.

Vallieres (2006) beschrijft in een RCT het effect van een voorlichtingsinterventie (n=33) versus standaardzorg (n=31) op pijnintensiteit bij patiënten met pijn bij kanker. De interventie bestond uit een voorlichtingsbrochure, bijhouden van een pijndagboek en het stimuleren van patiënten om contact op te nemen met een behandelaar wanneer de pijn matig of ernstig werd. Pijn werd op een 0 tot 10 schaal gemeten. Patiënten werden gedurende drie weken gevolgd. Ward (2008) is een RCT die het effect van een voorlichtingsinterventie (Representational intervention to decrease (RID) Cancer Pain) (n=118) versus standaardzorg op pijnintensiteit en pijn barrières in patiënten met pijn bij kanker (SEI, n=104). De interventie bestond uit een coaching-sessie met een verpleegkundige, waarmee de patiënt zelfstandig zijn/haar pijn leerde managen en een telefoongesprek met een verpleegkundige twee tot drie dagen na interventie. De controle-interventie bestond uit het lezen van een folder over pijn, mogelijkheid over het stellen van vragen en een telefoongesprek met een verpleegkundige twee tot drie dagen na interventie. Pijnbarrières werden gemeten middels de BQ-II. Pijnintensiteit werd gemeten met BPI (0 tot 10), waarbij voor de ernst van de pijn een samengestelde pijnscore wordt gebruikt van het gemiddelde van 'ergste, minste en pijn op dit moment'. Pijn invloed van pijn op dagelijks functioneren werd gemeten met de BPI. Patiënten werden gedurende twee maanden gevolgd.

Ward (2009 1) is een RCT die het effect van een "tailored brief intervention" (TBI) op pijnintensiteit en pijn barrières bij patiënten met pijn bij kanker bestudeert. Patiënten worden gerandomiseerd naar een groep die TBI (n=391; geïndividualiseerde uitleg aan de hand van een ingevulde pijnbarrièresvragenlijst plus schriftelijke bevestiging van het uitleg), een groep die alleen de barrièresvragenlijst invulde (n=431) en een controlegroep die alleen bij follow-up de barrièresvragenlijst te zien kreeg (n=434). Pijnintensiteit werd gemeten met BPI (0 tot 10), waarbij voor de ernst van de pijn een samengestelde pijnscore wordt gebruikt van het gemiddelde van 'ergste, minste en pijn op dit moment'. Pijnbarrières werden gemeten aan de hand van de Barriers Questionnaire-II (BQ-II). Patiënten werden gedurende 28 dagen gevolgd.

Ward (2009 2) is een RCT die het effect van een geïndividualiseerde voorlichting bij pijn bij kanker vergelijkt voor patiënt met partner (n=51), versus alleen patiënt (n=53) of versus controle (n=57). De voorlichting bestaat uit een gesprek met een hulpverlener van 20 tot 80 minuten over pijnbarrières, ondersteund met een schriftelijke samenvatting, gevolgd door twee telefoongesprekken van vijf tot tien minuten, twee en vier weken na de interventie. Voor het meten van de pijnintensiteit werd een samengestelde pijnscore gebruikt. Deze score bestond uit een combinatie van de hoeveelheid tijd dat de patiënt matig/ernstige pijn ondervond (1 tot 5 schaal), gebruikelijke pijn deze week (0 tot 3 schaal) en de ergste, minst erge en huidige pijn (allen 0 tot 10 schaal). Voor elke van de vijf onderdelen werd de z-score van de meting berekend, de z-score werden opgesomd en hier werd een t-score op een 0 tot 100 schaal van berekend. Pijnbarrières werden gemeten aan de hand van de BQ-II. Patiënten worden gedurende negen weken gevolgd.

Wells (2003) is een RCT die de effecten van intensieve follow-up versus geen follow-up na een geïndividualiseerde voorlichtingsinterventie over pijn bij kanker onderzoekt. Bij deze studie kregen alle geïncludeerde patiënten samen met een primaire verzorgende een video (15 minuten) te zien genaamd "Taking Charge of your Pain", gevolgd door een geïndividualiseerde gesprek (20 tot 30 minuten)over de inhoud van de video en een schriftelijk verslag van dat gesprek en geschreven informatie. Daarna werden de patiënten

gerandomiseerd voor of gebruikelijke zorg (n=24), of toegang tot een “pijn hotline” (n=21), of een wekelijks telefoongesprek (n=19). Pijnintensiteit werd gemeten middels de Brief Pain Inventory (BPI) en de barrières middels de Barriers Questionnaire. Patiënten werden gedurende zes maanden gevolgd.

De Wit (1997) beschrijft een RCT waarin het effect van een PEP (n=159) versus standaardzorg (n=154) op pijnintensiteit en kennis over pijn wordt gemeten bij patiënten opgenomen in het ziekenhuis met pijn bij kanker. De PEP houdt in dat patiënten persoonlijk uitleg kregen door studieverpleegkundigen tijdens de opname (zowel informatie, als stimulatie om hulp te zoeken bij pijn) en nog gebeld werden op dag drie en zeven na het ontslag. Pijn werd gemeten middels de McGill Pain Questionnaire (0 tot 10). Kennis over pijn werd gemeten middels de Ferrell’s Patient Pain Questionnaire (0 tot 100). Patiënten werden na ontslag uit het ziekenhuis gedurende acht weken gevolgd.

Wright Oliver (2001) is een RCT die het effect van individuele educatie (n=34) vergelijkt met standaard voorlichting (n=33) op pijnintensiteit, kennis over pijn en therapietrouw van patiënten met pijn bij kanker. Patiënten in de interventiegroep kregen een 20 minuten durende persoonlijke voorlichting, en gingen een dialoog aan over misvattingen over pijn bij kanker en hoe de nieuw verworven kennis toe te passen in hun eigen management van pijn, eigenlijk een vorm van coaching. Patiënten in de controlegroep kregen ook een gesprek van 20 minuten, maar hierbij werd de patiënt niet gestimuleerd om problemen/misvattingen in zijn eigen situatie op te lossen. Gemiddelde pijnintensiteit werd gemeten met een Visual Analogue Scale (0 tot 100). Kennis over pijn werd gemeten met de American Pain Society Guidelines for treatment of Pain Patient Outcome Questionnaire. Therapietrouw werd gemeten met een vraag: “hebt u de afgelopen week alle medicijnen genomen die de arts aan u heeft voorgeschreven” te beantwoorden met ja/nee/n.v.t. Patiënten werden gedurende twee weken gevolgd.

Yates (2003) is een RCT die de effecten van een gepersonaliseerde “Pain Management Intervention” (PMI) op pijnintensiteit, kennis en barrières bestudeert bij patiënten met pijn bij kanker. In deze studie werden 189 patiënten geïncludeerd, die werden gerandomiseerd voor een PMI (een gepersonaliseerde interventie, die gericht was op het identificeren van kennislacunes en integratie van specifieke kennis en vaardigheden in het dagelijks leven, n=97) versus een controle interventie (algemene gesprekken over leven met kanker, n=92). In beide gevallen bestond de interventie uit een gesprek van 30 minuten op de polikliniek, gevolgd door een telefoongesprek van 15 minuten een week later en een folder. Pijn werd gemeten middels de Brief Pain Inventory (BPI). Tevens werd de aanwezigheid van barrières gemeten middels een 1 tot 5 schaal. Patiënten werden gedurende twee maanden gevolgd.

Yildirim (2009) is een RCT die het effect van een PEP (n=20) beschrijft versus standaardzorg (n=20) op pijnintensiteit en pijnbarrières bij patiënten opgenomen in het ziekenhuis met pijn bij kanker. De PEP houdt in dat patiënten een uitleg van 30 tot 40 minuten krijgen ondersteund door audiovisuele hulpmiddelen over pijn en een brochure mee kregen. Op dag drie en zeven werd tevens de sessie kort (5 tot 15 minuten) herhaald. Pijnintensiteit werd gemeten middels de NRS (0 tot 10) voor de huidige pijn en met de MPQ (1 tot 5) voor de ergste en de minst erge pijn. Barrières werden gemeten middels de BQ-r. Patiënten werden gedurende acht weken gevolgd.

Resultaten

Pijnintensiteit

Anderson (2004) beschrijft dat de pijnintensiteit zowel in de interventie als de controlegroep afname over tijd, maar dat er geen significant verschil was in afname tussen de groepen.

Jahn (2014) beschrijft dat er geen significant verschil was in pijnintensiteit score tussen de SCION-PIJN-groep en de controlegroep, één week na ontslag uit het ziekenhuis.

Kim (2013) beschrijft dat de gemiddelde pijnintensiteit na één week niet significant verschilde tussen de voorlichting + telemonitoring en de voorlichtingsgroep. Het verschil in afname in gemiddelde pijn was -0,7 in de standaard voorlichtingsgroep en -1,2 in de interventiegroep op een 0 tot 10 schaal (p=0,24). Voor ergste pijn was dit -1,2 voor de controlegroep en -1,9 voor de interventiegroep (p=0,11).

Koller (2013) beschrijft dat de daling in pijnintensiteit niet significant verschilde tussen de PRO-SELF-groep en de controlegroep. Dit gold zowel voor de gemiddelde als de ergste pijn.

Kravitz (2011) beschrijft dat de ernst van de pijn (compositiescore van gemiddelde en ergste pijn) na 2 en 12 weken niet significant verschilde tussen de TEC-groep en de controlegroep (p=0,27).

Lai (2003) beschrijft dat na vijf dagen pijnvoorlichtingsprogramma er een significant lagere gemiddelde en huidige pijnintensiteit werd gemeten tussen de interventie en de controlegroep. Er was geen significant verschil tussen de groepen wat betreft ergste en minst erge pijn.

Lin (2006) beschrijft dat de ergste pijn in de interventiegroep significant meer daalde na de behandeling dan in de controlegroep (p=0,0386 interventie: 6,02 bij baseline, 3,19 na vier weken; controle: 6,19 bij baseline 4,69 na vier weken, op een 0 tot 10 schaal).

Lovell (2010) beschrijft dat zowel de gemiddelde als de ergste pijn significant meer afnamen in de folder plus videogroep versus de standaardzorggroep. Op een 0 tot 10 schaal was het verschil in afname in pijnintensiteit voor gemiddelde pijn 1,17 (95% BI 0,17 – 2,17 p=0,02) en voor ergste pijn 1,12 (95% BI: 0,00 tot 2,23 p<0,001). De gemiddelde pijn was borderline significant groter in de alleen-folder (p=0,07) en de alleen-videogroep (p=0,09) in vergelijking met de standaardzorggroep. Er waren geen significante verschillen tussen de alleen-foldergroep of de alleen-videogroep versus de standaardzorg voor ergste pijn. Indien er een partner aanwezig was tijdens de voorlichting, dan was er een grotere afname in pijnintensiteit wat betreft gemiddelde pijn (p=0,01) als ergste pijn (p=0,04) vergeleken met de patiënten die voorlichting kregen zonder een partner.

Miaskowski (2004) beschrijft dat er zes weken na een PRO-SELF interventie een statistisch significant lagere pijnintensiteit werd gemeten wat betreft de gemiddelde pijn, ergste pijn en minste pijn. De pijnscores worden niet exact weergegeven.

Oldenmenger (2011) beschrijft dat er acht weken na interventie een lagere gemiddelde pijnintensiteit werd gemeten in de PC-PEP-groep versus standaardzorg op een 0 tot 10

schaal (ΔBPI in PC-PEP: 1,95 (31%), controle: 1,13 (20%), p=0,03). Tevens was de huidige pijnintensiteit lager in de PC-PEP-groep vergeleken met de controle (30% vs. 19%, p<0,016), al was er geen significant verschil in ergste pijn.

Van der Peet (2009) beschrijft dat er na vier weken een significant verschil was in huidige pijn tussen de PEP en de interventiegroep op een 0 tot 10 schaal (verschil 1,34; PEP: 3,78 ± 2,63; controle: 4,84 ± 2,62 p=0,02). Na acht weken was de pijnintensiteit in de PEP-groep niet significant lager dan in de controlegroep (verschil: 0,9; PEP: 4,00 ± 2,17; controle: 4,62 ± 2,25 p=0,14).

Rustøen (2012) beschrijft dat er zes weken na aanvang van de PRO-SELF interventie geen significant verschil is in pijnintensiteit tussen de PRO-SELF-groep en de controlegroep, noch in gemiddelde, ergste als minst erge pijn. Deze resultaten worden nogmaals genoemd in Rustøen (2014).

Smith (2009) beschrijft dat er geen significante verlichting van pijn over tijd optrad in noch de PCES noch de controlegroep (p=0,13).

Syrjala (2008) beschrijft dat het verschil in daling van pijnintensiteit significant was tussen de interventie- en controlegroep. In de interventiegroep daalden de patiënten met -0,81 ± 0,36 (p=0,03) punt meer dan in de controlegroep wat betreft de gemiddelde pijn op een 0 tot 10 schaal. Er was geen significant verschil in ergste pijn tussen de behandel- en de controlegroep.

Thomas (2012) beschrijft dat de gemiddelde pijnintensiteit na zes maanden niet significant verschilde tussen de beide groepen (p=0,08).

Tse (2012) beschrijft dat er zowel in de PMP als de controlegroep een daling van de pijnintensiteit optreedt, maar geen significant verschil in pijnintensiteit werd geconstateerd tussen de behandelgroepen.

Vallieres (2006) beschrijft dat er een significant verschil was in daling van pijnintensiteit tussen de interventie en controlegroep wat betreft zowel de gemiddelde pijn (p<0,001) als ergste pijn (p=0,03). De daling was groter in de interventiegroep.

Ward (2008) beschrijft dat er na twee maanden geen significant verschil is in samengestelde pijnscore tussen de interventiegroep en de controlegroep na zowel één als twee maanden.

Ward (2009 1) beschrijft dat er geen significant verschil is in samengestelde pijnscore tussen de TBI-groep, de “alleen BQ-II vragenlijstgroep” en de controlegroep.

Ward (2009 2) beschrijft dat er na negen weken geen significant verschil is in samengestelde pijn score tussen de patiënten die een geïndividualiseerde voorlichting samen met hun partner krijgen, versus voorlichting alleen of de controlegroep.

Wells (2003) beschrijft dat er geen verschil was in gemiddelde of ergste pijn in patiënten die intensieve follow-up kregen na een geïndividualiseerde voorlichting over pijn, versus patiënten die op eigen initiatief contact opnamen of gebruikelijke zorg kregen.

De Wit (1997) beschrijft dat de daling in pijnintensiteit niet significant verschilde tussen de interventie- en controlegroep. Dit gold zowel voor de gemiddelde als de ergste pijn.

Wright Oliver (2001) beschrijft dat na twee weken er een significant verschil was in daling van de gemiddelde pijnintensiteit tussen de interventie en controlegroep (p=0,014). Na correctie voor de confounders, leeftijd, opleiding en eigenschappen van de tumor was het verschil in de gemiddelde pijnintensiteit 6,26 tussen de controle en interventiegroep (p=0,084) op een 0 tot 100 schaal.

Yates (2003) beschrijft dat patiënten na het ondergaan van een gepersonaliseerde PMI geen significant lagere gemiddelde pijnintensiteit rapporteerden twee maanden na het ondergaan van de interventie. Ook één week na de interventie was er geen significant verschil in pijnintensiteitscores tussen de interventie- en controlegroep.

Yildirim (2009) beschrijft dat er na acht weken een significant lagere pijnscore wordt gemeten in de PEP-groep versus de controlegroep wat betreft huidige pijn op een 0 tot 10 schaal (PEP -1,9; controle -0,35 p<0,001) en minst erge pijn op een 0 tot 5 Likert schaal (PEP: -0,60 controle: -0,10 p<0,01). Er was geen verschil in ergste pijn tussen de groepen op een 0 tot 5 Likertschaal (PEP: -0,85; controle: -0,15; p>0,05).

<u>Bewijskracht van de literatuur</u>
De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijnintensiteit is met twee niveaus verlaagd gezien grote heterogeniteit in studie opzetten. Er werden grote variaties gezien in type en intensiteit van de interventie, de duur van de interventie, de duur van de follow-up, de wijze waarop de pijn werd gemeten (gemiddelde, ergste, minst erge pijn en allerlei combinatieschalen) en variatie in controle interventies. Om deze redenen was het dan ook niet mogelijk om de studieresultaten te poolen.

Invloed van pijn op dagelijks functioneren
Anderson (2004) beschrijft dat er geen significant verschil is in invloed van pijn op dagelijks functioneren met dagelijkse activiteiten tussen de interventiegroep en de controlegroep.

Kim (2013) beschrijft dat de invloed van pijn op dagelijks functioneren niet significant verschilt tussen de controlegroep en interventiegroep (verschil in invloed van pijn op dagelijks functioneren op een 0 tot 10 schaal als een verandering tussen de groepen: 0,3 p=0,44).

Lai (2003) beschrijft dat de pijn invloed van pijn op dagelijks functioneren niet significant verschilt tussen de controlegroep en interventiegroep (verschil in invloed van pijn op dagelijks functioneren, verandering tussen de groepen: 0,76 op een 0 tot 10 schaal, p>0,05).

Lin (2006) beschrijft dat de invloed van pijn op dagelijks functioneren-scores significant lager zijn in de interventiegroep vergeleken met de controlegroep, vier weken na interventie (p=0,030 interventie: 4,33 bij baseline, 1,58 bij vier weken; controle 4,37 bij baseline, 2,86 bij vier weken op een 0 tot 10 schaal).

Lovell (2010) beschrijft dat gegevens over de invloed van pijn op dagelijks functioneren worden verzameld, maar er worden geen resultaten gerapporteerd.

Oldenmenger (2011) beschrijft dat de pijn invloed van pijn op dagelijks functioneren-score in de interventiegroep significant meer afneemt dan in de controlegroep (verschil in verandering van invloed van pijn op dagelijks functioneren tussen de groepen: 0,80 op een 0 tot 10 schaal, p=0,01).

Thomas (2012) beschrijft dat in de coachinggroep de invloed van pijn op dagelijks functioneren significant meer daalde in vergelijking met de controlegroep (p=0,02). Daarnaast had de coachinggroep een significant lagere invloed van pijn op dagelijks functioneren in vergelijking met de groep die enkel voorlichting kreeg (p=0,03). De exacte getallen worden niet gerapporteerd.

Ward (2008) beschrijft dat de invloed van pijn op dagelijks functioneren niet significant verschilt tussen de controlegroep en interventiegroep (verschil in verandering van invloed van pijn op dagelijks functioneren tussen de groepen: 0,25 op een 0 tot 10 schaal, p>0,05).

Ward (2009 1) beschrijft dat de invloed van pijn op dagelijks functioneren niet significant verschilt tussen de controlegroep en interventiegroep (verschil in verandering van invloed van pijn op dagelijks functioneren tussen de groepen: 0,1 op een 0 tot 10 schaal, p>0,05).

Ward (2009 2) beschrijft dat de invloed van pijn op dagelijks functioneren niet significant verschilt tussen de controlegroep en interventiegroep (verschil in verandering van invloed van pijn op dagelijks functioneren tussen de groepen: 0,03 op een 0 tot 10 schaal, p>0,05).

Wells (2003) beschrijft dat de invloed van pijn op dagelijks functioneren niet significant verschilt tussen de interventie en controlegroep na zes maanden. De exacte getallen worden niet gerapporteerd.

Yates (2003) beschrijft dat de invloed van pijn op dagelijks functioneren niet significant verschilt tussen de controlegroep en interventiegroep (verschil in verandering van invloed van pijn op dagelijks functioneren tussen de groepen: 3,3 op een 0 tot 10 schaal, p>0,05).

<u>Bewijskracht van de literatuur</u>
De bewijskracht voor de uitkomstmaat invloed van pijn op dagelijks functioneren is met twee niveaus verlaagd gezien grote heterogeniteit in opzetten van de studie. Er werden grote variaties gezien in type en intensiteit van de interventie, de duur van de interventie, de duur van de follow-up, de wijze waarop interference werd gemeten en variatie in controle interventies. Om deze redenen was het dan ook niet mogelijk om de studieresultaten te poolen.

Kennis over pijn / barrières met betrekking tot pijn
Jahn (2014) beschrijft dat de patiënten in de SCION-PIJN-groep significant lager scoorden op de BQ-II vragenlijst (-0,49 95% BI: -0,87 - -0,12 p=0,02) in vergelijking met de controlegroep na de interventie.

Kim (2004) beschrijft dat de kennis over pijn significant was toegenomen in de PRO-SELF-groep (21%) versus de controlegroep (0,5%) (P<0,0001).

Koller (2013) beschrijft dat de kennis over pijn significant hoger was in de PRO-SELF-groep (7,22 ± 1,00 29% verbetering) versus de controlegroep (6,03 ± 1,02 1% verbetering) na 22 weken follow-up (p<0,01).

Kravitz (2010) beschrijft dat er na twee weken significant minder misvattingen waren over pijn in beide groepen (p<0,001), maar geen significant verschil was tussen de groepen (p=0,78).

Lai (2003) beschrijft dat na vijf dagen patiëntvoorlichting de kennis over opioïdgebruik bij kanker significant beter was in de interventiegroep versus de controlegroep. In de voorlichtingsgroep was de POABS-CA score op baseline 2,92 ± 0,63 en na de voorlichting 1,72 ± 0,80. In de standaardzorggroep was de POABS-CA score op baseline 2,91 ± 0,67 en na de controle-interventie 2,80 ± 0,51 verschil tussen de groepen p<0,005 (hoe lager de score, hoe beter de kennis over pijn).

Lin (2006) beschrijft dat de pijnbarrièrescores significant meer daalden in de interventiegroep versus de controlegroep: interventie: 2,19 baseline, 1,15 na vier weken; controle: 2,58 baseline; 2,32 na vier weken, p=0,040).

Lovell (2010) beschrijft dat na vier weken de totale daling van de BQ-score niet significant verschilde in de vier groepen.

Oldenmenger (2011) beschrijft dat na twee weken de patiënten in de PC-PEP-groep een significant betere kennis hadden over pijn (0 tot 100 schaal) vergeleken met controle: PC-PEP: 71 ± 13, controle: 64 ± 10, p=0,002.

Van der Peet (2009) beschrijft dat na acht weken de patiënten in de PEP-groep significant hoger scoorden dan de controlegroep wat betreft kennis over pijn (PEP: 63 ± 13; controle: 57 ± 15, p<0,001).

Rustøen (2012) beschrijft dat na zes weken de PES significant hoger was in de PRO-SELF-groep vergeleken met de controle: gemiddelde PES + SD PRO-SELF bij baseline: 53,5 ± 1,6 na zes weken: 74,9 ± 1,8 p voor verandering over tijd: <0,001; controlegroep bij baseline: 54,4 ± 1,5 na zes weken: 51,4 ± 1,7 p voor verandering over tijd: 0,03 p voor verschil tussen de verandering van de groepen over tijd p<0,001. Ofwel de kennis over pijn bij kanker nam significant meer toe in de PRO-SELF-groep versus de controle interventiegroep.

Smith (2009) beschrijft dat de patiënten die PCES ondergingen een significant lagere pijnbarrières hadden in vergelijking met de controlegroep. De BQ score van de PCES-groep was bij baseline 57 (95% BI: 47 – 65) en bij de controlegroep 56 (47 – 64), p=0,90. Na 12 weken was de BQ score in de PCES-groep 43 (37 – 49) en in de controlegroep 53 (46 – 60), p=0,04.

Syrjala (2008) beschrijft dat het kennisniveau over barrières significant meer afnam tijdens de follow-up in de interventiegroep versus de controlegroep: -0,32 ± 0,09 (p<0,001).

Thomas (2012) beschrijft dat de BQ scores niet significant verschilden tussen de drie groepen na zes maanden.

Tse (2012) beschrijft dat patiënten in de PMP-groep significant lager scoorden op de BQ-T vragenlijst in vergelijking met controle acht weken na behandeling. De significante verschillen waren te wijten aan een verschil in score op de volgende punten: verslaving, wens om een goede patiënt te zijn en bijwerkingen.

Ward (2008) beschrijft dat er na twee maanden significant lagere barrièrescores worden gemeten in de voorlichtingsgroep versus de controlegroep (na één maand p=0,003 en na twee maanden p=0,014 individuele scores niet weergegeven).

Ward (2009 1) beschrijft dat er na 28 dagen een significant lagere barrièrescore werd gemeten in de TBI-groep versus de controlegroep (p<0,001 individuele scores niet weergegeven) en ook versus de assessmentgroep (p<0,001). Er was geen significant verschil tussen de assessment en de controlegroep in barrièrescores (p=0,25).

Ward (2009 2) beschrijft dat er na negen weken een significant lagere barrières score wordt gemeten (verandering in BQ-II in patiënt + partnergroep: 0,72 ± 0,88 (p<0,001 vs. controle); patiënt alleen: 0,43 ± 0,64 (p=0,018 vs. controle), controle: 0,08 ± 0,75) bij patiënten die de interventie ondergingen versus de controle. Er was geen significant verschil in BQ-II score tussen de patiënten die de voorlichting alleen of met partner kregen.

Wells (2003) beschrijft dat patiënten die een intensievere follow-up krijgen na een geïndividualiseerde voorlichting over pijn bij kanker niet beter scoorden op de Barriers Questionnaire dan patiënten die gebruikelijke zorg kregen of op eigen initiatief contact konden opnemen over pijn.

De Wit (1997) beschrijft dat de PEP-groep significant hoger scoort wat betreft kennis over pijn versus de controlegroep (PEP: 63; controle: 56, p<0,01) twee weken na ontslag uit het ziekenhuis.

Wright Oliver (2001) beschrijft dat er geen significant verschil werd gemeten in pijn-gerelateerde kennis tussen de interventie en controlegroep twee weken na baseline.

Yates (2003) beschrijft dat patiënten na het ondergaan van een gepersonaliseerde PMI niet significant hoger scoren wat betreft kennis over pijn, vergeleken met de controle-interventie. Wel is het zo dat de barrières in de interventiegroep op de vlakken verslaving (gemiddeld verschil voor-na PMI: -7,7 (SEM: 0,9), controle: -2,4 (SEM: 0,9), p<0,01), bereidheid om pijn te accepteren (gemiddeld verschil voor-na PMI: -2,6 (SEM: 0,5), controle: -0,6 (SEM: 0,5), p<0,01), tolerantie (gemiddeld verschil voor-na PMI: -4,5 (SEM: 0,7), controle: -2,3 (SEM: 0,7), p<0,05) en fatalisme (gemiddeld verschil voor-na PMI: -4,3 (SEM: 0,7), controle: -1,6 (SEM: 0,7), p<0,01), een verbetering optrad ten opzichte van de controlegroep. Er was geen significant verschil in barrièrescore op de vlakken: een goede patiënt zijn, bijwerkingen, afleiding, progressie en individualisme.

Yildirim (2009) beschrijft dat patiënten twee weken na de PEP een significant lagere BQ-r score rapporteren in vergelijking met de controlegroep (PEP: 1,29 ± 0,74; controle: 2,28 ± 0,79 p<0,001).

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat kennis over pijn / pijnbarrières is met twee niveaus verlaagd gezien grote heterogeniteit in opzetten van de studie. Er werden grote variaties gezien in type en intensiteit van de interventie, de duur van de interventie, de duur van de follow-up, de wijze waarop kennis over pijn werd gemeten en variatie in controle interventies. Om deze redenen was het dan ook niet mogelijk om de studieresultaten te poolen.

Medicatie trouw
Anderson (2004) beschrijft dat in de voorlichtingsgroep meer patiënten aangaven dat zij hun medicijnen adequaat innamen (83%) dan in de controlegroep (69%), al was dit verschil niet significant (p=0,13).

Jahn (2014) beschrijft dat de therapietrouw significant beter was in de interventiegroep versus de controlegroep. De odds ratio voor therapietrouw voor de interventiegroep versus de controlegroep was: 8,58 (95% BI: 1,66 tot 44,40), p=0,02.

Lin (2006) beschrijft dat de therapietrouw scores significant meer toenamen in de interventiegroep versus de controlegroep gemeten met de Morisky Scale (interventie: 0,61 op baseline, 2,86 na vier weken; controle: 0,88 op baseline; 1,35 na vier weken; p<0,001). Echter, gekeken naar medicatie voorschrift en wat de patiënt heeft ingenomen is medicatietrouw in interventiegroep hoger dan in controlegroep (p<0,05).

Miaskowski (2004) beschrijft dat er geen significant verschil is in inname van opioïden tussen PRO-SELF-groep en controlegroep.

Oldenmenger (2011) beschrijft dat de therapietrouw in de laatste twee weken beter was in de PC-PEP-groep (85%) in vergelijking met de standaardzorggroep (74%), p=0,028.

Wright (2001) beschrijft dat de voorlichting niet leidde tot een grotere verbetering in therapietrouw (7/34 patiënten verbeterden in therapietrouw) dan de standaardzorg (9/33 verbeterden in therapietrouw), p=0,52 na twee weken zoals deze door de patiënten zelf werd gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat medicatietrouw is met twee niveaus verlaagd gezien grote heterogeniteit in studie opzetten. Er werden grote variaties gezien in type en intensiteit van de interventie, de duur van de interventie, de duur van de follow-up, de wijze(en betrouwbaarheid van de methode) waarmee medicatietrouw werd gemeten en variatie in controle interventies. Om deze redenen was het dan ook niet mogelijk om de studieresultaten te poolen.

Self efficacy
Kravitz (2010) beschrijft dat in de TEC-groep na twee weken de self-efficacy wat betreft communicatie significant toenam (met 0,23 punten, 95% BI: 0,15 tot 0,31) ten opzichte van controle (toename van 0,02 punten, 95% BI: -0,04 tot 0,08), p voor verschil tussen de groepen <0,001. De verandering van self-efficacyscores wat betreft pijncontrole verschilden niet significant tussen de groepen (p=0,76). De TEC score nam toe met 0,16 (95% BI: 0,01 tot 0,31). De controlegroep score nam toe met 0,19 (95% BI: 0,07 tot 0,31).

Koller (2013) beschrijft dat de PRO-SELF patiënten na 22 weken follow-up niet significant hoger scoorden op de SEQ (70,0 95% BI 59,2 tot 85,0) versus de controlegroep (64,3 95% BI 54,2 tot 78,7), p=0,21. Ook bij eerdere follow-up momenten (6, 10, 14 weken) was er geen significant verschil in SEQ tussen de groepen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat self-efficacy is met twee niveaus verlaagd gezien grote heterogeniteit in opzetten van de studie. Er waren aanzienlijke verschillen in type en intensiteit van de interventie, de duur van de interventie, de duur van de follow-up, de wijze waarop de mate van self-efficacy werd gemeten en variatie in controle interventies. Om deze redenen was het dan ook niet mogelijk om de studieresultaten te poolen.

Tabel 1 Samenvatting van de uitkomstmaten pijnintensiteit en kennis over pijn / barrières van de geïncludeerde studies

Studie	Interventie	Aantal patiënten: totaal; interventie	Follow-up tijd	PID gemiddelde pijn	PID ergste pijn	PID Overige type pijnintensiteit meting	Kennis over pijn	Pijn barrières	Invloed van pijn op dagelijks functioneren	Therapie trouw	Self efficacy
Anderson, 2004	Video + booklet	97; 50	10 weken	-	*BPI (0-10)* Geen sign verschil DNR	-	*SPA* Geen sign verschil DNR	-	*BPI (0-10)* Geen sign verschil DNR	*Zelf - gerapporteerde therapie trouw* 14% P=0.13	-
Jahn, 2014	SCION-PIJN	263; 128	1 week	*BPI (0-10)* Geen sign verschil DNR	*BPI (0-10)* Geen sign verschil DNR			*BQ II* 0.49 (CI -0.87 to -0.12) p=0.02		*MAS* Beter in interventie groep, p=0.02 (DNR)	-
Kim, 2013	Video + booklet met telemonitoring	108; 54	1 week	*BPI (0-10)* -0.5 P=0.24	*BPI (0-10)* -0.7 P=0.11		-	-	*BPI (0-10)* -0.3 P=0.44	-	-
Koller, 2013	PRO-SELF	39; 19	22 weken	*NRS (0-10)* -0.51 95%BI: -1.95 tot 0.94; p=0.89	*NRS (0-10)* -0.47 95%BI: -2.81 tot 1.87; p=0.90		*PPQ (0-10)* 28% P<0.01	-		-	*SEQ (0-100)* 7.3 P=0.21
Kravitz, 2012	TEC	307; 150	12 weken			*0-10 scale* Geen sign verschil DNR	-	*BQ-r* 0.02 P=0.78	-	-	*CPSE* Communicatie: 0.21 p<0.001 Pijn controle: -0.03,p=0.76
Lai, 2004	PEP	30; 15	5 dagen	*BPI (0-10)* 1.6 P<0.05	*BPI (0-10)* 0.13 p>0.05		*POABS-CA* 1.09 P<0.005		*BPI (0-10)* 0.76 p>0.05	-	-
Lin, 2006	Pijn management	61; 31	4 weken	*BPI (0-10)* DNR	*BPI (0-10)* 1.33		-	*BQ-T* 0.78 (p=0.030)	*BPI (0-10)* -1.28	*Morisky scale (0-4)*	-

	education programme				(p=0.04)				(p=0.03)	1.78 p<0.0001 Gebruik analgetica: P=0.04	
Lovell, 2010	Video + booklet	217; 163	4 weken	*BPI (0-10)* -1.17 P=0.02	*BPI (0-10)* -1.12 P<0.05	-	-	*BQ* -0.13 P=0.20	*BPI (0-4)* DNR	-	-
Miaskowski, 2004 / Kim, 2004	PRO-SELF PCP	174; 93	6 weken	*NRS (0-10)* 34% P<0.001	*NRS (0-10)* 26% P<0.001		FPPQ (0-100) 12.7 P<0.0001	-	-	Diary 24.8% increase vs. 9.0% NS	-
Oldenmenger, 2011	PC-PEP	73; 35	8 weken	*BPI (0-10)* 0.82 P=0.03	*BPI (0-10)* 0.12 p>0.05		*FPPQ (0-100)* 7 p=0.002	-	*BPI (0-10)* 0.80 P=0.01	*MEMS* 9% P=0.028	-
van der Peet, 2009	PEP	120; 58	8 weken		-	*BPI (0-10)* Huidige pijn -0.9 P=0.14	*FPPQ* Beter in interventiegroep (p<0.001, DNR)	-	-	-	-
Rustøen, 2012/2013	PRO-SELF	179; 87	6 weken	*NRS (0-10)* Geen sign verschil DNR	*NRS (0-10)* Geen sign verschil DNR		*PES* 18.48 P<0.001	-	-	-	-
Smith, 2009	PECS	89; 47	12 weken		-	*BPI pijn relief 0-100%* -5.1 p>0.05	-	*BQ* -9.7 P=0.03	-	-	-
Syrjala, 2007	Patient training	93; 48	6 maanden	*BPI (0-10)* -0.81 ± 0.36 P=0.03	*BPI (0-10)* 0.27 ± 0.38 P>0.05			*BQ* -0.32 ± 0.09 P<0.001	*BPI (0-10)* -0.62 ±0.38 p=0.1	-	-
Thomas, 2012	Education of coaching	318; 103; 105	6 maanden	*BPI (0-10)* Geen sign verschil DNR	*BPI (0-10)* Geen sign verschil DNR			*BQ* Geen sign verschil DNR	*0-10 scale* Coaching groep had sign	-	-

									lagere scores (DNR) P=0.02		
Tse, 2012	PMP	38; 20	7 dagen	-	-	*NRS (0-10)* 0.72 p>0.05	-	*BQ-T* Totaal score DNR	-	-	-
Vallieres, 2006	Intervention session + pain diary	64; 33	3 weken	*0-10 schaal* 2.2 P=0.01	*0-10 schaal* 1.7 P=0.066		-	-	-	-	-
Ward, 2008	RID Cancer Pain	176; 92	2 maanden		-	*BPI (0-10)* 0.17 p>0.05	-	*BQ-r* 0.07 P=0.025	*0-10 schaal* 0.25 p>0.05	-	-
Ward, 2009_1	TBI	1256; 391	28 dagen	-		*BPI (0-10)* 0.13 p>0.05	-	*BQ-II* 0.77 P<0.001	*BPI (0-10)* 0.1 p>0.05	-	-
Ward, 2009_2	dyads vs. Solo education	161; 51	9 weken	-		*BPI (0-10)* 1.49 p>0.05	-	*BQ-II* 0.29 p>0.05	*BPI (0-10)* 0.03 p>0.05	-	-
Wells, 2003	PEP	64; 40	6 maanden	*BPI (0-10)* Geen sign verschil DNR	*BPI (0-10)* Geen sign verschil DNR	-	-	*BQ-r* Totaal score DNR	*BPI (0-10)* geen sign verschil(DNR)	-	-
De Wit, 1997, EJP 2001	PEP	313; 159	8 weken	*NRS (0-10)* 0.4 p>0.05	*NRS (0-10)* 0 p>0.05		*FPPQ* 7 P<0.01	-	-	-	-
Wright Oliver, 2001	Individualized intervention	67; 34	2 weken	*0-100 schaal* 6.26 (p>0.05)	-		*APSG-Q* Geen verschil (DNR)	-	-	*Yes/no/NA* Geen verschil (DNR)	-
Yates, 2003	PMI	189; 97	2 maanden	*BPI (0-10)* 0.0 p>0.05		-	*0-10 schaal* 0.4 p>0.05	*BQ* Geen sign verschil DNR	*BPI (0-10)* 3.3 P>0.05	-	-

Yildirim, 2009	PEP	40; 20	8 weken		*Likert (1-5)* 0.7 p>0.05	*NRS (0-10)* 1.55 P<0.001	-	*BQ-r* 0.81 P<0.05	-	-	-

APSG-Q: American Pain Society Guidelines for the Treatment of pain Patient Outcome questionnaire; BPI: Brief Pain Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory Short Form; BQ: Barriers Questionnaire; BQ-II: Barriers Questionnaire II; BQ-r: Barriers Questionnaire Revised; BQ-T: Barriers Questionaire Taiwanese version; CPSE: Chronic Pain Self Efficacy Scale; DNR: data niet gerapporteerd; FPPQ: Ferrell's Patient Pain Questionnaire; MAS: Medication Adherence Scale; MEMS: Medication events monitoring system; NRS: Numeric Rating Scale; PC: pain consultation; PCP: pain control programme; PECS: Pain Education / Communication Skills; PEP: pain education program; PES: Pain Experience Scale; PMI: Pain Management Intervention; PMP: Pain management programme; POABS-CA: Pain Opioid Analgesic Beliefs Scale – Cancer; PPQ: Patient Pain Questionnaire; SBQ: Short Barriers Questionnaire; SCION-PAIN: Self Care Improvement through Oncology Nursing; SEQ: Self Efficacy Questionnaire); SPA: Survey of Pain Attitudes; TBI: tailored Brief Intervention; TEC: tailored education and coaching (lay-administered);
-: werd niet gerapporteerd

Conclusies

Geen beoordeling	Over het effect van voorlichting over pijn bij patiënten met pijn bij kanker kan geen uitspraak worden gedaan. *Anderson, 2004; Jahn, 2014; Kim, 2013; Koller, 2013; Kravitz, 2011; Lai, 2003; Lovell, 2010; Miaskowski, 2004; Oldenmenger, 2011; Van der Peet, 2009; Rustøen, 2014; Smith, 2009; Syrjala, 2008; Thomas, 2012; Tse, 2012; Vallieres, 2006; Ward, 2008; Ward, 2009_1; Ward, 2009_2; Wells, 2003; De Wit, 1997; Wright Oliver, 2001; Yates, 2003; Yildirim, 2009*

Laag GRADE	Er is bewijs van lage kwaliteit dat wekelijkse **herhaalde** begeleiding en voorlichting leidt tot een positief effect op pijnintensiteit, invloed van pijn op dagelijks functioneren, kennis en medicatietrouw bij patiënten met pijn bij kanker *Oldenmenger, 2011; Miaskowski, 2004; Rustøen, 2014; Wells, 2003*

Laag GRADE	Over het effect van voorlichting op pijn en dagelijks functioneren bij patiënten met kanker kan geen uitspraak wordengedaan. *Anderson, 2004; Kim, 2013; Lai, 2003; Lin, 2006; Lovell, 2010; Oldenmenger, 2011; Thomas, 2012; Ward, 2008; Ward, 2009_1; Ward, 2009_2; Wells, 2003; Yates, 2003*

Laag GRADE	Er is bewijs van lage kwaliteit dat voorlichting over pijn bij patiënten met pijn bij kanker leidt tot een verbetering in kennis over pijn bij kanker. *Jahn, 2014; Kim, 2004; Koller, 2013; Kravitz, 2010; Lai, 2003; Lin, 2006; Lovell, 2010; Oldenmenger, 2011; Van der Peet, 2009; Rustøen, 2012; Smith, 2009; Syrjala, 2008; Thomas, 2012; Tse, 2012; Ward, 2008; Ward, 2009_1; Ward, 2009_2; Wells, 2003; De Wit, 1997; Wright Oliver, 2001; Yates, 2003; Yildirim, 2009*

Laag GRADE	Er is bewijs van lage kwaliteit dat voorlichting over pijn bij patiënten met pijn bij kanker leidt tot een verbetering in medicatietrouw. *Anderson, 2004; Jahn, 2014; Lin, 2006; Miaskowski, 2004; Oldenmenger, 2011; Wright, 2001*

Laag GRADE	Het is niet duidelijk of voorlichting over pijn bij patiënten met pijn bij kanker leidt tot een verbetering van de self-efficacy. *Koller, 2013; Kravitz, 2010*

Overwegingen

Overwegingen voorlichting en educatie

Voorlichting en educatie zijn behulpzame middelen om patiënten actief te betrekken bij de pijnbehandeling. Daarmee kunnen patiënten bijvoorbeeld behandelvoorstellen beter inschatten en keuzes maken die bij hen passen. Om deze zogenaamde empowerment mogelijk te maken dient iedere patiënt met pijn bij kanker en zijn naaste uitleg krijgen over pijn en pijnbehandeling en handvatten krijgen hoe hiermee om te gaan. Pas wanneer patiënten hierin geïnstrueerd zijn, hebben zij de mogelijkheid een partner te zijn in hun pijnbehandeling en de regie te kunnen nemen over hun pijnbehandeling.

Er zijn 25 RCTs gepubliceerd die de effecten van voorlichting en educatie op pijnintensiteit, kennis over pijn, self-efficacy en medicatietrouw bestuderen bij patiënten met pijn bij kanker. De overall resultaten van de studies zijn moeilijk te interpreteren doordat de heterogeniteit van de studies groot is.

Allereerst bestaat er een grote heterogeniteit in de aard van de gevonden voorlichtingsinterventies met betrekking tot de omvang van de interventie qua inhoud, de intensiteit en de duur. In enkele onderzoeken bevat de interventie voornamelijk mondelinge voorlichting en educatie, terwijl de meeste onderzoeken gebruik maken van samengestelde programma's waarbij combinaties worden gebruikt van mondelinge, schriftelijke en audiovisuele voorlichtingstechnieken. In niet alle studies worden de interventies helder omschreven, wat onderscheid tussen de verschillende typen interventies ook bemoeilijkt.

Ten tweede verschilt de follow-up duur na de interventie enorm, van één week tot zes maanden.

Ten derde is er een grote variatie in hoe de uitkomstmaten, en dan met name pijnintensiteit, worden gerapporteerd. Zo wordt er gekeken naar gemiddelde pijn, ergste pijn, minst erge pijn op een dag, maar worden er ook allerlei combinaties van deze metingen gerapporteerd.

Tot slot zijn er grote verschillen in de controle-interventies, variërend van geen controle of wel extra zorg maar geen voorlichting tot een voorlichtingsinterventie over voeding.

Gezien de grote heterogeniteit in meetmethoden, typen interventies en verschillende typen en duur van follow-up was het dan ook niet mogelijk om de resultaten van de RCTs te poolen. Het effect van voorlichting op pijnintensiteit is niet duidelijk. Uit de literatuur valt ook niet af te leiden dat een (bepaalde) type voorlichtingsinterventie superieur is om de pijnintensiteit te verminderen. Voorlichting lijkt wel een gunstig effect te hebben op de kennis over pijn en pijnbehandeling van de patiënt.

Inhoud van de voorlichting

Bij aanvang van de voorlichting en educatie dient een uitgebreide inventarisatie plaats te vinden om de problemen goed in kaart te brengen en daar voorlichting over te geven (zie onderstaande tabel 1). Bij vervolgafspraken dient ingegaan te worden op de knelpunten en onduidelijkheden die de patiënt in zijn dagelijks leven ervaart.

Tabel 1. Onderwerpen van voorlichting bij pijn

a. pijn algemeen
– definities pijn;
– oorzaken van pijn;
– soort pijn;
– invloed van pijn op het dagelijks functioneren en hoe hiermee om te gaan;
– hoe pijn metingsschalen te gebruiken ter bevordering van communicatie met hulpverleners;
– hoe pijnintensiteit zelf bij te houden in pijndagboek;
– afspraken maken wie de pijn evalueert.
b. farmacologische pijnbehandeling
– doel voorgeschreven (co-)analgetica;
– werking en werkingsduur van voorgeschreven (co-)analgetica;
– doel, procedure en werkingsduur andere gebruikte pijnbestrijdingstechnieken;
– bijwerkingen als gevolg pijnbehandeling en hoe hiermee om te gaan;
– misverstanden en vooroordelen met betrekking tot pijn en pijnbehandeling;
– belang van goed gebruik van medicatie;
– uitleg over de bijsluiters van de medicatie.
c. niet-farmacologische pijnbehandeling
– bevorderen van gebruik van niet-farmacologische technieken om de pijn te verlichten.
d. Bevorderen van zelfmanagement indien pijn niet meer adequaat behandeld wordt, door het stimuleren van hulpzoek gedrag van de patiënt.
– informatie over welke acties een patiënt kan nemen als pijn toeneemt of niet meer draaglijk is;
– aanleren hoe met hulpverleners te communiceren over pijn.

Omstandigheden om voorlichting te geven

Hieronder worden voorwaarden en overwegingen omschreven die volgens de werkgroep essentieel zijn om tot een adequate voorlichting te komen, zowel vanuit het perspectief van de hulpverlener als van de patiënt en naaste beschreven.

- Hoewel er een negatieve studie is over de aanwezigheid van naasten bij de voorlichting (Ward, 2009_2) is deze studie niet van goede kwaliteit. Daarnaast is in alle andere studies het al dan niet aanwezig zijn van naasten bij de uiteindelijke voorlichting of niet onderzocht of niet goed beschreven. De werkgroep is van mening dat, wanneer mogelijk en na akkoord van de patiënt, naasten altijd uitgenodigd moeten worden om bij de voorlichting betrokken te worden. Dit vergroot het effect van de voorlichting, immers, naasten kunnen helpen informatie te onthouden en te herhalen en verzorgen vaak mede de inname van medicatie;
- De gegeven informatie dient te worden aangepast aan het kennis- en opleidingsniveau van de patiënt, de pijnbehandeling die de patiënt krijgt en diens conditie. Hierbij dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheden en tijd die de patiënt heeft om zich te kunnen concentreren. Creëer altijd een rustige plek waar de voorlichting gegeven wordt;
- Het is belangrijk om voor het geven van voorlichting en educatie na te gaan hoe de pijn adviezen en/of behandeling in te passen zijn in het dagelijks leven van de patiënt. Medicatie dient zodanig gekozen te worden, dat het voor de patiënt mogelijk is de adviezen ook op te volgen. Deze informatie dient op maat gegeven te worden, bijvoorbeeld de uitleg over ‘zo nodig/ rescue’ medicatie; dat dit ook preventief ingenomen kan worden zodat pijn minder invloed heeft op het dagelijks functioneren of wat iemand zelf kan doen om de pijn te beïnvloeden. Daarnaast dienen patiënten ook handvatten te krijgen hoe over pijn en pijn medicatie met hun betrokken zorgverleners te communiceren;

- Voorlichting en educatie lijken alleen zinvol te zijn wanneer tegelijkertijd ingezet wordt op een adequate (medicamenteuze) pijnbehandeling;
- Indien verpleegkundigen mede betrokken zijn bij de begeleiding van patiënten met pijn bij kanker, kunnen zij een belangrijke rol spelen bij de voorlichting en educatie aan patiënten met pijn bij kanker en hun familie. Bij voorkeur dient de voorlichting van de arts aangevuld te worden met voorlichting en begeleiding door een verpleegkundige;
- De recente Nederlandse studies zijn positief over het effect van voorlichting en educatie op zowel kennis als pijnintensiteit (Oldenmenger, 2011; van der Peet, 2009), waarbij met name de herhaalde begeleiding en voorlichting van meerwaarde lijkt te zijn;
- Voorlichting kan ervoor zorgen dat patiënten kritischer worden. Patiënten waarderen het om voorlichting te krijgen. Echter, de voorkeur van de patiënt voor het type voorlichting is nooit onderzocht; maar lijkt te liggen bij persoonlijke, mondelinge voorlichting (eventueel aangevuld met schriftelijke informatie) en het vervolgen in de tijd;
- De werkgroep is van mening dat de voorlichting dient te bestaan uit mondelinge voorlichting en educatie, aangevuld met schriftelijke informatie over pijn en pijnbehandeling.

Aanbevelingen

Geef patiënten met pijn bij kanker en hun naasten voorlichting over pijn en de eventuele behandeling ervan.	1B

Pas de gegeven informatie aan op het kennis- en opleidingsniveau van de patiënt, de pijnbehandeling en diens conditie.	1C

Betrek ook de naasten bij de voorlichting wanneer mogelijk en na akkoord van de patiënt.	1C

Zorg ervoor dat pijnvoorlichting en educatie zo veel mogelijk gegeven wordt door zowel de arts als de verpleegkundige.	2D

Gebruik voor de inhoud van de voorlichting tenminste de onderwerpen zoals beschreven in tabel 1.	2D

Geef mondelinge voorlichting en educatie en vul deze aan met schriftelijke informatie over pijn en pijnbehandeling.	1C

Zorg voor herhaalde voorlichting en educatie (bij voorkeur wekelijks) voor een optimaal effect.	2D

Literatuur

Anderson KO, Mendoza TR, Payne R, et al. Pain education for underserved minority cancer patients: a randomized controlled trial. Journal of Clinical Oncology 2004;22(24):4918-25.

De Wit, van DF, Zandbelt L, et al. A pain education program for chronic cancer pain patients: follow-up results from a randomized controlled trial. Pain (03043959) 1997;73(1):55-69.

Ferrell BR, Rhiner M, Rivera LM. Development and evaluation of the family pain questionnaire. Journal of Psychosocial Oncology 1993;10(4):21-35.
Jahn P, Kuss O, Schmidt H, et al. Improvement of pain-related self-management for cancer patients through a modular transitional nursing intervention: a cluster-randomized multicenter trial. Pain 2014;155(4):746-54.
Kim HS, Shin SJ, Kim SC, et al. Randomized controlled trial of standardized education and telemonitoring for pain in outpatients with advanced solid tumors. SUPPORT CARE CANCER 2013;21(6):1751-9.
Kim JE, Dodd M, West C, et al. The PRO-SELF pain control program improves patients' knowledge of cancer pain management. ONCOL NURS FORUM 2004;31(6):1137-43.
Koller A, Miaskowski C, De GS, et al. Results of a randomized controlled pilot study of a self-management intervention for cancer pain. European Journal of Oncology Nursing 2013;17(3):284-91.
Kravitz RL, Tancredi DJ, Grennan T, et al. Cancer Health Empowerment for Living without Pain (Ca-HELP): effects of a tailored education and coaching intervention on pain and impairment. Pain 2011;152(7):1572-82.
Kravitz RL, Tancredi DJ, Jerant A, et al. Influence of patient coaching on analgesic treatment adjustment: secondary analysis of a randomized controlled trial. J PAIN SYMPTOM MANAGE 2012;43(5):874-84.
Lai YH, Guo SL, Keefe FJ, et al. Effects of brief pain education on hospitalized cancer patients with moderate to severe pain. SUPPORT CARE CANCER 2004;12(9):645-52.
Lin CC, Chou PL, Wu SL, et al. Long-term effectiveness of a patient and family pain education program on overcoming barriers to management of cancer pain. Pain 2006;122(3):271-81. Epub 2006 Mar 20.
Lovell MR, Forder PM, Stockler MR, et al. A randomized controlled trial of a standardized educational intervention for patients with cancer pain. J PAIN SYMPTOM MANAGE 2010;40(1):49-59.
Miaskowski C, Dodd M, West C, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of a self-care intervention to improve cancer pain management. Journal of Clinical Oncology 2004;22(9):1713-20.
Oldenmenger WH, Sillevis Smitt PA, van Montfort CA, et al. A combined pain consultation and pain education program decreases average and current pain and decreases interference in daily life by pain in oncology outpatients: a randomized controlled trial. Pain (03043959) 2011;152(11):2632-9.
Rustoen T, Valeberg BT, Kolstad E, et al. A randomized clinical trial of the efficacy of a self-care intervention to improve cancer pain management. Cancer Nursing 2014;37(1):34-43.
Rustoen T, Valeberg BT, Kolstad E, et al. The PRO-SELF() Pain Control Program improves patients' knowledge of cancer pain management. J PAIN SYMPTOM MANAGE 2012;44(3):321-30.
Smith MY, DuHamel KN, Egert J, et al. Impact of a brief intervention on patient communication and barriers to pain management: results from a randomized controlled trial. Patient Education & Counseling 2010;81(1):79-86.
Syrjala KL, Abrams JR, Polissar NL, et al. Patient training in cancer pain management using integrated print and video materials: a multisite randomized controlled trial. Pain (03043959) 2008;135(1-2):175-86.
Thomas ML, Elliott JE, Rao SM, et al. A randomized, clinical trial of education or motivational-interviewing-based coaching compared to usual care to improve cancer pain management. ONCOL NURS FORUM 2012;39(1):39-49.
Tse MM, Wong AC, Ng HN, et al. The effect of a pain management program on patients with cancer pain. Cancer Nursing 2012;35(6):438-46.
Vallieres I, Aubin M, Blondeau L, et al. Effectiveness of a clinical intervention in improving pain control in outpatients with cancer treated by radiation therapy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2006;66(1):234-7.
Van der Peet EH, van den Beuken-van Everdingen MH, Patijn J, et al. Randomized clinical trial of an intensive nursing-based pain education program for cancer outpatients suffering from pain. SUPPORT CARE CANCER 2009;17(8):1089-99.
Ward S, Donovan H, Gunnarsdottir S, et al. A randomized trial of a representational intervention to decrease cancer pain (RIDcancerPain). Health Psychology 2008;27(1):59-67.
Ward SE, Serlin RC, Donovan HS, et al. A randomized trial of a representational intervention for cancer pain: does targeting the dyad make a difference? Health Psychology 2009;28(5):588-97.
Ward SE, Wang KK, Serlin RC, et al. A randomized trial of a tailored barriers intervention for Cancer Information Service (CIS) callers in pain. Pain (03043959) 2009;144(1-2):49-56.
Wells N, Hepworth JT, Murphy BA, et al. Improving cancer pain management through patient and family education. J PAIN SYMPTOM MANAGE 2003;25(4):344-56.
Wright Oliver JW, Kravitz RL, Kaplan SH, et al. Individualized patient education and coaching to improve pain control among cancer outpatients. Journal of Clinical Oncology 2001;19(8):2206-12.
Yates P, Edwards H, Nash R, et al. A randomized controlled trial of a nurse-administered educational intervention for improving cancer pain management in ambulatory settings. Patient Education & Counseling 2004;53(2):227-37.
Yildirim YK, Cicek F, Uyar M. Effects of pain education program on pain intensity, pain treatment satisfaction, and barriers in Turkish cancer patients. Pain Management Nursing 2009;10(4):220-8.

Module: Therapietrouw van patiënten met pijn bij kanker
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2015.

Uitgangsvraag
Welke interventies zijn het meest effectief voor het bevorderen van therapietrouw bij patiënten met pijn bij kanker?

Inleiding
Patiënten met pijn kunnen met een veelheid aan niet-medicamenteuze therapieën en medicamenteuze middelen behandeld worden. Van medicamenteuze behandelopties is bekend dat deze veelal niet optimaal gebruikt worden, waardoor patiënten onnodig pijn kunnen ervaren. Enerzijds dienen hulpverleners op de hoogte te zijn van de mogelijke barrières bij patiënten en de mogelijkheden om deze te overwinnen. Anderzijds dienen patiënten goed geïnformeerd te zijn over de (on)mogelijkheden van de behandelingen, zodat ze de medicatie zo adequaat mogelijk kunnen gebruiken. Het doel van deze uitgangsvraag is interventies te benoemen/beschrijven die hulpverleners in staat stellen de therapietrouw van patiënten bij medicamenteuze behandeling te bevorderen.

Samenvatting literatuur
Voor de beschrijving van de studies, samenvatting van de resultaten en evidencetabellen zie module voorlichting en educatie van patiënten met pijn bij kanker.

Zoeken en selecteren
Voor de uitgangsvraag, relevante uitkomstmaten en beschrijving van het zoekproces zie module voorlichting en educatie van patiënten met pijn bij kanker.

Conclusies

Laag GRADE	Er is bewijs van lage kwaliteit dat voorlichting geven over pijn aan patiënten met pijn bij kanker leidt tot een verbetering in therapietrouw. *Anderson, 2004; Jahn, 2014; Lin, 2006; Miaskowski, 2004; Oldenmenger, 2011; Wright Oliver, 2001*

Overwegingen
Therapietrouw is de mate waarin de patiënt zijn behandeling uitvoert in overeenstemming met de afspraken die hij heeft gemaakt met zijn behandelaar. Adherence is de mate waarin patiënten afspraken nakomen. Compliance is het opvolgen van instructies.

Behandelaars hebben vaak een onrealistisch, te gunstig, beeld van de therapietrouw van hun patiënten. De mate van therapietrouw is afhankelijk van de patiënt, maar ook van de aandoening en van het geneesmiddel. Bij patiënten met pijn bij kanker is extra aandacht nodig voor therapietrouw. De aandoening veroorzaakt immers in het algemeen meerdere

soorten pijn, waarvoor meerdere soorten geneesmiddelen nodig zijn. De geneesmiddelen die in het algemeen voorgeschreven worden, kunnen aanzienlijke bijwerkingen veroorzaken, bijvoorbeeld opioïden en de geneesmiddelen die bij neuropatische pijn worden voorgeschreven. Deze bijwerkingen, bijvoorbeeld obstipatie bij het gebruik van opioïden, worden dan weer met andere geneesmiddelen bestreden. De ziektegerichte therapieën kunnen pijn veroorzaken, bijvoorbeeld neuropatische pijn door chemotherapie. De medicatie wordt bij veel patiënten frequent bijgesteld op geleide van effect, bijwerkingen en ontwikkeling van de ziekte. De verschillende geneesmiddelen hebben verschillende werkingssnelheden en daarmee verschillende indicaties, bijvoorbeeld opioïden die als onderhoudstherapie en opioïden die tegen doorbraakpijn gebruikt worden. De verschillende geneesmiddelen kunnen verschillende toedieningswegen hebben, bijvoorbeeld de fentanylpreparaten voor doorbraakpijn. Al met al kan voor de patiënt een onoverzichtelijk geheel ontstaan van verschillende soorten medicijnen die in de loop van de tijd frequent gewijzigd worden. De indruk bestaat dat bij patiënten met pijn bij kanker inname van zowel te weinig als van te veel medicatie relatief veel voorkomt.

Artsen, apothekers - en hun assistenten - en verpleegkundigen die bij de patiënt met pijn bij kanker betrokken zijn, dienen zich bewust te zijn van therapietrouw en -ontrouw. De extra aandacht die bij deze patiëntengroep nodig is voor het garanderen van therapietrouw kan op verschillende manieren vorm krijgen. :

- altijd alert zijn op medicatiefouten en therapie-ontrouw;
- uitleg geven over indicatie, werking en bijwerkingen van het geneesmiddel;
- beslissingen over medicatie samen met de patiënt nemen;
- bij chronisch gebruik van medicatie steeds controleren of het tijdstip van de medicatie-aanvraag overeenkomt met de termijn van het vorige recept. Hier is een rol weggelegd voor de voorschrijver en de apotheker en, met name, voor de dokters- en apothekersassistente; bij gebruik van een weekdoseersysteem (Baxterrollen) vindt deze controle automatisch plaats;
- in principe medicatie voor korte periodes voorschrijven, gezien frequente veranderingen in medicatiegebruik;
- bij “zo nodig”-medicatie bij elke medicatie-aanvraag steeds controleren hoeveel medicatie de patiënt in de afgelopen periode heeft gebruikt en zo nodig onderhoudsbehandeling inzetten danwel verhogen;
- alert zijn op angst voor medicijnen, eventueel ingegeven door andere, onbetrouwbare informatiebronnen; zonodig onjuiste gedachten over medicijngebruik bespreekbaar maken;
- alert zijn op extra risico van therapie-ontrouw bij patiënten die starten met een nieuw geneesmiddel;
- de doseerschema’s zo eenvoudig mogelijk maken met zo weinig mogelijk inname-momenten per dag;
- alert zijn op extra risico van therapie-ontrouw bij bepaalde patiëntengroepen, zoals ouderen, patiënten met een cognitieve beperking, patiënten die de Nederlandse taal niet beheersen, patiënten die ingewikkelde doseerschema’s hebben;
- zo nodig inventariseren welke drempels de patiënt ervaart bij het (op tijd) gebruiken van medicatie;
- aanbevelen van medicijncassette of weekdoseersysteem (“baxterrol“), bij vermoeden van therapie-ontrouw en/of uitgebreide medicatie;

- inschakelen van mantelzorger of wijkverpleegkundige voor het aanreiken van de medicatie;
- zorgen voor een correct medicatie-overzicht. De apotheek heeft de taak het medicatie-overzicht altijd up-to-date te houden. De patiënt heeft de verantwoordelijkheid altijd het meest recente medicatie-overzicht mee te nemen als hij zijn behandelaars bezoekt;
- bij elk contact van de behandelaar met de patiënt de medicatie bespreken en effect, bijwerkingen en therapietrouw aan de orde stellen;
- zorgen voor een correcte medicatie-overdracht tussen de verschillende hulpverleners: bij correspondentie altijd de huidige medicatie vermelden;
- duidelijk afspreken en vastleggen wie de hoofdbehandelaar van de pijn is;
- alert zijn op misbruik c.q. verkeerd gebruik van medicatie.

Uit de gevonden literatuur over therapietrouw bij patiënten met pijn bij kanker kunnen nauwelijks conclusies getrokken worden. De door de diverse onderzoekers gebruikte studiemethodes en uitkomstmaten zijn daarvoor te divers en de uitkomsten te verschillend. De aanbevelingen van de werkgroep berusten daarom vrijwel geheel op ervaringen uit dagelijkse praktijk met zowel de algemene patiëntenpopulatie als patiënten met pijn bij kanker, aangevuld met adviezen van het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik.

Aanbevelingen

Geef uitleg over indicatie, werking en bijwerkingen van het geneesmiddel.	1D
Evalueer samen met de patiënt of hij zijn medicatie conform het voorschrift gebruikt. Hier is een rol weggelegd voor de voorschrijver en de apotheker.	2D
Wees altijd alert op medicatiefouten en therapie-ontrouw.	2D
Wees alert op (eventueel door angst ingegeven) misverstanden en onjuiste gedachten over het gebruik van pijnmedicatie.	2D
Maak de doseerschema's van de verschillende geneesmiddelen zo eenvoudig mogelijk, waarbij de geneesmiddelen zo veel mogelijk op dezelfde momenten worden ingenomen.	2D
Houd extra rekening met therapie-ontrouw bij ouderen, patiënten met een cognitieve beperking, patiënten die de Nederlandse taal niet beheersen en patiënten die ingewikkelde doseerschema's hebben.	2D
Maak voor de onderhoudsbehandeling zo nodig gebruik van een medicatiecassette of geneesmiddeldoseersysteem en/of schakel een mantelzorger of wijkverpleegkundige in voor het aanreiken van de medicatie.	2D
Voor de apotheker: Zorg voor een correct, up-to date medicatie-overzicht.	1D
Informeer de patiënt dat hij verantwoordelijk is voor het doorgeven van medicatiewijzigingen aan de apotheek.	2D

Vermeld bij intercollegiale correspondentie altijd de huidige medicatie.	1D

Literatuur

Anderson KO, Mendoza TR, Payne R, et al. Pain education for underserved minority cancer patients: a randomized controlled trial. Journal of Clinical Oncology 2004;22(24):4918-25.

Jahn P, Kuss O, Schmidt H, et al. Improvement of pain-related self-management for cancer patients through a modular transitional nursing intervention: a cluster-randomized multicenter trial. Pain 2014;155(4):746-54.

Lai YH, Guo SL, Keefe FJ, et al. Effects of brief pain education on hospitalized cancer patients with moderate to severe pain. Support Care Cancer 2004;12(9):645-52.

Miaskowski C, Dodd M, West C, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of a self-care intervention to improve cancer pain management. Journal of Clinical Oncology 2004;22(9):1713-20.

Oldenmenger WH, Sillevis Smitt PA, van Montfort CA, et al. A combined pain consultation and pain education program decreases average and current pain and decreases interference in daily life by pain in oncology outpatients: a randomized controlled trial. Pain (03043959) 2011;152(11):2632-9.

Wright Oliver JW, Kravitz RL, Kaplan SH, et al. Individualized patient education and coaching to improve pain control among cancer outpatients. Journal of Clinical Oncology 2001;19(8):2206-12.

Module: Zelfmanagement van patiënten met pijn bij kanker
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2015,

Uitgangsvraag
Hoe stellen hulpverleners de patiënt in staat de pijn zo zelfstandig mogelijk te managen?

Inleiding
Zelfmanagement is nog geen wijd verbreid concept in de oncologische zorg. Bij de behandeling en begeleiding van chronisch zieken heeft het wel een duidelijke plaats gekregen. Dat blijkt onder andere uit de oprichting van ENOPE (European Network On Patient Empowerment) in 2012 en het verschijnen van de Zorgmodule Zelfmanagement 1.0 (CBO, 2014). Beide richten zich voornamelijk op chronisch zieken.

Het concept zelfmanagement is, behalve op chronisch zieken, ook goed toepasbaar op patiënten met pijn bij kanker. Bovendien valt een deel van de patiënten met pijn bij kanker onder de categorie chronisch zieken. Daarom heeft zelfmanagement een plaats in deze richtlijn gekregen. De definitie van de Zorgmodule Zelfmanagement 1.0 (CBO, 2014), die patiënten met één of meerdere chronische ziekten betreft, luidt: 'Zelfmanagement is het zodanig omgaan met de chronische aandoening (symptomen, behandeling, lichamelijke, psychische en sociale consequenties en bijbehorende aanpassingen in leefstijl) dat de aandoening optimaal wordt ingepast in het leven. Zelfmanagement betekent dat chronisch zieken zelf kunnen kiezen in hoeverre men de regie over het leven in eigen hand wil houden en mede richting wil geven aan hoe beschikbare zorg wordt ingezet, om een optimale kwaliteit van leven te bereiken of te behouden.' Het is dus geen middel om symptomen beter te beheersen en gaat ook niet over aanpassing van het leven aan de ziekte.

In het kader van zelfmanagement worden verschillende termen gebruikt, die elkaar overlappen. Patiënt empowerment betreft het stimuleren van patiënten om een actieve rol op zich te nemen bij de besluitvorming over eigen gezondheid en gezondheidszorg. Shared decision making is gezamenlijke besluitvorming, een manier van werken waarbij arts en patiënt samen tot een beleid komen dat het beste bij de patiënt past. Self-efficacy of zelfeffectiviteit is het vertrouwen van een persoon in de eigen bekwaamheid om met succes een bepaalde taak te volbrengen of een probleem op te lossen.

Patiënten zijn in het algemeen onvoldoende op de hoogte van de oorzaken van en de therapeutische mogelijkheden bij pijn bij kanker. Hierdoor wordt hun behandeling vaak teveel beïnvloed door misvattingen die er ten aanzien van dit onderwerp bestaan. Patiënten zijn voor de behandeling van pijn afhankelijk van verschillende artsen en verpleegkundigen. De frequentie, inhoud en continuïteit van de contacten met die verschillende hulpverleners kunnen sterk verschillen. De inhoud bestaat in het algemeen voornamelijk meer uit adviezen en voorschriften, dan uit informatieoverdracht. Het doel van deze uitgangsvraag is om interventies te benoemen die de patiënt de regie van zijn eigen pijnbehandeling in handen geven en de effectiviteit van deze interventies te beoordelen.

Zoeken en selecteren
Voor de uitgangsvraag, relevante uitkomstmaten en beschrijving van de zoekstrategie zie de moduele Voorlichting en educatie.

Samenvatting literatuur
Voor de beschrijving van de studies, samenvatting van de resultaten en evidencetabellen zie de module Voorlichting en educatie.

Conclusies

Laag GRADE	Het is onduidelijk of het geven van voorlichting over pijn aan patiënten met pijn bij kanker leidt tot een verbetering van het zelfmanagement voor pijn van deze patiënten. *Koller 2013, Kravitz 2010*

Overwegingen
Zelfmanagement is een manier om een compromis te vinden tussen de eisen van de ziekte en de eisen van het leven. Het leven staat centraal, niet de ziekte. De context waarin dat leven zich afspeelt en (de steun van) de naasten van de patiënt spelen een belangrijke rol bij zelfmanagement en eigen regie. De taak van de hulpverlener in het kader van zelfmanagement is om mensen te helpen voor zichzelf te zorgen. Het uitgangspunt daarbij is de patiënt, in samenhang met zijn omgeving, met gebruikmaking van zijn sterke kanten, maar ook met aandacht voor zijn kwetsbaarheden.

Zelfmanagement is altijd maatwerk: persoonsgerichte, geïndividualiseerde zorg. De zorgverlener is behandelaar en coach. De patiënt is, in meerdere of mindere mate, medebehandelaar en regisseur. Bij de gezamenlijke besluitvorming ligt de nadruk op de behoeften en persoonlijkheid van de patiënt. Zelfmanagement dient een integraal onderdeel van de behandeling te zijn. Het doel is het verbeteren van de gezondheid en de kwaliteit van leven, in de veronderstelling dat toename van autonomie ook toename van kwaliteit van leven betekent. Zelfmanagement betekent niet alleen grip krijgen of houden, maar ook kunnen loslaten, accepteren dat sommige dingen niet meer kunnen, daardoor ruimte maken voor wat nog wel kan. Het betekent ook aangepaste doelen stellen en niet gevangen blijven in het treuren om wat verloren is.

Bij patiënten die proactief zijn past een coachende zorgverlener. Bij patiënten met lage gezondheidsvaardigheden, met een afhankelijke persoonlijkheid en bij andere barrières die optimaal zelfmanagement in de weg staan past een meer directieve zorgverlener. Barrières kunnen zijn: cognitieve, fysieke, emotionele, sociale en financiële beperkingen, taalbarrière, laaggeletterdheid, culturele achtergrond en onvoldoende draagkracht van naasten, maar ook het voortschrijden van de ziekte waardoor de zelfredzaamheid afneemt.

Zelfmanagement speelt zich grotendeels in het dagelijks leven af, buiten de bezoeken aan zorgverleners om. Bij een maximale vorm van zelfmanagement is de zorgverlener behandelaar en coach. De patiënt is medebehandelaar en regisseur. Uiteraard moet

helder zijn hoe de verantwoordelijkheden verdeeld zijn. Daarom wordt gebruik gemaakt van een individueel zorgplan. Daarin worden doelen van de behandeling genoteerd, evenals afspraken over verantwoordelijkheden en beleid, wie wanneer aanspreekpunt is bij problemen, zoals een pijncrisis en hoe die hulpverlener bereikbaar is. Zelfmanagement is een proces dat zich ontwikkelt in de loop van de tijd. Het staat onder invloed van veranderende factoren, zoals toe- en afname van de pijn en toe- en afname van de zelfredzaamheid van patiënt en naasten.

Men verwacht dat e-health in de toekomst een belangrijke rol zal gaan spelen bij zelfmanagement.

Bij de invoering van zelfmanagement zouden de zorgkosten kunnen toenemen, omdat er meer ondersteuning aan de patiënt gegeven moet worden. Naar verwachting nemen de kosten na verloop van tijd af, omdat de patiënt zelf bij zijn zelf-behandeling geen kosten genereert. Over het kostenaspect is echter, zeker in het kader van pijn bij kanker, nog niets bekend. De kwaliteit van zorg dient altijd voorrang te hebben boven de kosten. Zelfmanagement past in de huidige tijdsgeest, waarin immers autonomie en individualisme hoog aangeschreven staan. Er bestaat een risico dat zelfmanagement gaat botsen met evidence-based medicine, omdat niet alle patiënten zich naar wetenschappelijk bewijs wensen te voegen.

Zelfmanagement is momenteel in Nederland nog geen vast onderdeel van de behandeling van patiënten met pijn bij kanker. Er is in de literatuur geen bewijs te vinden voor een rechtstreeks positief effect van zelfmanagement op pijn bij kanker. Een groot deel van de hedendaagse patiënten lijkt zich prettig te voelen bij en behoefte te hebben aan het voeren van regie over de behandeling van hun eigen pijn. De werkgroep vindt het dan ook belangrijk zelfmanagement te integreren in de behandeling van patiënten met pijn bij kanker.

Aanbevelingen

Nodig de patiënt uit zelf zoveel mogelijk de regie van de pijnbehandeling op zich te nemen. Doe dat op basis van de wensen en mogelijkheden van de patiënt.	1D

Zorg ervoor dat de patiënt zowel de informatie krijgt als de vaardigheden leert die hij nodig heeft om de regie over zijn pijnbehandeling te kunnen voeren.	1D

Spreek met alle betrokken hulpverleners af wie voor de patiënt het eerste aanspreekpunt is voor de behandeling van pijn en leg dit vast in de diverse afzonderlijke patiëntendossiers (huisarts, ziekenhuis, verpleeghuis, thuiszorg etc.).	1D

Spreek af hoe de taakverdeling en verantwoordelijkheden van de betrokken hulpverleners verdeeld zijn bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.	2D

Zorg ervoor dat de doelen van de behandeling worden genoteerd in een zorgplan, evenals afspraken over verantwoordelijkheden en beleid, wie wanneer aanspreekpunt is bij problemen, zoals een pijncrisis, en hoe die hulpverlener bereikbaar is.	2D

Houd contact met de patiënt, maak controle-afspraken, evalueer en toets het effect van het zelfmanagement op gezette tijden, stel bij gewijzigde omstandigheden de mate van zelfmanagement bij.	1D

Literatuur

CBO, Zorgmodule Zelfmanagement 1.0. 2014

Koller A, Miaskowski C, De GS, et al. Results of a randomized controlled pilot study of a self-management intervention for cancer pain. European Journal of Oncology Nursing 2013;17(3):284-91.

Kravitz RL, Tancredi DJ, Grennan T, et al. Cancer Health Empowerment for Living without Pain (Ca-HELP): effects of a tailored education and coaching intervention on pain and impairment. Pain 2011;152(7):1572-82.

Module: Communicatie met de patiënt
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Inleiding
Het is aannemelijk dat een goede communicatie zal leiden tot betere besluitvorming, meer 'compliance' bij de patiënt en uiteindelijk betere resultaten bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.

Samenvatting literatuur
Wat betreft de communicatie tussen hulpverlener en patiënt maakt het tweede nationale onderzoek naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk (Den Brink-Muinen 2004) in de communicatie tussen (professionele) hulpverlener en patiënt onderscheid tussen affectgerichte en taakgerichte communicatie. Affectgerichte communicatie bestaat uit persoonlijke opmerkingen, bezorgdheid of geruststelling, parafrasen. Dit speelt zich af op gevoelsniveau. Taakgerichte communicatie bestaat uit vragen stellen, informatie geven of inwinnen, advisering over medische, therapeutische en/of psychosociale problemen. Dit speelt zich af op rationeel niveau. De hulpverlener dient zich ervan te vergewissen op welk niveau de communicatie tussen hem en de patiënt wordt gevoerd.

Bij de meerderheid van de patiënten bestaat behoefte aan informatie over ziekte en behandelingsmethoden (zie module over voorlichting). Voor hulpverleners heeft patiëntenvoorlichting echter niet alleen als doel het beantwoorden van vragen en het overdragen van kennis. De hulpverlener geeft ook voorlichting om de patiënt in staat te stellen samen met de hulpverlener keuzen te maken en beslissingen te nemen ('shared decision making'). Dit moet ertoe leiden dat de patiënt zo veel mogelijk zelf de regie blijft voeren. Er is een aantal algemene praktische adviezen waardoor de communicatie tussen hulpverlener en patiënt kan worden geoptimaliseerd (Stam, 2001):

- zoek actief contact met de patiënt, nadat de diagnose is gesteld, maar vooral ook later tijdens de behandeling, ook over niet direct medisch-inhoudelijke zaken;
- zorg voor een goede kennis van de ziekte, de prognose en de behandelmogelijkheden;
- de 'waarheid' voor de patiënt met kanker is niet zwart-wit. Tot op het laatst houden mensen hoop. Sluit daarbij aan als hulpverlener en sluit aan bij het taalgebruik van de patiënt en zijn familie;
- maak uw hulpaanbod concreet: wat kan men van u verwachten, wat zijn de mogelijkheden;
- wissel informatie uit met alle andere hulpverleners en verzorgers.

Het is aannemelijk dat een goede communicatie met inachtneming van de bovengenoemde adviezen zal leiden tot betere besluitvorming, meer 'compliance' bij de patiënt en uiteindelijk betere resultaten bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Dit geldt ook voor de communicatie tussen hulpverleners en de naasten van de patiënt (Keefe, 2003; Miaskowski, 1997; Yates, 2004).

Conclusies

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat een goede communicatie tussen hulpverleners en patiënten met pijn bij kanker en hun naasten bijdraagt aan een betere behandeling van pijn. *D: Werkgroep*

Aanbeveling

Goede communicatie tussen hulpverleners en patiënten met pijn bij kanker en diens naasten is essentieel voor het effect van behandeling op pijnklachten.

Literatuur

American Pain Society Quality of Care Committee. Quality improvement guidelines for the treatment of acute pain and cancer pain. 1995.

Barclay S, Todd C, Grande G, et al. Controlling cancer pain in primary care: the prescribing habits and knowledge base of general practitioners. J Pain Symptom Manage 2002;23:383-92.

Brink-Muinen A den. Oog voor communicatie huisarts-patiënt: communicatie in Nederland. Utrecht: Nivel, 2004.

Chapman E, Hughes D, Landy A, et al. Challenging the representations of cancer pain: experiences of a multidisciplinairy pain management group in a palliative care unit. Palliat Supp Care 2005;3:43-9.

Elzinga WH, Bont M de, Vriezen JA, et al. Landelijke eerstelijns samenwerkingsafspraak palliatieve zorg. Huisarts Wet 2006;49:308-12.

Jack B, Hillier V, Williams A, et al. Hospital based palliative care teams improve the symptoms of cancer patients. Palliat Med 2003;17:498-502.

Joeloemsingh S. Heldere afspraken. Med Contact 2007;62:204-6.

Keefe FJ, Ahles TA, et al. The self-efficacy of family caregivers for helping cancer patients manage pain at end-oflife. Pain 2003;103:157-62.

Miaskowki C, Zimmer EF, Barrett KM, et al. Differences in patient' and family caregivers' perceptions of the pain experience influence patient and caregiver outcomes. Pain 1997;72:217-26.

Peng WL, et al. Multidisciplinairy management of cancer pain: a longitudinal retrospective study on a cohort of end-stage cancer patients. J Pain Symptom Manage 2006;32:444-52.

Schumacher KL, Koresawa S. The usefulness of a daily pain management diary for outpatients with cancer-related pain. Oncol Nurs Forum 2002;29:1304-13.

Stam J,Veld K in 't. Het einde is in zicht. Over begeleiding naar het levenseinde. Cahiers over communicatie en attitude. Utrecht, NHG, 2001.

Teunissen S, Witteveen E. Organisatie van palliatieve zorg. In: Spreeuwenberg C, (red) et al. Handboek palliatieve zorg. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2002.

Yates P, Aranda S, Edwards H, et al. Family caregivers' experiences and involvement with cancer pain management. J Palliat Care 2004;20:287-96.

Hoofdstuk 9 Aanpak en behandelplan

Module: Aanpak en behandelplan
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008. Waar nodig is de tekst aangepast naar aanleiding van relevante wijzigingen van modules in 2015.

Inleiding
In dit hoofdstuk wordt in grote lijnen aangegeven hoe het plan voor de diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker eruit dient te zien. Omdat dit hoofdstuk deels op te vatten is als een samenvatting en integratie van een aantal voorgaande uitgewerkte hoofdstukken en deels een weergave is van de mening van de werkgroep, is voor dit hoofdstuk geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Zoals in de module multidimensionele benadering is aangegeven, wordt in deze richtlijn uitgegaan van een multidimensionaal concept van pijn waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen de pathofysiologische (nociceptieve of neuropatische) dimensie, pijngewaarwording, pijnbeleving en pijngedrag. Dit impliceert dat er een multidimensionale pijnanalyse plaatsvindt, dat er bij het behandelplan aandacht wordt besteed aan alle genoemde dimensies van pijn en dat er meerdere disciplines betrokken (kunnen) zijn bij diagnostiek en behandeling.

De werkgroep acht een systematische benadering bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met pijn bij kanker van groot belang. De werkgroep is hierbij uitgegaan van de systematiek zoals die is beschreven in de introductie van het richtlijnenboek van de Vereniging van Integrale Kankercentra (Zylicz 2006). Het is beschreven voor symptomen in het algemeen (en niet specifiek voor pijn) en alleen voor de palliatieve fase van ziekte (en niet specifiek voor kanker). De werkgroep is echter van mening dat een enigszins aangepaste versie van deze benadering ook goed bruikbaar is voor patiënten met kanker en pijn, zowel in de curatieve als in de palliatieve fase.

<u>Fasen in analyse en behandeling van pijn</u>
De volgende fasen in de analyse en behandeling van pijn worden onderscheiden.

Fase 1: het in kaart brengen van de actuele problematiek
Hierbij komen de volgende zaken aan bod:
- medische gegevens:
  - soort kanker;
  - aan- of afwezigheid van metastasen;
  - vroegere en/of huidige behandeling;
  - comorbiditeit;
  - doelstelling van het medisch beleid (curatief of palliatief; indien palliatief: ziektegerichte palliatie en/of symptoomgerichte palliatie);
  - oorzaak van de pijn.
- indien palliatief beleid: levensverwachting.
- functionele capaciteit (performance status).
- mentale status (aanwezigheid van angst en/of depressie; begrip en kennis van de situatie; geheugen en bewustzijn).

- inventarisatie van:
  - pijn en eventuele andere symptomen;
  - pijnbeleving en lijden als gevolg van de pijn;
  - gebruikte medicatie en eventueel bijwerkingen;
  - hulpvraag en wensen van patiënt en naasten;
  - verwerkingsstrategieën;
  - sociale steun;
  - multidisciplinaire communicatie en coördinatie.

Bij het in kaart brengen van de actuele problematiek kan, afhankelijk van de aard van de symptomen, de werkplek en de ervaring van de betrokken hulpverleners, gebruik worden gemaakt van (gestandaardiseerde) meetinstrumenten van pijn (zie module meetinstrumenten) en eventueel aanwezige andere symptomen.

Fase 2: het formuleren van uitgangspunten en uitvoering van het beleid
- opstellen van een werkhypothese, waarin een korte analyse van de pijn wordt aangegeven inclusief oorzakelijke en beïnvloedende factoren;
- het formuleren van het beleid met aandacht voor wenselijkheid, haalbaarheid en toetsbaarheid;
- informatie en rapportage over het voorgestelde beleid voor de patiënt, de naasten en alle betrokken hulpverleners.

Fase 3: afspraken met betrekking tot evaluatie van het beleid
- termijn;
- door wie (benoemen: meestal arts of verpleegkundige);
- wijze.

Consequenties voor aanpassing van het beleid.

Aan de hand van de evaluatie van het beleid vindt een voortdurende aanpassing plaats, waarbij de bovengenoemde stappen steeds opnieuw worden doorlopen.

<u>Interventies</u>
Bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker spelen naast begeleiding en psycho-educatie (in alle situaties en voor alle patiënten) in wisselende mate causale (ziektegerichte) behandelingen en symptomatische (medicamenteuze, niet-medicamenteuze en invasieve) behandelingen een rol, al dan niet in combinatie met elkaar.

Ziektegerichte en symptomatische behandelingen richten zich met name op de pathofysiologische dimensie van pijn en op de pijngewaarwording. Begeleiding, psycho-educatie en adjuvante medicamenteuze behandeling richten zich vooral op de pijnbeleving en het pijngedrag.

Met betrekking tot de behandeling van pijn moet in het behandelplan specifiek aandacht worden besteed aan begeleiding en psycho-educatie, causale behandeling en symptomatische behandeling. Er is hierbij geen hiërarchie aan te geven. De keuze uit de volgende interventies en de mogelijke combinatie en volgorde ervan afhankelijk is van de

aard van de pijn, de voorkeur van de patiënt en de haalbaarheid en wenselijkheid van de desbetreffende interventie.

Voorlichting en educatie
Zie module voorlichting en educatie.

Causale behandeling
Causale behandeling kan bestaan uit:
- chemotherapie of antihormonale therapie bij daarvoor potentieel gevoelige tumoren;
- radiotherapie bij gelokaliseerde pijnklachten ten gevolge van de primaire tumor (of een recidief daarvan) of metastasen;
- behandeling met radionucliden bij multifocale pijnklachten door osteoblastische botmetastasen ten gevolge van diverse primaire tumoren;
- operatieve ingrepen bij pijn ten gevolge van de primaire tumor (of een recidief daarvan) of pijnlijke metastasen in wervels (bij inzakking en/of neurologische uitval), lange pijpbeenderen (bij pathologische fractuur of 'impending lesion') of huid of subcutis;
- bisfosfonaten bij patiënten met de ziekte van Kahler, bij osteolytische botmetastasen van een mammacarcinoom en eventueel bij botmetastasen van een prostaatcarcinoom. Behandeling met bisfosfonaten is met name op te vatten als preventieve therapie met als doel skeletgerelateerde morbiditeit (waaronder pijn) bij deze patiënten zo veel mogelijk te voorkomen.

Symptomatische behandeling
Symptomatische behandeling wordt toegepast in afwachting van het effect van causale behandeling of wanneer causale behandeling niet mogelijk of niet effectief is. Er is hierbij geen hiërarchie aan te geven. De keuze uit de volgende interventies en de mogelijke combinatie en volgorde ervan is afhankelijk van de aard van de pijn, de voorkeur van de patiënt en de haalbaarheid en wenselijkheid van de desbetreffende interventie.
- niet-medicamenteuze behandeling (zie module niet-medicamenteuze behandeling; als enige behandeling of in combinatie met medicamenteuze behandeling):
  - multimodulair/multidisciplinair revalidatieprogramma, met name wanneer er tevens andere kankergerelateerde problematiek op fysiek/mentaal gebied aanwezig is;
  - fysiotherapeutische behandeling (klassieke massage, lymfedrainage, oefentherapie of acupunctuur);
  - psychologische behandeling (gespecialiseerde psychosociale ondersteuning door maatschappelijk werkende, psycholoog of geestelijk verzorger; ontspanningsoefeningen, geleide verbeelding).
- medicamenteuze behandeling van nociceptieve pijn:
  1. Niet-opioïden *(*module niet-opioïden*):*
     a. paracetamol (als eerste stap bij de behandeling van matig ernstige pijn of in combinatie met sterk werkende opioïden);
     b. NSAIDs in combinatie met paracetamol en/of sterk werkende opioïden (na afweging van risico's (met name maagschade) tegen de mogelijke baten).
  2. Zwak werkende opioïden (zie module zwak werkende opioiden). Het toepassen van zwak werkende opioïden voor de behandeling van pijn bij patiënten met

kanker wordt in principe niet aanbevolen. Eventueel zijn deze geïndiceerd bij bijzondere patiëntengroepen (zie modules over speciale patiëntengroepen).

3. Sterk werkende opioïden (zie module sterk werkende opioiden) bij matige tot ernstige pijn en onvoldoende reactie op paracetamol en/of een NSAID:
   a. orale toediening van morfine, oxycodon of hydromorfon (preparaten met vertraagde afgifte), tapentadol of transdermale toediening van fentanyl. Het effect hiervan kan na 24 uur (morfine, oxycodon, hydromorfon, tapentadol) of na 48 uur (fentanyl) worden beoordeeld. Bij onvoldoende effect wordt de dosis met 25-50% (matig ernstige pijn) of met 50 tot 100% (ernstige pijn) opgehoogd;
   b. alle bovengenoemde middelen worden in combinatie gegeven met een kortwerkend middel voor doorbraakpijn; bij onvoorspelbare doorbraakpijn wordt gestart met een snelwerkend fentanylpreparaat; bij voorspelbare doorbraakpijn wordt gestart met een snelwerkend fentanylpreparaat of met immediate release morfine, oxycodon of hydromorfon, waarbij bij het tijdstip van toediening rekening gehouden wordt de tijd die nodig is voor het optreden van het pijnstillend effect.
   c. indien een zeer snel effect wordt gewenst: subcutane of intraveneuze toediening van morfine of oxycodon;
   d. bij onvoldoende effect en/of bijwerkingen: opioïdrotatie. Indien opioïdrotatie wordt toegepast vanwege bijwerkingen, wordt geadviseerd 75% van de equianalgetische dosering van het nieuw te gebruiken opioïd te geven; indien wordt geroteerd vanwege onvoldoende effect, kan de equi-analgetische dosis worden gegeven.

- medicamenteuze behandeling van neuropatische pijn (zie module adjuvante analgetica):
  1. gabapentine, pregabaline of tricyclische antidepressiva, eventueel in combinatie met opioïden (bij gemengd nociceptieve/neuropatische pijn of bij onvoldoende reactie op gabapentine c.q. pregabaline of tricyclische antidepressiva);
  2. bij onvoldoende reactie op bovengenoemde middelen: overleg met artsen die ervaring hebben met de behandeling van neuropatische pijn.
- andere medicamenteuze behandeling (zowel bij nociceptieve als neuropatische pijn) (zie module adjuvante analgetica):
  - antidepressiva bij depressie;
  - anxiolytica en antipsychotica bij angst en spanning;
  - slaapmiddelen bij slaapstoornissen;
  - corticosteroïden bij pijn na radiotherapie i.v.m. botmetastasen.
- Invasieve pijnbehandeling (uit te voeren door anesthesioloog/pijnbestrijder): -- intrathecale en epidurale toediening van opioïden, zo nodig in combinatie met een lokaal anestheticum en/of clonidine, bij patiënten die bij optimaal gebruik van orale en transdermale opioïden een onvoldoende pijnstillend effect of te veel bijwerkingen hebben:
  - neuroablatieve en neurodestructieve behandeling:
    - plexus-coelicacusblokkade (of eventueel n. splanchnicusblokkade) bij bovenbuikspijn;
    - plexus-hypogastricusblokkade bij viscerale pijn;
    - unilaterale chordotomie bij unilateraal gelokaliseerde pijn;
    - ‘lower end block’ bij perineale pijn, indien andere behandelingen falen.

De werkgroep acht het essentieel dat er zorg wordt gedragen voor een goede documentatie en rapportage van de analyse en het behandelplan. Voorts moet er worden gezorgd voor een goede overdracht en onderlinge afstemming en coördinatie van het beleid.

Aanbeveling

Bij de analyse en behandeling van pijn bij patiënten met kanker is een multidimensionale benadering essentieel.

Bij de analyse en behandeling van pijn bij patiënten met kanker moet systematisch aandacht worden besteed aan achtereenvolgens:

1. het in kaart brengen van de actuele problematiek (medische gegevens, levensverwachting, inventarisatie van pijn en andere symptomen, functionele capaciteit, mentale status, verwerkingsstrategieën, sociale steun);
2. het formuleren van uitgangspunten en uitvoering van het beleid;
3. evaluatie van het beleid.

In het behandelplan moet aandacht worden besteed aan begeleiding en psycho-educatie, behandeling van de oorzaak van de pijn en symptomatische medicamenteuze, niet-medicamenteuze en/of invasieve behandeling.

Er moet zorg worden gedragen voor goede documentatie, rapportage, overdracht en coördinatie van het beleid.

Hoofdstuk 10 Organisatie van zorg

Module: Dossiervoering
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2008.

Inleiding
In elke fase van de behandeling en eigenlijk op elk moment moet voor de actuele hulpverlener duidelijk zijn welke behandeling(en) de patiënt met kanker ondergaat, wie bij welke behandeling betrokken is en wie de hoofdbehandelaar is. Hiervoor kan gebruik worden gemaakt van een zorgdossier.

Een al bestaand dossier dat ook voor de behandeling van patiënten met pijn en kanker kan worden gebruikt, is het Zorgdossier Intensieve Thuiszorg van het NHG. Dit (schriftelijke) dossier wordt momenteel uitsluitend in de eerste lijn gebruikt en bevindt zich bij de patiënt (Teunissen, 2002).

Dit dossier heeft acht hoofdstukken:
1. personalia van de patiënt, bereikbaarheid van betrokken hulpverleners;
2. medische aspecten, zoals diagnose, voorgeschiedenis en behandelplan;
3. medicatie, allergieën en dieet;
4. communicatie tussen verschillende disciplines;
5. rapportage van de huisarts;
6. rapportage van de thuiszorg;
7. rapportage van de overige betrokkenen;
8. opbergmap voor brieven en dergelijke.

Zoeken en selecteren
Er is geen systematisch onderzoek gedaan naar het effect van het gebruik van dit dossier op de kwaliteit van de zorg.

Conclusies

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat het gebruik van een bij de patiënt aanwezig schriftelijk zorgdossier, dat door de hulpverleners adequaat wordt bijgehouden, de coördinatie en daardoor de kwaliteit van de zorg voor de patiënt met pijn bij kanker verbetert. *D: Werkgroep*

Overwegingen

De werkgroep acht het waarschijnlijk dat de coördinatie en daarmee de kwaliteit van de zorg voor de patiënt met kanker hierdoor worden verbeterd. Het is aannemelijk dat dit ook geldt voor de behandeling van pijn bij patiënten met kanker, zowel in de eerste als in de tweede lijn. In dat geval zouden de volgende veranderingen in het zorgdossier moeten worden aangebracht:

- aanpassing voor gebruik in eerste én tweede lijn;
- specifieke aandacht voor de huidige en eerdere pijnbehandelingen (waarbij zowel het effect als de bijwerkingen daarvan worden beschreven);
- toevoeging van een pijnscorelijst en een pijnanamnese (Schumacher, 2002);
- In de toekomst kan en moet het schriftelijk zorgdossier wordt vervangen door een elektronische variant, waardoor een betere communicatie wordt bereikt.

Aanbeveling

De bij de patiënt betrokken hulpverleners dienen het zorgdossier zorgvuldig bij te houden.

Literatuur

Schumacher KL, Koresawa S. The usefulness of a daily pain management diary for outpatients with cancer-related pain. Oncol Nurs Forum 2002;29:1304-13.

Teunissen S, Witteveen E. Organisatie van palliatieve zorg. In: Spreeuwenberg C, (red) et al. Handboek palliatieve zorg. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2002.

Module: Taakverdeling en verantwoordelijkheden
Deze richtlijnmodule is ontwikkeld en geautoriseerd in 2015.

Uitgangsvraag
Welke zorgverleners zijn betrokken bij de diagnostiek en behandeling van pijn?

Inleiding
Bij het begeleiden en behandelen van patiënten met kanker en pijn zijn veelal verschillende hulpverleners betrokken die of tegelijktijdig of opeenvolgend de patiënt van adviezen voorzien. Hierdoor kan er langs elkaar heen gewerkt worden wat kan leiden tot ongewenste situaties en inefficiënte hulpverlening. Het doel van deze uitgangsvraag is te formuleren hoe de verantwoordelijkheden rondom de gezamenlijke behandeling van pijn te organiseren.

Zoeken en selecteren
Voor deze vraag is niet systematisch gezocht naar wetenschappelijke literatuur. De aanbevelingen voor deze module zijn gebaseerd op de overwegingen van de werkgroep.

Samenvatting literatuur
Niet van toepassing.

Overwegingen
Verantwoordelijkheid
Het meten en het behandelen van pijn is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van zowel hulpverlener als van de patiënt en naaste zelf. De patiënt en naaste zorgen voor een up-to-date medicatieoverzicht van de apotheek en nemen deze mee naar de contactmomenten met de diverse hulpverleners. De hulpverleners adviseren patiënt en naaste om de medicatielijst bij veranderingen aan te laten passen.

Eerste aanspreekpunt en dossiervoering
In de diverse afzonderlijke patiëntendossiers (huisarts, ziekenhuis, verpleeghuis, thuiszorg etc.) dient expliciet vermeld te worden wie het eerste aanspreekpunt voor de behandeling van pijn is. Bij voorkeur is dit één persoon, namelijk de meest capabele hulpverlener voor deze specifieke klacht op dit moment tijdens het ziektebeloop. Dit kan dan ook een ander persoon zijn dan de hoofdbehandelaar/regievoerder. Het is behulpzaam hierbij te denken in de stadia van ziekte volgens Lynn Adamson waarbij in beloop van de ziekte achtereenvolgens de ziektegerichte, de symptoomgerichte en de stervensfase worden onderscheiden (Lynn, 2003).

De taakverdeling wordt dan als volgt:

- indien de patiënt nog ziektegerichte behandelingen krijgt, bepalen de huisarts en de behandelend specialist(-en) in het ziekenhuis in samenspraak wie voor de behandeling van pijn het eerste aanspreekpunt is;
- indien de patiënt in de symptoomgerichte fase is, is de huisarts –bij voorkeur– het eerste aanspreekpunt voor pijn. Indien de patiënt voor bijvoorbeeld palliatieve radiotherapie verwezen wordt, overlegt de radiotherapeut-oncoloog bij gewenste aanpassing van medicatie met de huisarts om continuïteit te waarborgen. Andersom is dit ook wenselijk;
- in de stervensfase is in de thuissituatie de huisarts, in het verpleeghuis de specialist ouderengeneeskunde, en in het ziekenhuis de zaalarts, het eerste aanspreekpunt voor de behandeling van pijn. De betrokken verpleegkundigen spelen hierbij een zeer belangrijke signalerende rol;
- indien in één van bovenstaande fases het gespecialiseerd pijnteam of palliatief advies team betrokken is, wordt expliciet afgesproken of zij de rol als eerste aanspreekpunt overnemen of alleen een adviserende rol hebben voor de andere betrokken hulpverleners.

Aanpassing van pijnmedicatie

Te allen tijde moet worden voorkomen dat elke afzonderlijke hulpverlener bij contactmomenten aanpassingen doet aan pijnmedicatie zonder dit te overleggen met het eerste aanspreekpunt. Bij het starten van pijnmedicatie of een pijnbehandeling dient het voor iedere betrokken hulpverlener duidelijk te zijn wat zijn of haar rol is in de continue keten van zorg. Iedere betrokken hulpverlener dient zich te verdiepen in de eerder ingezette interventies en in de effectiviteit hiervan. Iedere betrokken hulpverlener is verantwoordelijk voor adequate rapportage. Het eerste aanspreekpunt zorgt er vervolgens voor dat er een overzicht is van alle gedane interventies (medicamenteus en niet-medicamenteus). De hulpverlener die pijnmedicatie voorschrijft dient zich ervan te vergewissen dat de patiënt de instructies begrijpt en dat de pijnmedicatie ook daadwerkelijk op de juiste manier wordt ingenomen dan wel toegediend. Indien er vermoedens zijn van ‘shoppen’ door de patiënt overlegt de hulpverlener altijd met het eerste aanspreekpunt over veranderingen in pijnbeleid.

Continuïteit van zorg

Nieuw betrokken hulpverleners hebben de plicht zich te informeren van eerder gedane interventies en de effectiviteit hiervan, bij voorkeur door middel van een door de eerdere hulpverleners opgestelde overdracht waarin de reeds genomen stappen staan omschreven. Indien het eerste aanspreekpunt niet bereikbaar is, zorgt de betrokken hulpverlener voor een directe schriftelijke overdracht over de aanpassingen die gedaan zijn of voorgesteld worden. Voor de patiënt moet het te allen tijde duidelijk tot welke hulpverlener(s) hij zich kan richten met vragen over pijn. De betrokken hulpverleners voelen zich hier verantwoordelijk voor en zorgen er actief voor dat dit voor de patiënt en naaste duidelijk is.

De hulpverlener is zich bewust van de eigen bereikbaarheid overdag, ’s avonds en ’s nachts. Mocht de hulpverlener onbereikbaar zijn dan dient deze te zorgen voor een ander aanspreekpunt (bijvoorbeeld de huisartsenpost in het weekend, of een collega medisch specialist in het ziekenhuis) inclusief een goede overdracht.

Indien de pijn binnen redelijke termijn (<2 weken) met inzet van adequate interventies niet of onvoldoende onder controle komt, dient de betrokken hulpverlener, in overleg met het eerste aanspreekpunt, specifieke expertise in te roepen, bijvoorbeeld van een gespecialiseerd pijnteam of palliatief advies team dat aandacht heeft voor de multidimensionele diagnose en behandeling van pijn (bij kanker).

Aanbevelingen

Spreek de taakverdeling en verantwoordelijkheden af van de betrokken hulpverleners bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.	1D
Zorg voor een directe digitale of schriftelijke overdracht van de aanpassingen aan de pijnbehandeling.	1D
Bespreek met de patiënt dat de pijnmeting en de behandeling van pijn een gezamenlijke verantwoordelijkheid is van de patiënt en alle betrokken hulpverleners, inclusief de afspraken over de continuïteit van de zorg omtrent pijn.	1D
Voor de medisch specialist: zorg dat de huisarts zo spoedig mogelijk wordt geïnformeerd en betrokken is bij het verloop van de behandeling van pijn bij kanker.	1D
Spreek met alle betrokken hulpverleners af wie voor de patiënt het eerste aanspreekpunt is voor de behandeling van pijn en leg dit vast in de diverse afzonderlijke patiëntendossiers (huisarts, ziekenhuis, verpleeghuis, thuiszorg etc.).	1D
Bespreek bij ieder contactmoment met de patiënt zijn/haar actueel medicatieoverzicht.	1D
De patiënt dient bij elk contact met een hulpverlener een actueel medicatieoverzicht bij zich te hebben.	1D
Informeer bij aanpassingen van de pijnbehandeling (inclusief medicatievoorschrift) altijd het eerste aanspreekpunt.	1D
Overleg met een pijnstpecialist of consulent palliatieve zorg als u weinig ervaring heeft het desbetreffende middel c.q. de desbetreffende behandeling.	1D

Literatuur

Lynn J, Adamson DM. Living Well at the End of Life. Adapting health care to serious chronic illness in old age. RAND Health, Santa Monica: 2003.

Bijlage 1 Kennislacunes

Inleiding
Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn 'Pijn bij Kanker' is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een deel (of een onderdeel) van de uitgangsvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden, een groot deel echter niet. Door gebruik te maken van de evidence-based methodiek (EBRO) is duidelijk geworden dat op het terrein van pijn bij kanker nog lacunes in de beschikbare kennis bestaan. De werkgroep is van mening dat (vervolg)onderzoek wenselijk is, om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk. Om deze reden heeft de werkgroep de belangrijkste lacunes in kennis geprioriteerd en vervolgens per hoofdstuk aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is.

Chronische pijn en opioïdgebruik
Kennislacune:
- het is onvoldoende onderzocht wat de rol van sterk werkende opioïden is bij neuropatische pijn bij kanker;
- het is onvoldoende onderzocht of methadon meerwaarde heeft boven andere opioïden bij patiënten met pijn bij kanker.

Onderzoeksvraag:
- zijn sterk werkende opioïden effectief bij het behandelen van neuropatische pijn bij kanker;
- is methadon effectiever dan andere sterk werkend opioïden bij het behandelen van neuropatische pijn bij kanker?

Adjuvante analgetica:
Kennislacunes:
- het is onvoldoende onderzocht of het gebruik van antidepressiva en/of anti-epileptica (als middelen bij neuropatische pijn) bij botmetastasen tot minder pijn leidt;
- het is onvoldoende onderzocht of het gebruik van NMDA-receptor-antagonisten bij geselecteerde groepen van patiënten met pijn bij kanker tot minder pijn leidt;
- het is onvoldoende onderzocht of het gebruik van lokaal anesthetica (intraveneus dan wel topicaal) bij pijn bij patiënten met kanker tot minder pijn leidt;
- het is onvoldoende onderzocht of het gebruik van bisfosfonaten of denosumab bij botmetastasen op zichzelf tot minder pijn leidt (en niet als gevolg van minder SRE's).

Onderzoeksvraag:
- leidt het toevoegen van antidepressiva en/of anti-epileptica bij botmetastasen tot minder pijn?
- leidt het gebruik van NMDA-receptor-antagonisten bij geselecteerde groepen van patiënten met pijn bij kanker tot minder pijn?

- leidt het gebruik van lokaal anesthetica (intraveneus dan wel topicaal) bij pijn bij patiënten met kanker tot minder pijn?
- leidt het gebruik van bisfosfonaten of denosumab bij botmetastasen op zichzelf tot minder pijn?

Meetinstrumenten en pijnschalen

Kennislacunes:

- het is onvoldoende onderzocht welke pijnschalen voor de verschillende typen pijn het meest geschikt is;
- het is onvoldoende onderzocht met welke frequentie pijn dient te worden gemeten en wanneer een verdiepende pijnanamnese afgenomen dient te worden.

Onderzoeksvraag:

- hoe vaak is het zinnig pijn te meten?
- wanneer dient er een verdiepende pijnanamnese afgenomen te worden?
- welke vragenlijst is het meest zinnig bij diverse typen van pijn?
- wat is de beste uitkomstmaat in de praktijk om de pijn te evalueren?

Taakverdeling en verantwoordelijkheden

Kennislacunes

- het is onvoldoende onderzocht welke interventies het meest effectief zijn om de patiënt in staat te stellen eigen verantwoordelijkheid te nemen, te behouden en hoe patiënten het meest optimaal 'empowered' kunnen worden.

Onderzoeksvragen

- hoe is de patiënt in staat eigen verantwoordelijkheid te nemen, te behouden, hoe kunnen patiënten het meest optimaal 'empowered' worden?
- wat is praktisch het best haalbaar in de communicatie over pijnmedicatie/behandeling tussen de diverse hulpverleners en patiënt/naaste?

Voorlichting en educatie

Kennislacunes

- het is onvoldoende onderzocht of en welke vormen van pijneducatie effectief zijn.

Onderzoeksvragen

- welke vorm van pijneducatie is meest zinvol? Bijvoorbeeld eenvoudig of uitgebreid?
- welke componenten in de pijneducatie zorgt voor het effect? (voorlichting, enkelvoudig of herhaling, aanvullende schriftelijke informatie, multimedia, monitoring etc.)
- hoe aan te sluiten bij noden individuele patiënt?
- welke patiënten dienen de pijneducatie te krijgen of in welke situatie?
- wat is de beste uitkomstmaat om pijneducatie het beste te evalueren?
- door wie dient de pijneducatie gegeven te worden?
- wat is de meerwaarde van de aanwezigheid van een naaste van een patiënt bij pijneducatie?

Doorbraakpijn

Kennislacunes

- ontbreken van goede vergelijkende studies tussen de verschillende ROO's;
- ontbreken van goede vergelijkende studies tussen ROO's enerzijds en immediate release opioiden (morfine, oxycodon, hydromorfon) anderzijds.

Onderzoeksvragen

- wat zijn de verschillen in effectiviteit, gebruiksgemak en patiëntenvoorkeur tussen ROO's onderling?
- wat zijn de verschillen in effectiviteit, gebruiksgemak en patiëntenvoorkeur tussen ROO's enerzijds en IR opioiden anderzijds?

Geneesmiddeleninteracties

Kennislacunes

- het is onvoldoende onderzocht of bepaalde preventieve interventies de incidentie van geneesmiddeleninteracties met opioïden kunnen verminderen;
- het is onvoldoende onderzocht of bepaalde interventies de ernst van het effect van geneesmiddeleninteracties met opioïden kunnen verminderen.

Onderzoeksvragen

- welke interventies in vergelijking met placebo leiden tot een vermindering van de incidentie van geneesmiddeleninteracties met opioïden ?
- welke interventies in vergelijking met placebo leiden tot een vermindering van de ernst van het effect van geneesmiddeleninteracties met opioïden ?

Therapietrouw

Kennislacunes

- het is onvoldoende onderzocht hoe therapie-ontrouw kan worden opgespoord bij patiënten met pijn bij kanker;
- het is onvoldoende onderzocht hoe therapie-ontrouw kan worden voorkomen dan wel verbeterd bij patiënten met pijn bij kanker.

Onderzoeksvragen

- hoe kan therapie-ontrouw worden opgespoord bij patiënten met pijn bij kanker?
- hoe kan therapie-ontrouw worden voorkomen dan wel verbeterd bij patiënten met pijn bij kanker?

Zelfmanagement

Kennislacunes

- het is onvoldoende onderzocht hoe zelfmanagement kan worden ondersteund bij patiënten met pijn bij kanker, danwel of dergelijke ondersteuning effectief is.

Onderzoeksvragen

- hoe kan zelfmanagement worden ondersteund bij patiënten met pijn bij kanker, danwel is dergelijke ondersteuning effectief?

Multidimensionele benadering

Kennislacunes

- het is onvoldoende onderzocht of multidimensionele benadering van de behandeling van pijn bij kanker effectief is voor het verminderen van pijn en verbeteren van kwaliteit van leven.

Onderzoeksvragen

- is multidimensionele benadering van de behandeling van pijn bij kanker effectief voor het verminderen van pijn en verbeteren van kwaliteit van leven?

Bijlage 2 Implementatieoverzicht

Welke (meet)instrumenten zijn het meest geschikt bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met pijn bij kanker?

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie[1]	Te ondernemen acties voor implementatie[2]	Verantwoordelijken voor acties[3]	Overige opmerkingen
Gebruik bij voorkeur de Numerical Rating Scale en als tweede keus de Visual Analogue Scale of Verbal Rating Scale voor het meten van pijn bij patiënten met kanker.	< 1 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD Geen EPD	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Onderneem actie, volgens de beschreven interventies in deze richtlijn, indien de pijnintensiteitsscore ≥4 is (op een 11-punts schaal) en de patiënt hiermee instemt.	< 1 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Meet de pijn regelmatig bij patiënten met kanker. Het aantal keer is afhankelijk van de plaats waar de patiënt verblijft: a. ziekenhuis: Bij opgenomen patiënten dient de pijn twee- tot driemaal daags gemeten te worden. Bij elke poliklinisch bezoek dient de pijn gemeten te worden; b. verpleeghuis/ hospice: Bij patiënten met pijn en/ of	< 1 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	

pijnmedicatie dient de pijn minimaal eenmaal per dag gemeten te worden. Bij patiënten zonder pijn dient de pijn minimaal eenmaal per week gemeten te worden; c. thuis: patiënten stimuleren dagelijks een pijndagboek bij te houden. Leg alle pijnscores vast in het (elektronisch) patiëntendossier.							
Streef bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker naar een klinisch relevante pijnafname van minimaal twee punten of 30% en bij voorkeur naar een pijnintensiteitsscore van <4 (op 11-punts pijnschaal). Informeer altijd bij de patiënt of de aangegeven pijnintensiteit voor hem acceptabel is.	Common practice						
Gebruik gedragsobservatie schalen bij patiënten met cognitieve beperkingen die hun pijn niet aan kunnen geven met een NRS, VAS of VRS.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Gebruik de DN4 of de PainDetect om te screenen of een patiënt mogelijk neuropatische pijn heeft.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij	

						behandeling van pijn bij kanker	
Naast pijn is ook de invloed van pijn op het dagelijks functioneren van belang. Om dit uit te vragen, kunnen de Brief Pain Inventory of de McGill Pain Questionnaire gebruikt worden.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Neem naast het gebruik van meetinstrumenten een multidimensionele pijnanamnese af en verricht lichamelijk onderzoek om een totaalbeeld te krijgen van de pijn van de patiënt.	< 1 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Aanvullende diagnostiek naar oorzaken van pijn kan worden verricht indien dit noodzakelijk is voor een betere analyse en indien er consequenties voor behandeling of bejegening zijn. Haalbaarheid en wenselijkheid zijn hierbij van belang.	< 1 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	

[1] Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land m.b.t. de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

[2] Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

[3] Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Welke zorgverleners zijn betrokken bij de diagnostiek en behandeling van pijn?

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie[1]	Te ondernemen acties voor implementatie[2]	Verantwoordelijken voor acties[3]	Overige opmerkingen
Pijnmeting en de behandeling van de pijn is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van de patiënt en alle betrokken hulpverleners.	Common practice	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD -> overdracht electronisch	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Spreek met alle betrokken hulpverleners af wie voor de patiënt het eerste aanspreekpunt is voor de behandeling van pijn en leg dit vast in de diverse afzonderlijke patiëntendossiers (huisarts, ziekenhuis, verpleeghuis, thuiszorg etc.).	< 1 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD -> overdracht electronisch	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Spreek de taakverdeling en verantwoordelijkheden af van de betrokken hulpverleners bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.	< 1 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD -> overdracht electronisch	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Bespreek bij ieder contactmoment met de patiënt zijn/haar actueel medicatieoverzicht.	< 1 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD -> overdracht electronisch	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij	

						behandeling van pijn bij kanker	
De patiënt dient bij elk contact met een hulpverlener een actueel medicatieoverzicht bij zich te hebben.	< 1 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD -> overdracht electronisch	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Informeer bij aanpassingen aan de pijnbehandeling altijd het eerste aanspreekpunt.	Common practice	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Zorg voor een directe, digitale of schriftelijke, overdracht over de aanpassingen aan de pijnbehandeling.	Common practice	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Consulteer een gespecialiseerd pijnteam of palliatief advies team, indien de pijn binnen redelijke termijn (twee weken) met inzet van adequate interventies niet of onvoldoende onder controle komt.	< 1 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	

[1] Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land m.b.t. de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

[2] Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

[3] Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Op welke wijze dient doorbraakpijn bij patiënten met kanker met opioïden te worden behandeld?

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie[1]	Te ondernemen acties voor implementatie[2]	Verantwoordelijken voor acties[3]	Overige opmerkingen
Zorg voor goede controle van de achtergrondpijn. Pas in principe de dosering van de onderhoudsmedicatie aan als er meer dan 4x per 24 uur doorbraakmedicatie voor onvoorspelbare doorbraakpijn noodzakelijk is.	1-3 jaar	Afname (door betere controle van pijn minder bezoek aan polikliniek en SEH)					
Behandel (indien mogelijk) de oorzaak van de doorbraakpijn.	1-3 jaar	Afname	Aandacht voor pijn Bekendheid van huidige richtlijn	Gebrek aan focus op pijn Gebrek aan kennis	Scholing		
Vermijd of behandel (indien mogelijk) uitlokkende factoren van de doorbraakpijn.	1-3 jaar	Afname	Aandacht voor pijn Bekendheid van huidige richtlijn	Gebrek aan focus op pijn Gebrek aan kennis	Scholing		
Combineer de medicamenteuze behandeling van doorbraakpijn met niet-medicamenteuze behandeling en/of (indien mogelijk en zinvol) invasieve technieken.	1-3 jaar	Afname	Aandacht voor pijn Bekendheid van huidige richtlijn	Gebrek aan focus op pijn Gebrek aan kennis	Scholing		
Start bij onvoorspelbare doorbraakpijn met een snelwerkend fentanylpreparaat (Rapid Onset Opioid, ROO). Schrijf een immediate release (IR) opioïd voor als het effect van het snelwerkend fentanylpreparaat onvoldoende lang aanhoudt.	1-3 jaar	Enerzijds toename door hogere kosten van ROO's, anderzijds afname door betere controle van de pijn, waardoor minder bezoek aan polikliniek en SEH	Aandacht voor pijn Bekendheid van huidige richtlijn	Gebrek aan focus op pijn Gebrek aan kennis	Scholing		

		Netto mogelijk afname					
Kies bij voorspelbare doorbraakpijn voor een IR opioïd of een snelwerkend fentanylpreparaat; houd bij het tijdstip van toediening rekening met de tijd die nodig is voor het optreden van het pijnstillende effect.	1-3 jaar	Idem als boven	Aandacht voor pijn Bekendheid van huidige richtlijn	Gebrek aan focus op pijn Gebrek aan kennis	Scholing		
Laat u bij de keuze van het soort snelwerkende fentanylpreparaat of van het soort IR opioïd primair leiden door de voorkeur, mogelijkheden en beperkingen van de patiënt; weeg zo nodig de kosten mee bij de keuze.	1-3 jaar	Geen	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing		
Start bij een snelwerkend fentanylpreparaat met de laagste dosering (met uitzondering van het sublinguale tablet van 67 microgram) en titreer de dosis aan de hand van het effect op de doorbraakpijn.	1-3 jaar	Geen	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing		
Geef bij een IR opioïd 1/6e van de (equivalente) dagdosering van het opioïd.	1-3 jaar	Geen	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing		

[1] Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land m.b.t. de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

[2] Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

[3] Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Op welke wijze dient chronische pijn bij patiënten met kanker met opioïden te worden behandeld?

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie[1]	Te ondernemen acties voor implementatie[2]	Verantwoordelijken voor acties[3]	Overige opmerkingen
Op basis van effectiviteit en bijwerkingen (anders dan obstipatie) kan geen keuze voor een specifiek sterk werkend opioïd (morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, methadon of tapentadol) worden gemaakt. Maak een keuze mede op basis van eigen ervaring en/of een eventuele voorkeur van de patiënt voor een specifiek middel of een specifieke toedieningsvorm.	1-3 jaar	Geen	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing		
Kies voor transdermale toediening van fentanyl, indien de kans op obstipatie groot is.	1-3 jaar	Geen	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing		
Kies voor transdermale toediening van fentanyl indien orale toediening niet mogelijk of gewenst is.	1-3 jaar	Geen	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing		
Kies alleen voor methadon als u ervaring heeft met het middel of in overleg met iemand met ervaring.	1-3 jaar	Geen	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing		
Overweeg bij gecombineerde nociceptieve en neuropatische pijn een sterk werkend opioïd als eerste behandeling.	1-3 jaar	Geen	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing		
Overweeg bij zuiver neuropatische pijn toevoeging van tramadol of een sterk werkend opioïd als een antidepressivum en/of een anti-epilepticum onvoldoende effect sorteren.	1-3 jaar	Geen	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing		
Pas opioïdrotatie toe als er sprake is van onvoldoende effect en/of onacceptabele bijwerkingen van een opioïd.	1-3 jaar	Geen	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing		
Maak bij opioïdrotatie gebruik van de onderstaande conversiefactoren:	1-3 jaar	Geen	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing		

oraal morfine: oraal oxycodon = 1,5: 1 oraal morfine: oraal hydromorfon = 5: 1 oraal morfine: transdermaal fentanyl = 100: 1 oraal morfine: transdermaal buprenorfine = 75: 1 oraal morfine: oraal methadon = variabel tussen 5:1 en 10:1 oraal oxycodon: oraal hydromorfon = 4: 1							

[1] Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land m.b.t. de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

[2] Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

[3] Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Op welke wijze dient de multidimensionele benadering van pijn bij kanker te worden vormgegeven?

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie[1]	Te ondernemen acties voor implementatie[2]	Verantwoordelijken voor acties[3]	Overige opmerkingen
Geef aandacht aan de vier dimensies (somatisch, psychisch, sociaal en spiritueel) bij de diagnostiek en behandeling van pijn bij kanker. Stel de oorzaak en beïnvloedende factoren van de pijn vast.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Voor de medisch specialist: zorg dat de huisarts te allen tijde geïnformeerd is en betrokken is bij het verloop van de behandeling van pijn bij kanker.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Voor de huisarts: informeer en betrek zo nodig de medisch specialist bij het verloop van de diagnose en behandeling van pijn bij kanker.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Huisartsen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Schakel een geschikte gespecialiseerde psychosociale hulpverlener in (zoals een psycholoog, psychiater, maatschappelijk werker en/of geestelijk verzorger) als psychische, sociale of spirituele aspecten een belangrijke bijdrage aan de pijn (lijken te) leveren.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Overweeg een verwijzing naar een revalidatiearts wanneer	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging	

chronische pijnklachten bij kanker samengaan met aanzienlijke beperking in het dagelijks functioneren en waarbij eerdere behandelingen, gericht op het verbeteren van het functioneren bij pijn, onvoldoende resultaat hebben gehad.		(door meer efficiente behandeling)				Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	

[1] Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land m.b.t. de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

[2] Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

[3] Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Hoe en op welke wijze dient de voorlichting en educatie (pijninstructie, omgaan met pijn) van de patiënt gegeven te worden?

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie[1]	Te ondernemen acties voor implementatie[2]	Verantwoordelijken voor acties[3]	Overige opmerkingen
Geef patiënten met pijn bij kanker en hun naasten voorlichting over pijn en de eventuele behandeling ervan.	Common practice	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD Voldoende tijd consult en herhaalde consulten	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Pas de gegeven informatie aan op het kennis- en opleidingsniveau van de patiënt, de pijnbehandeling en diens conditie.	Common practice	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD Voldoende tijd consult en herhaalde consulten	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Betrek bij de voorlichting wanneer mogelijk en na akkoord van de patiënt, ook de naasten.	Common practice	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD Voldoende tijd consult en herhaalde consulten	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Geef bij voorkeur pijnvoorlichting en educatie door zowel de arts als de verpleegkundige.	1-3 jaar	Hoger gezien inzet arts en VPK, maar ook kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD Voldoende tijd consult en herhaalde consulten	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Gebruik voor de inhoud van de voorlichting tenminste de	< 1 jaar	Geen tot kostenvermindering (door	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging	

onderwerpen zoals beschreven in tabel 6.1.		meer efficiente behandeling)	Administratieve mogelijkheden in EPD Voldoende tijd consult en herhaalde consulten	Geen sjablonen in EPD		Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Geef mondelinge voorlichting en educatie en vul deze aan met schriftelijke informatie over pijn en pijnbehandeling.	Common practice	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD Voldoende tijd consult en herhaalde consulten	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Zorg voor herhaalde voorlichting en educatie voor een optimaal effect, bij voorkeur wekelijks.	Common practice	Hoger gezien herhaling inzet arts en VPK, maar ook kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn Administratieve mogelijkheden in EPD Voldoende tijd consult en herhaalde consulten	Gebrek aan kennis Geen sjablonen in EPD	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	

[1] Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land m.b.t. de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

[2] Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

[3] Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Welke interventies zijn het meest effectief voor het bevorderen van therapietrouw bij patiënten met pijn bij kanker?

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie[1]	Te ondernemen acties voor implementatie[2]	Verantwoordelijken voor acties[3]	Overige opmerkingen
Geef uitleg over indicatie, werking en bijwerkingen van het geneesmiddel.	<1 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Evalueer samen met de patiënt of hij zijn medicatie conform voorschrift gebruikt. Hier is een rol weggelegd voor de voorschrijver en de apotheker.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Wees altijd alert op medicatiefouten en therapie-ontrouw.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Wees alert op (eventueel door angst ingegeven) misverstanden over het gebruik van pijnmedicatie.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij	

						behandeling van pijn bij kanker	
Maak de doseerschema's van de verschillende geneesmiddelen zo eenvoudig mogelijk, waarbij de geneesmiddelen zo veel mogelijk op dezelfde momenten worden ingenomen.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Houd extra rekening met therapie-ontrouw bij ouderen, patiënten met een cognitieve beperking en patiënten die ingewikkelde doseerschema's hebben.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Maak voor de onderhoudsbehandeling zo nodig gebruik van een medicatiecassette of weekdoseersysteem (geneesmiddeldoseersysteem) en/of schakel een mantelzorger of wijkverpleegkundige in voor het aanreiken van de medicatie.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Voor de apotheker: Zorg voor een correct, up-to date medicatie-overzicht.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Apothekers betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
De patiënt is verantwoordelijk om de medicatiewijzigingen wijzigingen door te geven en geeft de meest recente wijzigingen door voor het doorgeven van medicatiewijzigingen aan de apotheek.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Patiënten, medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij	

						behandeling van pijn bij kanker	
Vermeld bij intercollegiale correspondentie altijd de huidige medicatie.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	

[1] Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land m.b.t. de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.
[2] Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.
[3] Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Hoe stellen hulpverleners de patiënt in staat de pijn zo zelfstandig mogelijk te managen?

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie[1]	Te ondernemen acties voor implementatie[2]	Verantwoordelijken voor acties[3]	Overige opmerkingen
Nodig de patiënt uit zelf zoveel mogelijk de regie van de pijnbehandeling op zich te nemen. Doe dat op basis van de wensen en mogelijkheden van de patiënt.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Zorg ervoor dat de patiënt zowel de informatie krijgt als de vaardigheden leert die hij nodig heeft om de regie over zijn pijnbehandeling te kunnen voeren.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Spreek met alle betrokken hulpverleners af wie voor de patiënt het eerste aanspreekpunt is voor de behandeling van pijn en leg dit vast in de diverse afzonderlijke patiëntendossiers (huisarts, ziekenhuis, verpleeghuis, thuiszorg etc.).	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Spreek af hoe de taakverdeling en verantwoordelijkheden van de betrokken hulpverleners verdeeld zijn bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij	

						behandeling van pijn bij kanker	
Zorg ervoor dat de doelen van de behandeling worden genoteerd in een zorgplan, evenals afspraken over verantwoordelijkheden en beleid, wie wanneer aanspreekpunt is bij problemen, zoals een pijncrisis, en hoe die hulpverlener bereikbaar is.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	
Houd contact met de patiënt, maak controle-afspraken, evalueer het effect van het zelfmanagement op gezette tijden, stel bij gewijzigde omstandigheden de mate van zelfmanagement bij.	1-3 jaar	Geen tot kostenvermindering (door meer efficiente behandeling)	Bekendheid van de richtlijn	Gebrek aan kennis	Scholing	Wetenschappelijke vereniging Medisch specialisten, huisartsen en verpleegkundigen betrokken bij behandeling van pijn bij kanker	

[1] Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land m.b.t. de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.
[2] Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.
[3] Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Op welke wijze dient pijn bij patiënten met kanker met adjuvante analgetica te worden behandeld?

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie[1]	Te ondernemen acties voor implementatie[2]	Verantwoordelijken voor acties[3]	Overige opmerkingen
Geef bij gecombineerde nociceptieve en neuropatische pijn een anti-epilepticum (gabapentine, pregabaline) of amitriptyline of een serotonine en noradrenaline heropnameremmer (SNRI, venlafaxine of duloxetine) indien een opioïd alleen niet het gewenste effect geeft.	< 1 jaar	geen	Onderwijs in basis curricula	kennis	"pijn" in basis curricila	Onderwijs coordinatoren	
Geef bij niet-chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn een anti-epilepticum (gabapentine, pregabaline, lamotrigine, levetiracetam) of amitriptyline of een SNRI (venlafaxine of duloxetine).	< 1 jaar	geen	Onderwijs in basis curricula	kennis	"pijn" in basis curricila	Onderwijs coordinatoren	
Geef bij chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn duloxetine of venlafaxine.	3 jaar	↑	Betere bewijsvoering van effectiviteit	Onvoldoende evidence	onderzoek	professionals	
Gebruik fenytoïne en valproïnezuur niet in verband met onvoldoende bewijs voor effectiviteit bij patiënten met kanker en, voor fenytoine, niet-lineaire farmacokinetiek.	< 1 jaar	geen	Onderwijs in basis curricula	kennis	"pijn" in basis curricila	Onderwijs coordinatoren	
Geef bij ouderen liever nortriptyline dan amitriptyline vanwege een geringer sedatief en anticholinerg effect.	3 jaar	geen	Onderwijs in basis curricula	kennis	"pijn" in basis curricila	Onderwijs coordinatoren	
Overweeg het toevoegen van (es)ketamine bij patiënten met pijn bij kanker wanneer deze met de overige middelen onvoldoende behandeld kan worden.	3 jaar	↑	Betere bewijsvoering van effectiviteit	Onvoldoende evidence	onderzoek	professionals	
Overleg met een pijnspecialist of consulent palliatieve zorg bij weinig ervaring met (es)ketamine.	3 jaar	↑	Betere bewijsvoering van effectiviteit	Onvoldoende evidence	onderzoek	professionals	

Toevoegen van corticosteroïden voor de behandeling van pijn bij kanker anders dan veroorzaakt door recente bestraling, wordt niet geadviseerd.	< 1 jaar	↓	Onderwijs in basis curricula	kennis	“pijn” in basis curricila	Onderwijs coordinatoren	
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.	3 jaar	↑	Betere bewijsvoering van effectiviteit	Onvoldoende evidence	onderzoek	professionals	

[1] Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land m.b.t. de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

[2] Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

[3] Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Op welke wijze dienen geneesmiddeleninteracties te worden gemonitord en gemanaged bij de behandeling met opioïden van kankerpatiënten met pijn?

Aanbeveling	**Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar**	**Verwacht effect op kosten**	**Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)**	**Mogelijke barrières voor implementatie[1]**	**Te ondernemen acties voor implementatie[2]**	**Verantwoordelijken voor acties[3]**	**Overige opmerkingen**
Wees extra alert op geneesmiddeleninteracties bij patiënten met polyfarmacie en/of patiënten ouder dan 70 jaar.		Reductie kosten iatrogene schade	Transmurale medicatiegegevens uitwisseling	ICT verbinding tussen 1e en 2e lijns gezondheidszorg	Publicatie van de richtlijn; Controle tijdens kwaliteitsvisitatie	NVZA, KNMP	
Voor apotheker: Overleg bij een klinisch relevante interactie met de voorschrijvend arts.	Common practice						
Voor voorschrijvend arts: Overleg bij een klinisch relevante interactie met de apotheker	Common practice						

[1] Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land m.b.t. de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

[2] Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

[3] Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Bijlage 3 Indicatoren

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werd gekeken naar de indicatoren die al voorhanden zijn in het veld op het gebied van pijn bij kanker. Er werd op basis van consensus een bijlage geschreven over implementatie en gebruik van indicatoren. Vanwege de beschikbaarheid van relevante indicatoren op het gebied van pijn bij kanker werd bewust afgezien van ontwikkeling van nieuwe indicatoren.

Externe indicatoren Pijn bij Kanker
Factsheet 1: Structurele pijnmeting
Factsheet 2: Percentage patiënten met matige tot ernstige pijn
Factsheet 3: Aanwezigheid van een multidimensioneel pijnbehandelprotocol
Factsheet 4: Patiëntenvoorlichting

1: Structurele pijnmeting
Relatie tot kwaliteit Bij patiënten met kanker is pijn één van de meest gevreesde symptomen en vormt binnen de zorg voor deze patiënten, naast andere symptomen, nog steeds een substantieel probleem voor de patiënt (Potter 2004). Een goede analyse, onder andere bestaande uit het meten en achterhalen van de oorzaak van pijn, is van groot belang voor het creëren van aandacht voor een adequate behandeling van pijn bij patiënten met pijn bij kanker. Doelstelling van de pijnbehandeling is de pijn tot een draaglijk niveau terug te brengen. De mate waarin structurele pijnmeting in ziekenhuizen plaatsvindt, is nu onvoldoende.
Operationalisatie Percentage patiënten met kanker bij wie structurele pijnmeting heeft plaatsgevonden.
Teller Alle patiënten met kanker bij wie structurele pijnmeting heeft plaatsgevonden.
Noemer Alle patiënten met kanker
Definitie(s) Onder *structurele pijnmeting* wordt voor deze indicator verstaan dat bij: – klinische patiënten met kanker dagelijks pijn wordt gemeten; (tenminste tweemaal per 24-uur). Gedurende de opname is tenminste 75% van deze metingen uitgevoerd; – poliklinische patiënten met kanker bij 75% van het totaal aan poliklinisch bezoeken is de pijn gemeten; – patiënten in dagbehandeling bij 75% van de bezoeken aan de dagbehandeling is de pijn gemeten. De pijn dient gemeten te worden met de Numerical Rating Scale (NRS), Visual Analogue Scale (VAS) of de Verbal Rating Scale (VRS). Het gaat om een 10 cm VAS of de 10-punts NRS, elke cm of punt vertegenwoordigt een scorepunt. De pijnmeting dient te zijn verricht op het moment dat de patiënt in rust is.
In/ exclusiecriteria Inclusiecriteria: leeftijd >18 jaar
Type indicator Procesindicator
Kwaliteitsdomein Effectiviteit

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg
Bij patiënten met kanker is pijn één van de meest gevreesde symptomen en vormt binnen de zorg voor deze patiënten, naast andere symptomen, nog steeds een substantieel probleem (Potter, 2004). De prevalentie van pijn bij patiënten met kanker is hoog (Van den Beuken - van Everdingen, 2007):
- bij patiënten na curatieve behandeling: 33%;
- bij patiënten tijdens behandeling: 59%;
- bij patiënten met vergevorderde ziekte: 64%.

Pijn bij kanker is meer dan een lichamelijke stoornis. Pijn beïnvloedt ook het psychisch en sociaal functioneren. Omgekeerd hebben psychisch en sociaal functioneren invloed op pijn.

Een goede analyse, onder andere bestaande uit het meten van pijn, is van groot belang voor het vormen van aandacht voor een adequate pijnbehandeling bij patiënten met pijn bij kanker. Het is aangetoond dat een systematische pijnmeting op zich al een verbetering van de ervaren pijn geeft (De Rond, 2001).

Instrumenten voor het meten van pijn

Er wordt onderscheid gemaakt tussen unidimensionele en multidimensionele metingen van pijn. Bij de unidimensionele metingen wordt uitsluitend gevraagd naar de intensiteit van de pijn. Bij multidimensionele metingen wordt ook aandacht besteed aan de psychologische en sociale dimensies van pijn. Dit kan met behulp van een specifieke pijnanamnese of door middel van vragenlijsten. Bij de unidimensionele metingen wordt gebruikt gemaakt van verschillende schalen:

- Visual Analogue Scale (VAS-schaal): de standaard VAS is een lijn van 10 centimeter, met aan de uiteinden 'geen pijn' en 'ergst denkbare pijn' (Gracely 1978);
- Numerical Rating Scale (NRS-schaal): de NRS is een schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (ergst denkbare pijn) (Jensen 2003);
- Verbal Rating Scale (VRS-schaal): in de VRS zijn verschillende schalen beschikbaar, van een vier woorden schaal (geen, licht, matig, ernstig) (Gracely, 1978) tot een zespuntsschaal (geen, heel licht, licht, nogal, ernstig, heel ernstig). Deze laatste schaal is vertaald en gevalideerd in veertien verschillende talen, inclusief Nederlands (Caraceni, 2002).

Ook als de eerste of voorgaande metingen laten zien dat de patiënt met kanker geen pijn heeft, is het belangrijk is om structureel pijnmetingen uit te voeren. Deze structurele monitoring van (de mogelijkheid op) pijn maakt tijdig ingrijpen mogelijk. De oorzaak van de gemeten pijn valt buiten deze indicator 'structurele pijnmeting'. De oorzaak van de pijn (kanker gerelateerde pijn, therapie gerelateerde pijn, een combinatie hiervan of niet-kanker gerelateerde pijn) is echter wel van belang voor de keuze van de in te zetten behandeling.

Ofschoon er met name tussen de VAS en de NRS geen substantiële verschillen lijken te bestaan, geeft de werkgroep haar voorkeur aan het gebruik van de Numerical Rating Scale (NRS). De reden hiervoor is dat de NRS op dit moment het meest gebruikte instrument voor het meten van pijn is. Daarnaast is de NRS gemakkelijk in gebruik. Zowel artsen als verpleegkundigen zijn verantwoordelijk voor het meten van de pijn. In Nederland vindt nog niet overal vanzelfsprekend structurele pijnmeting plaats bij patiënten met kanker.

Mogelijkheden tot verbetering

Op het gebied van de structurele pijnmeting kan veel verbeterd worden, omdat het nog niet vanzelfsprekend is dat bij patiënten met kanker structureel pijnmetingen worden verricht. Ziekenhuizen die structurele pijnmetingen willen invoeren, wordt geadviseerd hiervoor de NRS te gebruiken.

Validiteit
Een belangrijke voorwaarde voor een goede pijnbehandeling is het systematisch meten en registreren van pijn. De pijnintensiteit wordt door hulpverleners in het algemeen onderschat.

Met name bij matige en ernstige pijn kan dit verschil groot zijn (Grossman, 1991; Au, 1994; de Rond, 2000b). Uit het onderzoek van De Rond (2000) komt naar voren dat verpleegkundigen door het vragen naar een pijncijfer beter op de hoogte zijn van de pijnklachten van de patiënt en dat er vaker over pijn gerapporteerd wordt (de Rond, 2000a en 2000b). Alleen al het vragen naar een pijncijfer kan de pijn van de patiënt doen verminderen (de Rond, 2001).

Validiteit meetinstrumenten NRS, VAS en VRS
Alle drie de schalen zijn valide, betrouwbaar en bruikbaar gebleken (Caraceni, 2005; Jensen, 2003; Dworkin, 2005; Williamson, 2005). De VAS is de meest abstracte schaal en blijkt in de dagelijkse praktijk het moeilijkste in te vullen (Jensen, 2003; Dworkin, 2005; Williamson, 2005). De VRS is de minst gevoelige schaal maar is gemakkelijk in gebruik. De NRS is gevoelig voor verandering en wordt goed geaccepteerd door patiënten (Au, 1994; Jensen, 2003; Dworkin, 2005; Williamson, 2005). In onderzoeken waarbij deze schalen onderling vergeleken zijn, komt naar voren dat de schalen in gelijke mate valide en betrouwbaar zijn. Tevens wordt aangegeven dat in de praktijk de NRS de meest bruikbare keuze is (De Conno, 1994; Paice, 1997).

Betrouwbaarheid
De werkgroep verwacht dat onder gelijkblijvende omstandigheden deze indicator op betrouwbare wijze te meten is. Voor betrouwbare metingen benadrukt de werkgroep dat een adequate pijnregistratie een voorwaarde is.

Discriminerend vermogen
Deze indicator zal een toe- of afname van het percentage patiënten met kanker waarbij structureel pijn wordt gemeten direct zichtbaar maken. Ook de verschillen tussen ziekenhuizen zullen met deze indicator inzichtelijk worden.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix
Controle voor verschillen in demografische en sociaaleconomische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is volgens de werkgroep niet nodig.

Registratie
Hieronder staat de wijze van registratie van deze indicator.
Bron: alle gegevens voor het berekenen van deze indicator zijn afkomstig uit de DB registratie van het ziekenhuis en de patiëntendossiers.

Meetperiode: de gegevens worden opgevraagd over een zogenaamde meetperiode. Afspraken over deze meetperiode worden landelijk gemaakt.

Meetniveau: de gegevens worden vastgelegd op niveau van patiënt, vastgelegd in het patiëntendossier of EPD.

Specificaties: hieronder volgt een beschrijving van de variabelen die verzameld moeten worden om de indicatoruitkomst te kunnen bepalen. De lijst met variabelen en de te benaderen bronnen is in concept samengesteld door de werkgroep externe indicatoren Pijn bij Kanker, maar nog niet getest in de praktijk.

De volledige patiëntenpopulatie bestaat uit alle patiënten met kanker opgenomen in het ziekenhuis. Deze populatie kan bepaald worden door patiënten met de DBC-codes uit de tabel in bijlage 1 te selecteren.
Aandachtpunt is de dubbelregistratie binnen het ziekenhuis van patiënten met kanker bij wie pijnmeting is verricht. Dit komt voor wanneer een patiënt onder behandeling is bij meerdere specialismen. Dubbelregistratie kan voorkómen worden wanneer de hoofdbehandelaar van de patiënt de gegevens aanlevert. Voorwaarde hiervoor is dat van elke patiënt de hoofdbehandelaar bekend dient te zijn.
De werkgroep is van mening dat dubbelregistratie tussen ziekenhuizen niet uitmaakt: wanneer een patiënt voor behandeling of controle naar een ander ziekenhuis gaat, is het ook van belang dat daar de pijn gemeten wordt.

De noemer van de indicator wordt nu bepaald door het totaal aantal patiënten die in een ziekenhuis met diagnose voor kanker te selecteren (variabele K1).

Voor de teller wordt uitgegaan van de populatie patiënten die is verzameld voor de noemer. Vervolgens worden nu alle patiënten geselecteerd waarbij structureel pijnmeting is verricht (variabele K6).

Voor de te verzamelen variabelen wordt verwezen naar de onderstaande tabel.

Te verzamelen variabelen

Var.	Naam:	Invul instructie:	Bron:
K0	Patiëntnummer	Het patiëntnummer is het unieke element dat de basis vormt om koppelingen tussen registratiesystemen mogelijk te maken.	ZIS
K1	Diagnose kanker	Voor de DBC-codes wordt verwezen naar bijlage 1.	DBC- registratie
K2	NRS, VAS of VRS registratie	Registratie van de score op Numerical Rating Scale (NRS), Visual Analogue Scale (VAS) of Verbal Rating Scale (VRS).	Patiëntenstatus of EPD
K3	Jaar van gegevens verzameling	jjjj	Landelijke afspraken
K4	Geboortejaar	jjjj	ZIS

Rekenregel

Variabele	Te berekenen gegeven	Formule	Variabelen Validatie regel
K5	Leeftijd	Jaar van gegevensverzameling - geboortejaar	K3-K4 >18 jaar
K6	Patiënten bij wie structurele pijnmeting heeft plaatsgevonden.	Heeft bij de patiënt structurele pijnmeting plaatsgevonden? Ja / Nee	K2 = JA indien: bij patiënten met kanker de pijnmeting bij tenminste 75% van de metingen is uitgevoerd.

Bepaling van de teller en de noemer:

Indicator 1	Structurele pijnmeting	Formule
Teller	Begin voor het bepalen van de populatie van de teller met de noemer. Selecteer vervolgens alle patiënten bij wie structurele pijnmeting heeft plaatsgevonden.	Aantal patiënten bij wie K5 en K6 gelden.
Noemer	Alle patiënten met de diagnose kanker (klinisch en poliklinisch)	Aantal patiënten verzameld onder K1

Literatuur

Au E, Loprinzi CL, et al. Regular use of a verbal pain scale improves the understanding of oncology inpatient pain intensity. J Clin Oncol 1994;12(12):2751-5.

Caraceni A, Brunelli C, et al. Cancer pain assessment in clinical trials. A review of the literature (19992002). J Pain Symptom Manage 2005;29(5):507-19.

Caraceni A, Cherny N, et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. J Pain Symptom Manage 2002;23(3):239-55.

De Conno F, Caraceni A, et al. Pain measurement in cancer patients: a comparison of six methods. Pain 1994;57(2):161-6.

de Rond, ME, de Wit R, et al. A Pain Monitoring Program for nurses: effect on the administration of analgesics. Pain 2000a;89(1):25-38.

de Rond ME, de Wit R, et al. A pain monitoring program for nurses: effects on communication, assessment and documentation of patients' pain. J Pain Symptom Manage 2000b;20(6):424-39.

de Rond ME. Pain from zero to ten: Effects of a pain monitoring program for nurses. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam; 2001.

Dworkin, RH, Turk DC, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain 2005;113(1-2):9-19.

Gracely RH, McGrath P, et al. Validity and sensitivity of ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors: manipulation of affect by diazepam. Pain 1978;5(1):19-29.

Grossman, SA, Sheidler VR, et al. Correlation of patient and caregiver ratings of cancer pain. J Pain Symptom Manage 1991;6(2):53-7.

Jensen MP. The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. J Pain 2003;4(1): 2-21.

Paice JA, Cohen FL. Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. Cancer Nurs 1997;20(2):88-93.

Potter J, Higginson IJ. Pain expererienced by lung cancer patients: a review of prevalence, causes and pathophysiology. Lung Cancer 2004;43:247-257

MHJ van den Beuken - van Everdingen, JM de Rijke, AG Kessels, HC Schouten, M van Kleef. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Annals of Oncology 2007;18(9):1437-1449

Richtlijn Diagnostiek en behandeling van patiënten met pijn bij kanker. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, Utrecht; 2008.

Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. J Clin Nurs 2005;14(7):798-804.

2: Percentage patiënten met matige tot ernstige pijn	
Relatie tot kwaliteit Pijn is van invloed op het lichamelijk, psychisch en sociaal functioneren van een patiënt en omgekeerd. Vrijwel iedereen kent het verschijnsel pijn, maar de individuele interpretatie en uiting van pijn maken evaluatie en vergelijking lastig. De mate van de weefselbeschadiging en de sterkte van de pijnprikkel behoeven geen relatie te hebben met de mate van pijn die ervaren wordt. Doelstelling van de pijnbehandeling is de pijn tot een draaglijk niveau terug te brengen. In de literatuur komt een pijnintensiteit van 5 als afkappunt duidelijk naar voren. Het aantal patiënten met matige tot ernstige pijn is een maat voor de adequaatheid van pijnbeleid in een ziekenhuis.	
Operationalisatie 2a Percentage klinische patiënten met kanker met matige of ernstige pijn.	
Teller Alle klinische patiënten met kanker met matige of ernstige pijn. *Voor de afbakening van matige tot ernstige pijn bij klinische patiënten: zie het kopje 'definities'.*	
Noemer Alle klinische patiënten met kanker bij wie pijnmeting heeft plaatsgevonden.	
Operationalisatie 2b Percentage poliklinische patiënten met kanker en patiënten met kanker in dagbehandeling met matige of ernstige pijn.	
Teller Alle poliklinische patiënten met kanker en patiënten met kanker met matige of ernstige pijn. *Voor de afbakening van matige tot ernstige pijn bij poliklinische* patiënten en patiënten in dagbehandeling: zie het kopje 'definities'.	
Noemer Alle poliklinische patiënten met kanker en patiënten met kanker in dagbehandeling bij wie pijnmeting heeft plaatsgevonden.	
Definitie(s) Onder patiënten met kanker worden alle patiënten verstaan met de diagnose kanker. De pijn dient gemeten te worden met de Numerical Rating Scale (NRS), Visual Analogue Scale (VAS) of de Verbal Rating Scale (VRS). De pijnmeting dient te zijn verricht op het moment dat de patiënt in rust is. Het gaat om een 10 cm VAS of de 10-punts NRS, elke cm of punt vertegenwoordigt een scorepunt. De pijnmeting dient te zijn verricht op het moment dat de patiënt in rust is. In het algemeen geldt dat een patiënt heeft matige tot ernstige pijn indien: • hij of zij een pijnscore van 5 of hoger heeft, gemeten met de NRS of de VAS • hij of zij bij meting met de VRS de pijnscore 'matig' of hoger heeft.	
	Voor deze indicator geldt de volgende afbakening: - Een klinische patiënt heeft matige tot ernstige pijn heeft indien hij of zij op drie achtereenvolgende dagen tenminste bij één meting per 24 uur van 5 of hoger heeft (gemeten met de VAS of NRS) of tenminste één meting per 24 uur een score van matig of hoger heeft (gemeten met de VRS). - Voor poliklinische patiënten en patiënten in dagbehandeling geldt dat zij matige tot ernstige pijn hebben wanneer zij driemaal achtereen een score van 5 of hoger hebben gemeten (met de VAS of NRS) of driemaal achtereen een score van matig of hoger heeft (gemeten met de VRS). De metingen zijn verricht door dezelfde polikliniek of afdeling.
In-/exclusiecriteria	Inclusiecriteria: leeftijd >18 jaar
Type indicator	Uitkomstindicator
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

De mate van pijn die ervaren wordt kan goed inzichtelijk gemaakt worden met gangbare unidimensionele pijnmetingen (VAS-, NRS- of VRS-meting). Pijn dient structureel gemeten te worden (zie indicator 1 "structurele pijnmetingen"). Daarnaast wordt de aard van de ervaren pijn geanalyseerd en vervolgens wordt hier een behandeling aan gekoppeld. Doelstelling van de pijnbehandeling is de pijn tot een draaglijk niveau terug te brengen. In de literatuur komt een pijnintensiteit van '5' als afkappunt tussen aanvaardbare en onaanvaardbare pijn duidelijk naar voren (Serlin, 1995; Paul, 2005).

Pijnmeting heeft alleen zin als er ook een behandeling aan gekoppeld wordt. Het behandelplan dient om de pijn die de patiënt ervaart te reduceren en bestaat uit de verschillende fasen (Richtlijn Diagnostiek en behandeling van patiënten met pijn bij

kanker, 2007). Bij indicator drie ('aanwezigheid van een multidimensioneel pijnbehandelprotocol') worden deze fasen nader toegelicht. Het toetsen of bij matige tot ernstige pijnscore ook actie wordt ondernomen, valt buiten deze indicator.

De werkgroep verwacht dat tussen ziekenhuizen variatie bestaat in de mate van pijnbestrijding en daarmee ook in het percentage patiënten met een matige en ernstige pijn.

Mogelijkheden tot verbetering
Een hoge score op het percentage patiënten met matige tot ernstige pijn, geeft aanleiding tot het verbeteren van de behandeling van pijn en de evaluatie van de gekozen behandeling. Hierbij kan de richtlijn "Pijn bij Kanker" een goed hulpmiddel zijn. Hier staan onder andere de verschillende fasen van een behandelplan in beschreven (zie achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg).

Validiteit
De betekenis van de uitkomsten van de NRS en de VAS zijn onderzocht. Hierbij is onderzocht in welke mate de pijnintensiteit zoals aangegeven door de patiënt zijn dagelijks functioneren beïnvloedt.

Vaak wordt de indeling milde pijn (NRS-score 1 tot 4), matige pijn (score 5 tot 6) en ernstige pijn (score 7 tot 10) gehanteerd. Toch is er in de literatuur geen consensus over de overgangen tussen milde en matige pijn en matige en ernstige pijn. Aan de ene kant wordt een score van 4 als milde pijn gecategoriseerd (Serlin, 1995; Cleeland, 2000; Reyes-Gibby, 2006), maar in andere artikelen wordt 4 gezien als matige pijn (Bradley, 2005; Beck, 2001; Gagliese, 2003). Ook de overgang van matige naar ernstige pijn geeft verschillende resultaten: tussen 6 en 7 (Serlin, 1995; Cleeland, 2000; Reyes-Gibby, 2006) of tussen 7 en 8 (Paul, 2005; Bradley, 2005; Beck, 2001). Het afkappunt van substantiële pijn, ligt bij een pijnintensiteit van 5. Bewezen is dat een pijncijfer van 5 en meer een grote invloed heeft op het dagelijks functioneren (Serlin, 1995; Paul, 2005).

In de literatuur komt een pijnintensiteit van 5 als afkappunt duidelijk naar voren. Wat daarnaast ook gebruikt wordt is een klinisch relevante afname van pijn, wat een vermindering in pijnintensiteit van twee punten (op een 0 tot 10 schaal) inhoudt en/ of een afname van pijnintensiteit van 30% (Farrar, 2001). Voor de evaluatie van de pijnbehandeling zijn beide methoden mogelijk.

Betrouwbaarheid
De werkgroep verwacht dat onder gelijkblijvende omstandigheden deze indicator op betrouwbare wijze te meten is. De werkgroep benadrukt wel dat een adequate pijnregistratie hiervoor een voorwaarde is.

Discriminerend vermogen
Mits betrouwbaar geregistreerd heeft deze indicator een hoog discriminerend vermogen. Deze indicator zal een toe- of afname van het percentage patiënten waarbij de pijnintensiteit is afgenomen zichtbaar maken. Ook de verschillen hierin tussen ziekenhuizen zullen met deze indicator inzichtelijk worden.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix
Matige tot ernstige pijn kan beïnvloed worden door bijvoorbeeld de onderliggende diagnose, ziektestadium of afdeling. Echter, dit zou geen rol mogen spelen bij het vóórkomen van matige tot ernstige pijn. Vooralsnog lijkt het niet noodzakelijk om voor deze factoren te corrigeren. Hetzelfde geldt voor ziekenhuizen die gespecialiseerd zijn in het behandelen van pijn bij kanker. Omdat deze ziekenhuizen naar verwachting relatief meer patiënten opnemen bij wie de pijn moeilijker te behandelen is, zou dit als gevolg kunnen hebben dat deze ziekenhuizen hoger scoren op deze indicator. Echter, vooralsnog gaat de werkgroep ervan uit dat casemix correctie hiervoor niet nodig is.

Registratie
Voor een goede weergave van het resultaat van het pijnbeleid binnen een ziekenhuis, wordt ziekenhuizen gevraagd om deze indicator op te leveren indien de score op indicator 1 'structurele pijnmeting' 50% of hoger is.

Bron: voor het verzamelen van de gegevens voor deze indicator worden de volgende bronnen geraadpleegd: ZIS, DBC-registratie, poli(klinische) status en EPD.

Meetperiode: de gegevens worden opgevraagd over een zogenaamde meetperiode. Afspraken over deze meetperiode worden landelijk gemaakt.

Meetniveau: de gegevens worden vastgelegd op niveau van patiënt, vastgelegd in het patiëntendossier of EPD.
Specificaties: hieronder volgt een beschrijving van de variabelen die verzameld moeten worden om de indicatoruitkomst te kunnen bepalen. De lijst met variabelen en de te benaderen bronnen is in concept samengesteld door de werkgroep externe indicatoren Pijn bij Kanker, maar nog niet getest in de praktijk.

De volledige patiëntenpopulatie opgenomen met kanker waarbij pijnmeting is verricht is het uitgangspunt voor deze indicator. Dit is dezelfde populatie die verzameld is bij indicator 1 "pijnmeting".

De noemer van indicator 2a wordt bepaald door alle klinische patiënten te selecteren met de diagnose kanker en bij wie de pijn is gemeten.
De noemer van indicator 2b wordt bepaald door alle poliklinische patiënten en patiënten in dagbehandeling te selecteren met de diagnose kanker en bij wie de pijn is gemeten.

Voor de teller 2a en 2b wordt uitgegaan van de populatie patiënten die is verzameld voor de noemer. Vervolgens worden alle patiënten geselecteerd met matige tot en met ernstige pijn.

Te verzamelen variabelen

Var.	Naam:	Invulinstructie:	Bron:
K0	Patiënten nummer	Het patiëntnummer is het unieke element dat de basis vormt om koppelingen tussen registratiesystemen mogelijk te maken.	ZIS
K2	NRS, VAS of VRS registratie	Registratie van de score op Numerical Rating Scale (NRS), Visual Analogue Scale of Verbal Rating Scale.	poli(klinische) status of EPD
K7	Klinische patiënten met kanker	Voor de DBC-coderingen wordt verwezen naar bijlage 1.	DBC- registratie
K8	Poliklinische patiënten en patiënten in dagbehandeling met kanker	Voor de DBC-coderingen wordt verwezen naar bijlage 1.	DBC- registratie

Rekenregels

Variabele	Te berekenen gegeven	Formule	Variabelen Validatie regels	
K9	Klinische patiënten met matige tot ernstige pijn.	Op drie achtereenvolgende dagen is tenminste bij één meting per 24 uur een score van 5 of hoger gemeten (met de VAS of NRS) of tenminste één meting per 24 uur met een score van matig of hoger gemeten (met de VRS).	K2 *Of* K2	≥5* = 'matig' of hoger* * tenminste eenmaal per 24-uur op drie achtereenvolgende dagen gemeten.
K10	Poliklinische patiënten of patiënten in dagbehandeling met matige tot ernstige pijn.	Driemaal achtereen is, door dezelfde afdeling of polikliniek, *Of* een score van 5 of hoger gemeten met de VAS of NRS of driemaal achtereen een score van matig of hoger gemeten met de VRS.	K2 K2	≥5** = 'matig' of hoger** ** driemaal achtereen gemeten.

Bepaling teller en noemer

Indicator 2a	Percentage klinische patiënten met matige tot ernstige pijn Formule
Teller	Ga uit van de populatie verzameld onder de noemer. Selecteer vervolgens # patiënten bij wie geldt alle patiënten die matige tot ernstige pijn hebben. K9=ja
Noemer	Bepaal alle patiënten in klinische behandeling bij wie structurele pijnmeting # patiënten bij wie K7 en heeft plaatsgevonden. K2 gelden.

Indicator 2b	Percentage poliklinische patiënten of patiënten in dagbehandeling met matige tot ernstige pijn	Formule

Teller	Ga uit van de populatie verzameld onder de noemer. Selecteer vervolgens alle patiënten die matige tot ernstige pijn hebben.	# patiënten bij wie geldt
		K10=ja

Noemer	Bepaal alle poliklinische patiënten en patiënten in dagbehandeling bij wie structurele pijnmeting heeft plaatsgevonden.	# patiënten bij wie K8 en K2 gelden.

Literatuur

Beck SL, Falkson G. Prevalence and management of cancer pain in South Africa. Pain 2001;94(1):7584.

Bradley N, Davis L, Chow E. Symptom distress in patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic. J Pain Symptom Manage 2005;30(2):123-31.

Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. Cancer 2000;89(7):1634-46.

Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 2001;94(2):149-58.

Gagliese L, Melzack R. Age-related differences in the qualities but not the intensity of chronic pain. Pain 2003;104(3):597-608.
Paul SM, Zelman DC, et al. Categorizing the severity of cancer pain: further exploration of the establishment of cutpoints. Pain 2005;113(1-2):37-44.
Reyes-Gibby CC, Ba Duc N, Phi Yen N, et al. Status of cancer pain in Hanoi, Vietnam: A hospital-wide survey in a tertiary cancer treatment center. J Pain Symptom Manage 2006;31(5):431-9.
Richtlijn Diagnostiek en behandeling van patiënten met pijn bij kanker. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, Utrecht; 2008.
Serlin RC, Mendoza TR, et al. When is cancer pain mild, matig or severe? Grading pain severity by its interference with function. Pain 1995;61(2):277-84.

3. Aanwezigheid van een multidimensioneel pijnbehandelprotocol voor patiënten met pijn bij kanker
Relatie tot kwaliteit Bij het multidimensioneel concept van pijn wordt onderscheid gemaakt tussen verschillende dimensies: pathofysiologisch, pijngewaarwording, pijnbeleving en pijngedrag. Dit impliceert dat er een multidimensionele pijnanalyse plaatsvindt, dat er bij het behandelplan aandacht wordt besteed aan alle genoemde dimensies van pijn en dat er meerdere disciplines betrokken (kunnen) zijn bij diagnostiek en behandeling. In Nederland beschikken veel ziekenhuizen nog niet over een op ziekenhuisniveau geaccordeerd, multidimensioneel pijnbehandelprotocol.
Operationalisatie Is een ziekenhuisbreed geaccordeerd multidimensioneel pijnbehandelprotocol voor patiënten met kanker aanwezig? Ja / Nee
Definitie(s) Een multidimensioneel behandelprotocol bevat ten minste de volgende aspecten: • Uitvoeren van een multidimensionele pijnanalyse • In het behandelplan aandacht besteden aan alle dimensies van pijn: somatische, psychische, sociale, culturele en spirituele dimensies van pijn. • Meerdere disciplines zijn betrokken bij diagnostiek en behandeling, bijvoorbeeld een anesthesioloog, maatschappelijk werker, medisch oncoloog, neuroloog, een gespecialiseerd verpleegkundige, psychiater en/of psycholoog, radiotherapeut en ziekenhuisapotheker. Voorwaarde: het protocol is geaccordeerd op ziekenhuisniveau.
In/ exclusiecriteria Geen
Type indicator Structuurindicator
Kwaliteitsdomein Effectiviteit

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Pijn is meer dan een lichamelijke stoornis. Het beïnvloedt ook het psychisch en sociaal functioneren. Omgekeerd hebben psychisch en sociaal functioneren invloed op pijn. Een goede analyse van de pijn is van groot belang. Beoordeeld dient te worden of er sprake is van nociceptieve of neuropatische pijn. Zo nauwkeurig mogelijk dient nagevraagd te worden wat de patiënt ervaart en welke factoren van invloed zijn op de pijn. Pijn is geen eenvoudig neurofysiologisch fenomeen en meting van pijn is moeilijk. Vrijwel iedereen kent het verschijnsel pijn, maar de individuele interpretatie en uiting van pijn maken evaluatie en vergelijking lastig. Het geheel van somatische, psychische, sociale, culturele en spirituele dimensies bepalen pijn en pijngedrag. De mate van de weefselbeschadiging en de sterkte van de pijnprikkel behoeven geen relatie te hebben met de mate van pijn die ervaren wordt.

Bij het multidimensioneel concept van pijn wordt onderscheid gemaakt tussen een pathofysiologische (bijvoorbeeld nociceptieve of neuropatische) dimensie, pijngewaarwording, pijnbeleving en pijngedrag. Dit impliceert dat er een multidimensionele pijnanalyse plaatsvindt, dat er bij het behandelplan aandacht wordt besteed aan alle dimensies van pijn en dat er meerdere disciplines betrokken (kunnen) zijn bij diagnostiek en behandeling.

Of binnen het ziekenhuis daadwerkelijk volgens protocol gehandeld wordt, valt buiten het bereik van deze indicator.

Mogelijkheden tot verbetering

Niet ieder ziekenhuis beschikt over een ziekenhuisbreed geaccordeerd multidimensioneel behandelprotocol. Bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met pijn bij kanker is een systematische benadering van groot belang. In de richtlijn ‘Diagnostiek en behandeling van patiënten met pijn bij kanker’ (2007) wordt uitgegaan van een

multidimensioneel concept van pijn waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen een pathofysiologische (nociceptieve of neuropatische) dimensie, pijngewaarwording, pijnbeleving en pijngedrag. Dit impliceert dat er een multidimensionele pijnanalyse plaatsvindt, dat er bij het behandelplan aandacht wordt besteed aan alle genoemde dimensies van pijn en dat er meerdere disciplines betrokken (kunnen) zijn bij diagnostiek en behandeling. Een behandelplan bestaat idealiter uit de volgende fasen:

- Fase 1: het in kaart brengen van de actuele ziekteproblematiek van de patiënt;
- Fase 2: het formuleren van uitgangspunten en uitvoering van het beleid;
- Fase 3: afspraken met betrekking tot evaluatie van het zorgbeleid.

De werkgroep verwijst naar de richtlijn voor meer informatie over deze fases.

Validiteit

In de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van patiënten met pijn bij kanker' (2008) staat een aantal onderzoeken beschreven met betrekking tot een multidimensionele behandeling van pijn. Jack (2003) onderzocht in een niet gerandomiseerd onderzoek de meerwaarde van een palliatief team in het ziekenhuis bij de symptoombehandeling van kanker. Peng (2006) onderzocht de behandeling van pijn bij 772 patiënten door een multidisciplinair team. Beide onderzoeken laten zien dat een multidisciplinaire aanpak resulteert in een vermindering van de pijn bij kanker.

Bij het overleg binnen een multidisciplinair team kan elke hulpverlener met zijn specifieke deskundigheid zijn inbreng hebben bij het opstellen van een behandelplan, waarbij ook direct afgesproken kan worden wie welke behandeling op zich zal nemen (Chapman, 2005).

Betrouwbaarheid

De werkgroep verwacht dat deze indicator op betrouwbare wijze is te meten en onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert.

Discriminerend vermogen

Aangezien er voldoende variatie in de praktijk lijkt te bestaan verwacht de werkgroep dat de indicator voldoende tussen ziekenhuizen discrimineert en verbeteringen in kwaliteit van zorg zal registreren.[1]

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix

Controle voor verschillen in demografische en sociaaleconomische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is niet nodig volgens de werkgroep.

---

1 Het streven is dat binnen een aantal jaar de meeste ziekenhuizen over een multidimensioneel pijnbehandelprotocol beschikken; de werkgroep verwacht daarom dat na verloop van tijd het discriminerend vermogen van deze indicator snel afneemt.

Registratie

De gegevens die nodig zijn voor deze indicator worden op ziekenhuisniveau verzameld. Voor deze indicator volstaat eens per meetperiode gegevens te verzamelen. Deze structuurindicator heeft een lage registratielast.

Literatuur

Chapman E, Hughes D, Landy A, et al. Challenging the representations of cancer pain: experiences of a multidisciplinairy pain management group in a palliative care unit. Palliat Supp Care 2005;3:43-49.

Jack B, Hillier V, Williams A, et al. Hospital based palliative care teams improve the symptoms of cancer patients. Palliat. Med 2003; 17:498-502.

Peng WL, et al. Multidisciplinairy management of cancer pain: a longitudinal retrospective study on a cohort of end-stage cancer patients. J. Pain and Symptom Manage 2006:32:444-452.

Richtlijn Diagnostiek en behandeling van patiënten met pijn bij kanker. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, Utrecht; 2008.

4. Patiëntenvoorlichting bij patiënten met pijn bij kanker	
Relatie tot kwaliteit Patiënten met pijn bij kanker en hun naasten moeten adequaat worden voorgelicht en geïnstrueerd over pijn en de behandeling ervan. Afhankelijk van de situatie kunnen verpleegkundigen hierbij een belangrijke rol spelen. De gegeven informatie dient aangeboden of aangepast te worden aan het (kennis)niveau van de patiënt, de pijnbehandeling en de conditie van de patiënt. Wanneer mogelijk, en na akkoord van de patiënt zelf, dienen de naaste familieleden en/ of vrienden bij de voorlichting betrokken te worden.	
Operationalisatie 4a. Vinden binnen het ziekenhuis de volgende vormen van voorlichting plaats aan patiënten met pijn bij kanker? • Wordt de KWF-folder pijnbestrijding of een gelijkwaardige 'eigen' folder uitgedeeld? **Ja/Nee** • Is er sprake van een extra voorlichtingsmoment buiten de spreekkamer? **Ja/Nee** • Wordt aan de patiënt informatie gegeven over de mogelijkheden om bij het verergeren van de pijn hulp te zoeken? (beschikbaarheid van een van een pijntelefoon, pijnconsulent of pijnteam)? **Ja/Nee** 4b. Komen bij voorlichting aan patiënten met (pijn bij) kanker minimaal volgende onderwerpen aan bod? • Werking en bijwerking van medicijnen **(Ja/Nee)** • Therapietrouw **(Ja/Nee)** • Pijnbeleving (psychosociale aspecten, hoe ervaart de patiënt de pijn, wanneer wordt de pijn erger of juist minder?) **(Ja/Nee)** • Problemen gerelateerd aan kanker, de behandeling en de gevolgen hiervan. **(Ja/Nee)** • Mogelijke contactpersonen en mogelijkheden voor hulp indien de pijn verergert (bijvoorbeeld de beschikbaarheid van een pijntelefoon, pijnconsulent of pijnteam) **(Ja/Nee)** • Mogelijkheden voor niet-medicamenteuze behandeling van pijn? **(Ja/Nee)**	
Definities Een *pijnconsulent* is deskundig op het gebied van pijn en pijnbestrijding. Onder *therapietrouw* wordt verstaan: de mate waarin iemands gedrag (in termen van medicatie inname, dieet volgen of veranderingen in leefregels uitvoeren) overeenkomt met medisch- of gezondheidsadvies.	
In/ exclusiecriteria	Geen
Type indicator	Structuurindicator
Kwaliteitsdomein	Patiëntgerichtheid

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

In de Wet op de Geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) staat dat patiënten recht hebben op informatie door de zorgverlener. Alleen met voldoende informatie kunnen patiënten goed meedenken en meebeslissen over de behandeling. De WGBO schrijft dit ook voor: de patiënt beslist samen met de hulpverlener. De zorgverlener moet in voor de patiënt te bevatten bewoordingen vertellen over het onderzoek, de voorgestelde behandeling en alternatieven, de mogelijke risico's van de behandeling in relatie tot de gezondheidstoestand van de patiënt.

De werkgroep is van mening dat de informatie voorziening voor patiënten met pijn bij kanker naast de voorgeschreven informatievoorziening in de wet nog op een aantal punten verbeterd kan worden. Navraag bij een aantal ziekenhuizen liet zien dat er variatie bestaat in de mate waarin patiënten met pijn bij kanker worden voorgelicht en de manier waarop. De werkgroep verwacht dat dit bij meer ziekenhuizen het geval is.

<u>Uitdelen van een KWF-kankerbestrijding folder "Pijnbestrijding bij Kanker" of gelijkwaardige folder van het ziekenhuis</u>

Het uitdelen van schriftelijk informatie over pijn bij kanker draagt bij aan een goede voorlichting. Zo zijn patiënten in staat om belangrijke informatie rustig door te nemen of met familie te bespreken. De werkgroep is van mening dat een ziekenhuis ten minste de KWF folder 'Pijnbestrijding bij Kanker' en/of een gelijkwaardige folder van het ziekenhuis dient uit te delen aan patiënten met pijn bij kanker.

Mondelinge voorlichting

Iedere patiënt met pijn bij kanker zou toegang moeten hebben tot laagdrempelige voorlichting. Het geven van voorlichting is laagdrempelig indien de voorlichting bijvoorbeeld gegeven wordt door een verpleegkundige. Deze laagdrempeligheid kan invloed hebben op het begrip en het beklijven van de informatie bij de patiënt. Een (gespecialiseerd) verpleegkundige houdt vaak een spreekuur waardoor het voor patiënten duidelijk is wanneer zij hun vraag kunnen stellen zonder hiervoor te hoeven wachten op de reguliere controle bij de specialist. Belangrijk is dat na afloop van het gesprek gevraagd wordt of de patiënt alles begrepen heeft.

Bij mondelinge voorlichting dienen de volgende onderwerpen aan bod te komen:

- werking en bijwerking van medicijnen;
- medicatietrouw;
- pijnbeleving (hoe ervaart de patiënt de pijn, wanneer wordt de pijn erger of juist minder?);
- mogelijke problemen met betrekking tot eetlust, ontlasting, vermoeidheid, voedselinname en nachtrust;
- wie is de hoofdbehandelaar van de patiënt?
- waar kan de patiënt terecht bij vragen en/of bij verergering van de pijn?

Mogelijkheden tot verbetering

Onder de voorgaande kopjes staan verschillende suggesties voor verbetering van de voorlichting aan patiënten met pijn bij kanker. In de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van patiënten met pijn bij kanker' staat in hoofdstuk 5 'Voorlichting en educatie' meer informatie over mogelijke onderwerpen die tijdens de voorlichting aan bod kunnen komen. Ook voor de mogelijkheden voor de niet-medicamenteuze behandeling van pijn wordt verwezen naar de richtlijn (hoofdstuk 7).

Validiteit

Over de inhoud van patiëntenvoorlichting bestaat zowel in de Nederlandse als in de internationale literatuur een grote mate van overeenstemming (Ferrell 1993; de Wit 1997; Lai 2004; Miaskowski 2004). In tabel 1 staan de onderwerpen samengevat waarover voorlichting en educatie aan patiënten met pijn zouden kunnen gaan.

Het is aangetoond dat voorlichting en educatie leiden tot een reductie van de pijn op korte termijn (Lin 2006, Miaskowski 2004, Oliver 2001, de Wit 1997, Ferrell 1993, Lai 2004, Clotfelter 1999). Daarnaast is het aangetoond dat voorlichting en educatie leiden tot een verbetering van de kennis en attitude van patiënten ten opzichte van pijn en pijnbestrijding op korte termijn (Lin 2006, Kim 2004, Yates 2004, de Wit 1997, Rimer 1987 Ferrell 1993, Chang 2002).

Betrouwbaarheid

De werkgroep verwacht dat deze indicator op betrouwbare wijze is te meten en onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert. Of aspecten van voorlichting daadwerkelijk aan bod komen kan alleen gemeten worden door het bevragen van patiënten. De werkgroep heeft bewust gekozen om te vragen naar het

beschikbare aanbod. Eventueel kan ter onderbouwing naar voorlichtingsmateriaal of – instructies gevraagd worden.

Discriminerend vermogen
Aangezien er voldoende variatie in de praktijk lijkt te bestaan verwacht de werkgroep dat de indicator voldoende tussen ziekenhuizen discrimineert en verbeteringen in kwaliteit van zorg zal registreren.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix
Controle voor verschillen in demografische en sociaaleconomische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is niet nodig volgens de werkgroep.

Registratie
De gegevens die nodig zijn voor deze indicator worden op ziekenhuisniveau verzameld. Voor de registratie van deze indicator kan gebruik worden gemaakt van de onderstaande tabel. Deze structuurindicator heeft een lage registratielast. Het is moeilijk te meten of de op patiëntniveau aangeboden voorlichting daadwerkelijk wordt begrepen door de patiënt.

Indicator 4a: Vinden binnen het ziekenhuis de volgende vormen van voorlichting plaats aan patiënten met pijn bij kanker?	
Wordt de KWF-folder pijnbestrijding of een gelijkwaardige 'eigen' folder uitgedeeld?	**Ja/Nee**
Is er sprake van een extra voorlichtingsmoment buiten de spreekkamer?	**Ja/Nee**
Wordt aan de patiënt informatie gegeven over de mogelijkheden om bij het verergeren van de pijn hulp te zoeken? (bijvoorbeeld de beschikbaarheid van een van een pijntelefoon, pijnconsulent of pijnteam)?	**Ja/Nee** (ja indien één van de hiernaast genoemde aspecten aanwezig is)
Indicator 4b: Komen bij voorlichting aan patiënten met (pijn bij) kanker minimaal volgende onderwerpen aan bod?	
Werking en bijwerking van medicijnen	**Ja/Nee**
Therapietrouw	**Ja/Nee**
Pijnbeleving (psychosociale aspecten, hoe ervaart de patiënt de pijn, wanneer wordt de pijn erger of juist minder?)	**Ja/Nee**
Problemen gerelateerd aan kanker, de behandeling en de gevolgen hiervan.	**Ja/Nee**
Mogelijke contactpersonen en mogelijkheden voor hulp indien de pijn verergert (bijvoorbeeld de beschikbaarheid van een pijntelefoon, pijnconsulent of pijnteam)	**Ja/Nee** (ja indien één van de hiernaast genoemde aspecten aanwezig is)
Mogelijkheden voor niet-medicamenteuze behandeling van pijn.	**Ja/Nee**
Score: aantal keer 'ja' (zowel voor indicator 4a als 4b)	**[invullen] uit 9 items**

Literatuur

Chang MC, Chang YC, et al. Overcoming patient-related barriers to cancer pain management for home care patients. A pilot study. Cancer Nurs 2002;25(6):470-6.

Clotfelter CE. The effect of an educational intervention on decreasing pain intensity in elderly people with cancer. Oncol Nurs Forum 1999;26(1):27-33.

De Wit R, van Dam F, Zandbelt L, et al. A pain education program for chronic cancer pain patients: follow-up results from a randomized controlled trial. Pain 1997;73(1):55-69.

Ferrell BR, Rhiner M, et al. Development and implementation of a pain education program. Cancer 1993;72(11 Suppl): 3426-32.

Kim JE, Dodd M, et al. The PRO-SELF pain control program improves patients' knowledge of cancer pain management. Oncol Nurs Forum 2004;31(6): 1137-43.
Lai YH, Guo SL, et al. Effects of brief pain education on hospitalized cancer patients with matig to severe pain. Support Care Cancer 2004;12(9):645-52.
Lin CC, Chou PL, et al. Long-term effectiveness of a patient and family pain education program on overcoming barriers to management of cancer pain. Pain 2006;122(3):271-81.
Miaskowski C, Dodd M, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of a self-care intervention to improve cancer pain management. J Clin Oncol 2004;22(9):1713-20.
Oliver JW, Kravitz RL, et al. Individualized patient education and coaching to improve pain control among cancer outpatients. J Clin Oncol 2001;19(8):2206-12.
Richtlijn Diagnostiek en behandeling van patiënten met pijn bij kanker. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, Utrecht; 2008.
Rimer B, Levy MH, Keintz MK, et al. Enhancing cancer pain control regimens through patient education. Patient Educ Couns 1987;10(3):267-77.
Yates P, Edwards H, et al. A randomized controlled trial of a nurse-administered educational intervention for improving cancer pain management in ambulatory settings. Patient Educ Couns 2004;53(2): 227-37.

Bijlage 4 Pijnschalen en meetinstrumenten

In deze bijlage bij de richtlijn zijn de volgende pijnschalen en meetinstrumenten opgenomen:

- DN4
- BPI
- MPQ
- Landelijke pijnanamnese verpleegkundigen
- PainDETECT

Bijlage 5 Samenvatting resultaten patiëntenenquête bij Richtlijn Pijn bij Kanker

In het kader van de herziening van de richtlijn Pijn bij Kanker hebben het Kennisinstituut van Medisch Specialisten en de Leven met Kanker beweging een web-based enquête gehouden onder patiënten met kanker naar hun ervaringen ten aanzien van de behandeling van pijn. De richtlijn Pijn bij Kanker geeft aanbevelingen over de signalering, diagnostiek, medicamenteuze behandeling, niet-medicamenteuze behandeling, voorlichting en begeleiding van volwassen patiënten met pijn bij kanker. De richtlijn kan door artsen ook worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten en diens naasten.

Het is belangrijk dat patiënten inbreng hebben bij de ontwikkeling van richtlijnen aangezien zij de zorg ontvangen. Richtlijnen bieden patiënten de zekerheid dat de zorgverlener handelt volgens de maatstaven die een goede behandeling garanderen. Patiënten kunnen kwaliteitseisen en behandeldoelen inbrengen en daarmee hun aanspraak op zorg onderbouwen. Deze inbreng hebben wij vormgegeven met deze korte vragenlijst. Daarnaast biedt deze vragenlijst inzichten in de ervaringen en behoeften van patiënten ten aanzien van de pijnbehandeling bij kanker. Deze informatie kan worden gebruikt ter bevordering van de implementatie van de richtlijn.

De vragenlijst bestaat uit 20 vragen en is opgebouwd uit vijf onderdelen, namelijk taakverdeling, therapietrouw, voorlichting, multidimensionele benadering en een aantal profielvragen (zie bijlage). Om de respondenten de gelegenheid te geven volledig anoniem te antwoorden was geen van de vragen verplicht in te vullen en kon worden overgeslagen. Hieronder volgt per onderdeel een korte samenvatting van de resultaten, waarbij tussen haakjes (n='x') wordt aangeven hoeveel respondenten de vraag/het antwoord invulden.

Profielvragen

In totaal hebben 431 patiënten met kanker gereageerd op de vragenlijst waarvan 83% (n=359) aangaf nu of in het verleden pijn te hebben ervaren als gevolg van kanker of de behandeling van kanker. De vragenlijst werd door meer vrouwen (66%; n=169) dan mannen ingevuld. 36% (n=91) van de respondenten was op het moment van invullen van de vragenlijst onder behandeling voor pijn bij kanker. Zij zijn/waren onder behandeling voor uiteenlopende vormen van kanker, zoals borstkanker, darmkanker, longkanker, slokdarmkanker, prostaatkanker.

Taakverdeling

Bij het begeleiden en behandelen van patiënten met kanker en pijn zijn veelal verschillende zorgverleners betrokken. Op de vraag welke zorgverleners betrokken zijn/waren bij de pijnbehandeling werden de oncoloog (57%), huisarts (49%) en oncologieverpleegkundige (31%) het vaakst genoemd.

Vaak ontvangt u als patiënt tegelijktijdig of opeenvolgend adviezen van verschillende zorgverleners. In de richtlijn zijn adviezen opgenomen over hoe de

verantwoordelijkheden rondom de gezamenlijke behandeling van pijn te organiseren. Bijvoorbeeld door met alle betrokken hulpverleners af te spreken wie voor de patiënt het eerste aanspreekpunt is voor de behandeling van pijn en dit vast te leggen in de diverse afzonderlijke patiëntendossiers (huisarts, ziekenhuis, verpleeghuis, thuiszorg etc.). Op de vraag wie als eerste aanspreekpunt dient/diende bij de pijnbehandeling werden eveneens de oncoloog (24%), huisarts (15%), oncologieverpleegkundige (15%) het vaakst genoemd. 92% van de respondenten gaf aan het belangrijk te vinden een eerste aanspreekpunt voor de behandeling van pijn te hebben, waarbij de oncoloog (27%), de oncologieverpleegkundige (19%) en huisarts (17%) het vaakst als meest geschikte zorgverlener werden genoemd.

De richtlijnwerkgroep beveelt zorgverleners aan om bij ieder contactmoment met de patiënt zijn/haar actueel medicatieoverzicht te bespreken. De werkgroep is hierbij van mening dat de patiënt bij elk contact met een hulpverlener zelf een actueel medicatieoverzicht bij zich dient te hebben. Op de vraag of de patiënt zelf verantwoordelijk is voor het meenemen van een actueel medicatieoverzicht bij ieder contact met een zorgverlener antwoordt 70% van de respondenten dat hij/zij het daar mee eens is. Hoewel het grootste deel van de respondenten zich hierin kan vinden lijkt dit een belangrijk aspect waarbij de implementatie van de richtlijn extra aandacht voor moet zijn.

Therapietrouw

Voor veel medicijngebruikers is het niet makkelijk om iedere dag weer trouw hun medicatie te nemen. Zij gebruiken hun medicijnen niet in overeenstemming met het advies van de zorgverlener. Daar zijn verschillende redenen voor. Mensen vergeten het, willen liever geen geneesmiddelen gebruiken, of stoppen vanwege bijwerkingen. Therapietrouw is de mate waarin de patiënt zijn of haar behandeling uitvoert in overeenstemming met de afspraken die hij of zij heeft gemaakt met zijn behandelaar. Kortom: het correct, dus volgens voorschrift gebruiken van geneesmiddelen.

74% (n=221) van de respondenten heeft ooit medicijnen voorgeschreven gekregen ter behandeling van pijn bij kanker. Op de vraag (n=220) of het altijd lukt(e) om de voorgeschreven pijnmedicatie volgens het advies van de zorgverlener in te nemen antwoorde 54% ‘altijd’, 40% ‘meestal wel’, 5% ‘meestal niet’ en 1% ‘nooit’. De meest genoemde redenen voor het niet volgens advies innemen nan pijnmedicatie zijn: het liever niet gebruiken van medicatie (door 28% van de respondenten), het vergeten in te nemen (26%), het alleen gebruiken volgens eigen inzicht (26%), angst voor bijwerkingen (18%). Ook werd door 15% van de respondenten op deze vraag aangegeven pijn medicatie niet te gebruiken volgens advies omdat deze vindt dat hij/zij al teveel medicatie moet innemen. Vaak genoemde suggesties ter verbetering van het volgens advies innemen van medicatie zijn onder andere een wekker/ alarm, sms-dienst of app.

Voorlichting

Het geven van doelgerichte voorlichting specifiek over pijn en pijnbeleving is vaak erg belangrijk voor patiënten. Graag willen wij dit met deze richtlijn deze voorlichting meer structureel in de werkwijze van zorgverleners inbedden en hebben met de vragenlijst naar ervaringen met de inzet van voorlichting door zorgverleners gevraagd. In onderstaande

tabel worden de resultaten weergeven van een aantal stellingen die aan de respondenten zijn voorgelegd ten aanzien van de ervaringen en behoeften bij de pijnbehandeling:

Tabel B2.1 Ervaringen ten aanzien van pijnbehandeling bij kanker

	Helemaal mee oneens	Mee oneens	Mee eens	Helemaal mee eens
Ik kreeg voldoende voorlichting over pijn en pijnmedicatie en hoe hiermee om te gaan tijdens mijn behandeling van kanker (n=275)	9%	29%	49%	13%
Ik kreeg genoeg tijd en ruimte om vragen te stellen over de behandeling van mijn pijnklachten (n=269)	5%	19%	53%	23%
De voorlichting over pijn heeft mij geholpen om met mijn pijnklachten om te gaan (n=269)	10%	33%	45%	11%
Ik zou graag hulp krijgen om mijn pijn beter met mijn behandelaar te kunnen bespreken (n=272)	16%	46%	30%	9%

Respondenten die aangaven graag hulp krijgen om pijn beter met de behandelaar te kunnen bespreken werd gevraagd welke hulpmiddelen zij daarbij nuttig zouden zijn. 49% van de respondenten gaf aan dat zij het consult graag vooraf bespreken met een verpleegkundige. Ook informatie op een website en een informatiefolder werden door respectievelijk 30% en 27% als bruikbare middelen gezien.

Multidimensionele benadering

Pijn is niet alleen van lichamelijke oorsprong, maar kan bijvoorbeeld ook voorkomen wanneer u bezorgd bent over de prognose van uw ziekte, uzelf isoleert van uw omgeving, of vragen stelt over uw toekomst. Arsten noemen dit de lichamelijke, psychologische en sociale dimensies van pijn. In onderstaande tabel worden de resultaten weergeven van een aantal stellingen die aan de respondenten zijn voorgelegd ten aanzien van de multidimensionele benadering (en de ervaringen en behoeften hierbij) bij de pijnbehandeling:

Tabel B2.2 Behoeften ten aanzien van pijnbehandeling bij kanker

	Helemaal niet	Nauwelijks	Een beetje	Veel	Zeer veel	Weet niet/n.v.t.
Bij de behandeling van mijn pijnklachten was er voldoende aandacht voor alle mogelijke oorzaken, gevolgen en dimensies van de pijn en werd niet alleen gekeken naar lichamelijke klachten en pijnmedicatie (n=260)	7%	19%	31%	28%	9%	6%
Had u er behoefte aan dat er tijdens uw behandeling aandacht werd besteed aan alle mogelijke oorzaken en gevolgen van de pijn? (n=260)	1%	3%	19%	49%	25%	2%
Tijdens mijn behandeling wordt/werd behalve aan mijn pijn ook aandacht besteed aan de psychische aspecten zoals angst, verdriet, spanning, boosheid (n=259)	15%	26%	27%	21%	9%	2%
Had u er behoefte aan dat er tijdens uw behandeling aandacht werd besteed aan deze psychische aspecten? (n=259)	5%	8%	25%	37%	21%	3%

Tijdens mijn behandeling wordt/werd behalve aan mijn pijn ook aandacht besteed aan de sociale aspecten van pijn zoals de gevolgen van mijn pijn op mijn sociale leven, zoals het omgaan met andere mensen, werkzaamheden etc. (n=260)	18%	33%	25%	18%	4%	3%
Had u er behoefte aan dat er tijdens uw behandeling aandacht werd besteed aan deze sociale aspecten? (n=260)	5%	11%	27%	38%	17%	2%
Tijdens mijn behandeling wordt/werd behalve aan mijn pijn ook aandacht besteed aan de zingevings/spirituele aspecten van pijn, zoals verlies / verandering van identiteit en confrontatie met sterfelijkheid (n=257)	36%	30%	17%	11%	2%	4%
Had u er behoefte aan dat er tijdens uw behandeling aandacht werd besteed aan deze zingevings / spirituele aspecten? (n=256)	21%	19%	23%	23%	11%	4%
Ik vind (vond) het makkelijk om over pijnklachten te praten met mijn behandelend arts (n=251)	5%	9%	22%	33%	27%	5%
Ik vind (vond) het makkelijk om over pijnklachten te praten met mijn oncologie verpleegkundige (n=257)	4%	7%	12%	35%	26%	16%
Ik vind (vond) het makkelijk om over pijnklachten te praten met mijn huisarts (n=256)	7%	7%	12%	34%	29%	11%

Vragenlijst Richtlijn Pijn bij Kanker

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) wordt momenteel gewerkt aan de revisie van de richtlijn Pijn bij Kanker (2008). De richtlijn geeft aanbevelingen over de signalering, diagnostiek, medicamenteuze behandeling, niet-medicamenteuze behandeling, voorlichting en begeleiding van volwassen patiënten met pijn bij kanker. De richtlijn kan door artsen ook worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten en diens naasten.

Het is belangrijk dat patiënten inbreng hebben bij de ontwikkeling van richtlijnen aangezien zij de zorg ontvangen. Deze inbreng willen wij vormgeven met deze korte vragenlijst.

Taakverdeling

Bij het begeleiden en behandelen van patiënten met kanker en pijn zijn veelal verschillende zorgverleners betrokken. Vaak ontvangt u als patiënt tegelijktijdig of opeenvolgend adviezen van verschillende zorgverleners. In de richtlijn worden adviezen opgenomen over hoe de verantwoordelijkheden rondom de gezamenlijke behandeling van pijn te organiseren. Graag stellen wij een aantal vragen over welke zorgverleners bij uw behandeling betrokken waren.

1. Welke zorgverleners zijn/waren betrokken bij uw pijnbehandeling? (meerdere antwoorden mogelijk)

☐ huisarts
☐ specialist ouderen geneeskunde
☐ anesthesioloog
☐ oncoloog
☐ neuroloog
☐ hematoloog
☐ gynaecoloog
☐ uroloog
☐ MDL-arts
☐ verpleegkundig specialist
☐ oncologieverpleegkundige
☐ pijnverpleegkundige
☐ palliatief verpleegkundige
☐ anders, namelijk ……

2. Wie is/was je eerste aanspreekpunt bij de pijnbehandeling?

☐ huisarts
☐ specialist ouderen geneeskunde
☐ anesthesioloog
☐ oncoloog
☐ neuroloog
☐ hematoloog
☐ gynaecoloog
☐ uroloog
☐ MDL-arts
☐ verpleegkundig specialist
☐ oncologieverpleegkundige
☐ pijnverpleegkundige
☐ palliatief verpleegkundige
☐ anders, namelijk ……
☐ niemand

3. Ik vind het belangrijk dat ik een vast aanspreekpunt heb ten aanzien van mijn behandeling van pijn bij kanker? (helemaal mee oneens – helemaal mee eens)

4. Welke zorgverlener zou voor jou het meest geschikt zijn als eerste aanspreekpunt?

☐ huisarts
☐ specialist ouderen geneeskunde
☐ anesthesioloog
☐ oncoloog
☐ neuroloog
☐ hematoloog
☐ gynaecoloog
☐ uroloog
☐ MDL-arts
☐ verpleegkundig specialist
☐ oncologieverpleegkundige
☐ pijnverpleegkundige
☐ palliatief verpleegkundige
☐ anders, namelijk ……
☐ niemand

5. Ik vind dat ik als patiënt zelf verantwoordelijk ben voor het meenemen van een actueel medicatieoverzicht bij ieder contact met een zorgverlener. (helemaal mee oneens – helemaal mee eens)

Therapietrouw

Voor veel medicijngebruikers is het niet makkelijk om iedere dag weer trouw hun medicatie te nemen. Zij gebruiken hun medicijnen niet in overeenstemming met het advies van de zorgverlener. Daar zijn verschillende redenen voor. Mensen vergeten het, willen liever geen geneesmiddelen gebruiken, of stoppen vanwege bijwerkingen. Therapietrouw is de mate waarin de patiënt zijn of haar behandeling uitvoert in overeenstemming met de afspraken die hij of zij heeft gemaakt met zijn behandelaar. Kortom: het correct, dus volgens voorschrift gebruiken van geneesmiddelen. Graag stellen wij u een aantal vragen over uw ervaringen met medicatiegebruik.

6. Het lukt mij niet om mijn voorgeschreven pijnmedicatie bij kanker volgens het met mijn zorgverlener advies in te nemen. (helemaal mee oneens – helemaal mee eens)

Zo ja:

a. Wat zijn redenen dat het niet altijd lukt om uw pijnmedicatie in te nemen? (meerdere antwoorden mogelijk)

☐ Ik heb teveel medicatie die ik moet innemen
☐ Ik heb te weinig medicatie die ik moet innemen
☐ Ik heb het idee dat de medicatie niet werkt
☐ Ik weet via een bekende dat de medicatie niet werkt
☐ Ik vergeet mijn medicatie in te nemen
☐ Ik wil liever geen geneesmiddelen gebruiken
☐ Ik heb angst voor bijwerkingen
☐ Ik gebruik de medicatie niet omdat ik anders geen auto mag rijden
☐ Ik gebruik de medicatie niet volgens schema, maar alleen als ik dat zelf nodig vind
☐ Anders, namelijk…

b. Wat zou u helpen om uw pijnmedicatie volgens schema in te nemen?

☐ OPEN VRAAG

Voorlichting
Het geven van doelgerichte voorlichting specifiek over pijn en pijnbeleving is vaak erg belangrijk voor patiënten. Graag willen wij dit met deze richtlijn deze voorlichting meer structureel in de werkwijze van zorgverleners inbedden. wij zijn dan ook benieuwd naar uw ervaringen met de inzet van voorlichting door zorgverleners.

7. Ik kreeg voldoende voorlichting over pijn en pijnmedicatie en hoe hiermee om te gaan tijdens mijn behandeling van kanker. (helemaal mee oneens – helemaal mee eens)
8. Ik kreeg genoeg tijd en ruimte om vragen te stellen over de behandeling van mijn pijnklachten.(helemaal mee oneens – helemaal mee eens)
9. De voorlichting over pijn heeft mij geholpen om met mijn pijnklachten om te gaan.(helemaal mee oneens – helemaal mee eens)
10. Ik zou graag hulp krijgen om mijn pijn beter met mijn behandelaar te kunnen bespreken. (helemaal mee oneens – helemaal mee eens)

a. Zo ja, waaruit zou deze hulp moeten bestaan? (maximaal 2 antwoorden)

☐ Het voorbespreken van het consult met een andere patiënt
☐ Het voorbespreken van het consult met een verpleegkundige
☐ Het voorbespreken van het consult met een mantelzorger
☐ Informatie met op een website
☐ Een informatiefolder met veelgestelde vragen tijdens een consult.

Multidimensionele benadering (helemaal mee oneens – helemaal mee eens)
Pijn is niet alleen van lichamelijke oorsprong, maar kan bijvoorbeeld ook voorkomen wanneer u bezorgd bent over de prognose van uw ziekte, uzelf isoleert van uw omgeving, of vragen stelt over uw toekomst. Arsten noemen dit de lichamelijke, psychologische en sociale dimensies van pijn. Graag stellen wij u hierover een aantal vragen.

11. Bij de behandeling van mijn pijnklachten was er voldoende aandacht voor alle mogelijke oorzaken, gevolgen en dimensies van de pijn en werd niet alleen gekeken naar lichamelijke klachten en pijnmedicatie.
12. Had u er behoefte aan dat er tijdens uw behandeling aandacht werd besteed aan alle mogelijke oorzaken en gevolgen van de pijn? (helemaal niet – nauwelijks – een beetje – veel – zeer veel)
13. Tijdens mijn behandeling wordt/werd behalve aan mijn pijn ook aandacht besteed aan de psychische aspecten zoals angst, verdriet, spanning, boosheid.
14. Had u er behoefte aan dat er tijdens uw behandeling aandacht werd besteed aan deze psychische aspecten? (helemaal niet – nauwelijks – een beetje – veel – zeer veel)
15. Tijdens mijn behandeling wordt/werd behalve aan mijn pijn ook aandacht besteed aan de sociale aspecten van pijn zoals de gevolgen van mijn pijn op mijn sociale leven, zoals het omgaan met andere mensen, werkzaamheden etc.
16. Had u er behoefte aan dat er tijdens uw behandeling aandacht werd besteed aan deze sociale aspecten? (helemaal niet – nauwelijks – een beetje – veel – zeer veel)
17. Tijdens mijn behandeling wordt/werd behalve aan mijn pijn ook aandacht besteed aan de zingevings/spirituele aspecten van pijn, zoals verlies / verandering van identiteit en confrontatie met sterfelijkheid.

18. Had u er behoefte aan dat er tijdens uw behandeling aandacht werd besteed aan deze zingevings / spirituele aspecten? (helemaal niet – nauwelijks – een beetje – veel – zeer veel)
19. Ik vind (vond) het makkelijk om over pijnklachten te praten met mijn behandelend arts (helemaal mee oneens – helemaal mee eens)
20. Ik vind (vond) het makkelijk om over pijnklachten te praten met mijn oncologie verpleegkundige (helemaal mee oneens – helemaal mee eens en nvt)
21. Ik vind (vond) het makkelijk om over pijnklachten te praten met mijn huisarts (helemaal mee oneens – helemaal mee eens)

Profielvragen

- Wat is uw geslacht?
  - ☐ Man
  - ☐ Vrouw
- Wat is uw leeftijd?
- Bent u momenteel onder behandeling voor kanker?
  - ☐ Ja
  - ☐ Nee
- Bent u momenteel onder behandeling voor pijn?
  - ☐ Ja
  - ☐ Nee
- Wanneer werd bij u de diagnose kanker gesteld?
- Welke soort kanker is bij u gediagnostiseerd?
- Wat is uw hoogst voltooide opleiding?
  - ☐ Geen opleiding
  - ☐ Lagere school / basisonderwijs
  - ☐ LBO, VBO, LTS, LHNO, VMBO
  - ☐ MAVO, VMBO-t, MBO-kort
  - ☐ MBO, MTS, MEAO
  - ☐ HAVO, VWO, Gymnasium
  - ☐ HBO, HEAO, PABO, HTS
  - ☐ Universiteit
  - ☐ Anders, namelijk

Bijlage 6 Verslag invitational conference Richtlijn Pijn bij Kanker

Datum: donderdag 16 januari 2014
Tijd: 18.00-21.00 uur
Locatie: Domus Medica te Utrecht

Aanwezig: C. Itz (VGZ); N. Huiskes (CZ); W. Oldenmenger (V&VN Oncologie); A.M.M. Mathot (NHG); P. Evers (NFK); S. Verhage (V&VN Pijnverpleegkundigen); C. de Weerd (NVKG); J. Jongen (NVN); C. Laarakker (Prostaatkankerstichting en NFK); R. Westerink (Verenso); M. Oortman (NHG); K. Vissers (voorzitter richtlijncommissie); A. Hagemeijer (Kennisinstituut van Medisch Specialisten); P. Broos (Kennisinstituut van Medisch Specialisten)

Opening
De voorzitter van de richtlijncommissie Prof. dr. Kris. Vissers opent de bijeenkomst en heet iedereen van harte welkom.

Korte schets van het richtlijnproces
Prof. dr. Kris Vissers schetst kort hoe dit richtlijnproject tot stand is gekomen.

In april 2013 is een subsidieaanvraag ingediend bij de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) voor de herziening van de richtlijn Pijn bij Kanker uit 2008. Dit project is geïnitieerd en gefinancierd door de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA). De looptijd van het project is november 2013 – april 2015 en wordt ondersteund door het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (Kennisinstituut).

De huidige richtlijn Pijn bij Kanker is vanwege nieuwe wetenschappelijke inzichten inhoudelijk toe aan een revisie. Naast het redactioneel aanpassen van de bestaande richtlijntekst van de richtlijn Pijn bij Kanker zal geïnventariseerd worden of het mogelijk is om de Landelijke richtlijn Pijn 2.0. (IKNL, 2010) te integreren in de richtlijn Pijn bij Kanker. Hierover zal Kris Vissers telefonisch contact hebben met Alexander de Graeff van de NVMO.

De NVA heeft deze invitational conference georganiseerd om in de voorbereidende fase relevante veldpartijen te horen omtrent gepercipieerde knelpunten en aandachtspunten voor de herziening van de richtlijn. Het is de bedoeling dat de geactualiseerde richtlijn zo veel mogelijk aansluit bij de behoeften uit de praktijk. Naast de invitational conference is het streven om een focusgroepbijeenkomst met patiënten te organiseren om input vanuit het patiëntperspectief te verkrijgen. Het is de taak van de kerngroep en klankbordgroep om uiteindelijk de scope van de richtlijn te bepalen.

In de richtlijn is ruimte voor het uitwerken van tien uitgangsvragen en maximaal drie indicatoren. Hierbij wordt door de aanwezigen aangegeven dat het wenselijk is bij de ontwikkeling van de indicatoren een link te maken met de VMS thema's.

Daarnaast zal een patiëntensamenvatting en een implementatieplan worden opgesteld en worden lancunes in kennis geïdentificeerd. Om de implementatie van de richtlijn te verbeteren ten opzichte van de vorige richtlijn Pijn bij Kanker is ervoor gekozen om per uitgangsvraag stimulerende en belemmerende aspecten ten aanzien van implementatie uit te werken. Binnen dit richtlijnproject is de uitvoering budget impact analyse niet opgenomen.

Prof. dr. Kris. Vissers oppert om de richtlijn in het Engels te publiceren. Hierop wordt positief gereageerd met de kanttekening dat dit eventueel de implementatie in de Nederlandse setting negatief kan beïnvloeden. Er wordt dan ook geopperd de aanbevelingen in ieder geval zowel het Nederlands als het Engels te formuleren.

Het onderscheid tussen kern- en klankbordgroep wordt kort uitgelegd. De kerngroep zal de daadwerkelijke richtlijn gaan ontwikkelen en teksten schrijven. De klankbordgroep wordt op gezette momenten geraadpleegd commentaar op de conceptrichtlijn te geven.

De eerste klankbordgroepvergadering staat op 4 februari gepland. Aansluitend aan deze vergadering vindt een kerngroepvergadering plaats zodat besluiten kunnen worden genomen over de uitgangsvragen en de taakverdeling. Kerngroepleden worden ook verwacht aan de klankbordgroepvergadering deel te nemen en dit zal in het plan van aanpak expliciet vermeld worden.

Inhoudelijk discussie

Ter voorbereiding op deze invitational is de genodigde partijen gevraagd de uitgangsvragen uit de richtlijn Pijn bij Kanker uit 2008 te scoren op relevantie voor herziening. Daarnaast hebben zij de uitgangsvragen geprioriteerd ten aanzien van herziening en is hen gevraagd aanvullende knelpunten voor de richtlijn aan te dragen. Aan de hand van deze inventarisatie en de aanvullende knelpunten is een inhoudelijke discussie gevoerd over de relevantie van de uitgangsvragen en de knelpunten met betrekking tot de scope van de herziene richtlijn.

Hieronder een korte weergave van de discussie over de uitgangsvragen die het hoogst scoorden op relevantie voor herziening en de overige aangedragen knelpunten.

Uitgangsvraag 3: Wanneer en door wie moet pijn bij patiënten met kanker worden geëvalueerd?

- Neurologen zijn vaak helemaal niet betrokken bij de pijnbehandeling, terwijl pijn symptomatisch dient te worden behandeld waarbij dus ook de oorzaak behandelen.
- Bij revisie van de uitgangsvraag dient ook rekening te worden gehouden met de te verwachten ontwikkelingen in de organisatie van zorg in de toekomst. Afstemming 1^{e} en 2^{e} lijn; afspreken wie wat doet. Het is waarschijnlijk dat er in de nabij toekomst meer zorg zal worden geleverd in de eerste lijn. Daarnaast is een taakherschikking voor verpleegkundig specialisten en PA's te verwachten.
- Aansluitend op bovenstaand punt dient ook aandacht te worden besteed aan het verantwoordelijkheidsvraagstuk. Dus: wie is hoofdbehandelaar? Waar ligt de verantwoordelijkheid voor de zorg en wanneer? Momenteel bepaald de behandelfase waarin de patiënt zich bevindt door wie hij wordt behandeld voor pijn bij kanker. Er is momenteel onduidelijkheid rondom de continuïteit van zorg.

- Deze uitgangsvraag zou ook moeten gaan om de vraag: hoe evalueer je?

Uitgangsvraag 11: Wat is de rol van opioïden?
- De aanwezigen geven aan dat er nieuwe evidence over de effectiviteit en toxiciteit beschikbaar is over bestaande middelen die zijn beschreven in oude richtlijn.
- Tevens zijn er nieuwe middelen op de markt gekomen die niet zijn beschreven in oude richtlijn. Voor een aantal van deze middelen geldt dat deze in de nieuwe richtlijn dienen te worden opgenomen.
- Doorbraakpijn dient te worden opgenomen in de herziene richtlijn; hoe te meten en welke behandeling de voorkeur heeft.
- Aandacht schenken aan de werking van opioïden; trage en snelle afgifte. Daarnaast is in de huidige richtlijn onvoldoende aandacht geschonken aan opioïde geïnduceerde pijn. Mogelijk dat een Europese richtlijn bruikbaar is bij de beantwoording van deze vraag.
- Eveneens dient de richtlijn een uitspraak te doen over de bijwerkingen en het juiste gebruik van opioiden. Daarbij dient ook ingegaan te worden op het belang van minderen (welke beleid dient gevolgd te worden bij het minderen of ophogen van opioïden, omdat een patiënt minder gevoelig wordt voor het middel?). Een bijwerking van opioïden is het ontstaan van delier (vooral bij ouderen), obsitpatie.

Uitgangsvraag 25: Hoe is de voorlichting en educatie (pijninstructie, omgaan met pijn) van de patiënt georganiseerd?
- De vraag wordt tijdens de discussie opnieuw geformuleerd: hoe dient voorlichting en educatie (pijninstructie, omgaan met pijn) van de patiënt te worden georganiseerd?
- Er wordt opgemerkt dat er veel versterkende/onderbouwende literatuur is verschenen, maar de aanbeveling zal waarschijnlijk niet veranderen. Dit knelpunt betreft dan ook een implementatieprobleem van de vorige richtlijn.
- Educatie maakt nog geen deel uit van geïntegreerde pijnbehandeling: er dienen meer producten te worden ontwikkeling ten behoeve van de implementatie van de richtlijn.
- Er wordt opgemerkt dat een participatiemodel ontbreekt, waarbij bijvoorbeeld vragenlijst voor de patiënt heel nuttig kan zijn. Chris Laarakkers (aanwezig namens de prostaatkankerstichting en de NFK) heeft hierover een concreet voorbeeld uit de richtlijn prostaatcarcinoom (hoofdstuk 10.4).
- Therapietrouw van de patiënt is een knelpunt evenals de houding van de patiënt ten opzichte van pijn.

Uitgangsvraag 4: Hoe wordt pijn bij patiënten met kanker gemeten?
- Het knelpunt dat aan deze uitgangsvraag ten grondslag ligt is onderdiagnostiek van pijn bij kanker. Sinds het verschijnen van de vorige richtlijn Pijn bij Kanker is de anamnese hetzelfde gebleven en zijn is geen nieuwe bewijs over pijnschalen verschenen.
- Aanvullende vraag: Wat is de rol van pijn observatiemethoden, bijvoorbeeld bij een oudere met dementie en kanker?
- Roland Westerink (Verenso) merkt op dat de Richtlijn Chronische Pijn bij ouderen de (Verenso) nuttig kan zijn bij de uitwerking van deze uitgangsvraag en dat hiernaar verwezen kan worden.

- Ook wordt verwezen naar een notitie van Marieke van den Beuken “Pijnbestrijding: een vak apart” (Prostaatkanker Magazine van de Prostaatkanker Stichting, 2013).
- Er is aangegeven dat uitgangsvraag 3 en 4 eventueel samengevoegd kunnen worden.

Uitgangsvraag 12: Wat is de rol van adjuvante analgetica?
- De aanwezigen beoordelen deze uitgangsvraag als relevant voor herziening.
- Sinds het verschijnen van de richtlijn Pijn bij Kanker zijn nieuwe artikelen over neuropatische pijn verschenen welke kunnen worden verwerkt in de nieuwe richtlijn; de definitie van neuropatische pijn in bijvoorbeeld aangepast.
- De aanwezigen zijn het erover eens dat in de herziene richtlijn aandacht moet worden besteed aan medicinale cannabis. Wel wordt opgemerkt dat het gebruik hiervan bij kanker waarschijnlijk onvoldoende is onderzocht om stellige aanbevelingen over te doen.
- Over het gebruik van Ketamine is veel onenigheid. In de richtlijn dient een uitspraak opgenomen te worden dat het een voorbehouden handeling is voor gespecialiseerde artsen en dan terughoudendheid in acht genomen moet worden gezien het gevaar op levernecrose.

Uitgangsvraag 10: Wat is de rol van niet-opioïden?
- De aanwezigen beoordelen deze uitgangsvraag als niet relevant voor herziening.
- Er zijn echter wel wat vragen vanuit NHG. Bovendien zou medicinale cannabis hier wellicht een plek kunnen hebben.
- Er wordt kort gediscussieerd over Codeïne waarbij wordt gesteld dat 50% van de Nederlanders kan codeine niet omzetten in morfine, dus mag eigenlijk niet meer worden voorgeschreven. Hierover wordt in oude richtlijn al een uitspraak over gedaan.

Uitgangsvraag 22: Hoe kan een optimale communicatie tot stand komen tussen alle bij de patiënt betrokken zorgverleners en tussen zorgverleners en patiënt en/of zijn omgeving?
- De aanwezigen beoordelen deze uitgangsvraag als relevant voor herziening.
- Misschien belangrijkste vraag van allemaal!

Uitgangsvraag 18: Welke patiëntengroepen (ouderen, patiënten met nierinsuffiëntie, patiënten in de terminale fase) met pijn bij kanker vereisen speciale aandacht?
- De aanwezigen beoordelen deze uitgangsvraag als relevant voor herziening.
- Belangrijk is vooral WELKE speciale aandacht geconcretiseerd wordt. Herformulering van de uitgangsvraag is dus nodig

Uitgangsvraag 24: Hoe stellen hulpverleners de patiënt in staat de pijn zo zelfstandig mogelijk te managen?
- Deze uitgangsvraag dient te worden ondergebracht bij vraag 25.
- Wagner model is bruikbaar bij de beantwoording van deze uitgangsvraag.

Uitgangsvraag 13: Waaraan dient het behandelingsplan minimaal te voldoen?
- Deze uitgangsvraag is uitgebreid beschreven in de vorige richtlijn. Ook hier is sprake van een implementatieprobleem en dient bij de herziening aandacht geschonken te worden aan de bevorderende en belemmerende factoren.

Aanvullende knelpunten

Doorbraakpijn (EONS richtlijn)

- IR morfine/oxycodon/hydromorfon vs. snelwerkende fentanylpreparaten.

Gebruik Tramal binnen de pijnbehandeling

- Negatief advies en verwijzen naar Verenso.

Wat is de rol van denosumab?

- Zeer belangrijk en meenemen bij niet opioïden.

Monitoring en management van toxiciteit van (medicamenteuze) behandeling?

- Zeer belangrijk en meenemen bij opioïden.

Behandelalgoritme (stroomdiagram: wanneer welke behandeling, welke combinaties, bij welke patiëntgroepen, evaluatiemomenten

- Niet mogelijk vanuit ebm standpunt, maar wel interessante vraag.

Effectiviteit van bewegen (oncologische revalidatie) op de reductie van pijn bij kanker?

- Dit is potentieel een interessant onderwerp om een uitgangsvraag over te formuleren. Waarschijnlijk zijn hierover een aantal nieuwe publicaties beschikbaar.
- Dit onderwerp past goed in self management programma (bijvoorbeeld van Hans Timmermans) voor patiënten.
- Ook psycho educatie, cognitieve stimulatie en mindfulness zijn nieuwe onderwerpen.
- Definitie van total pain opnemen in de richtlijn

Meten van pijn bij patiënten met verlaagd bewustzijn en/of zich niet verbaal kunnen uiten

- Het uitwerken van dit onderwerp is reeds gedaan door Verenso

Meten van therapietrouw ten aanzien van pijnmedicatie?

- Apart thema of beschrijven bij opioïden?
- Past bij de reeds geformuleerde uitgangsvraag over voorlichting en educatie

Onderscheid pijnbehandeling in de curatieve en de palliatieve fase

- Artikel advanced palliative care in NEJM

Snelheid van ingrijpen bij een pijn crisis

- Hier is discussie over en volgens de mening van de aanwezigen is anticiperen op de toestand van de patiënt van belang en hiermee zou een pijncrisis niet mogen voorkomen.

Vervolgafspraken

Als vervolg op deze invitational conference zal een focusgroepbijeenkomst met patiënten worden georganiseerd.

Het verslag van deze invitational conference zal worden aanboden aan alle uitgenodigde partijen voor controle op feitelijke onjuistheden en eventuele aanvullingen.
De (concept)richtlijn zal in de commentaarfase eveneens aan deze partijen worden aangeboden.

Bijlage 7 Evidence tabellen

Hoofdstuk 3 Multidimentionele benadering van pijn

Module: Multidimentionele benadering van pijn

Table of quality assessment for systematic reviews of RCT's and observational studies Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Bozcuk, 2003	Voldoet niet aan selectiecriteria
Capewell, 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Chou, 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Ersek, 1999	Voldoet niet aan selectiecriteria
Jahn, 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria
Jerant, 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Kalauokalani, 2007	Voldoet niet aan selectiecriteria
Koller 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria
Kravitz, 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
Langford, 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Larsson, 1998	Voldoet niet aan selectiecriteria
Martin, 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
McDonald, 2005	Voldoet niet aan selectiecriteria
Miaskowski, 2007	Voldoet niet aan selectiecriteria
Du Pen, 2000	Voldoet niet aan selectiecriteria
Street, 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria
Valeberg, 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria
Vallerand, 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria
De Wit, 2011_1	Voldoet niet aan selectiecriteria
De Wit, 2011_2	Voldoet niet aan selectiecriteria

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question:

Study reference (first author, publication year)	**Describe method of randomisation**[1]	**Bias due to inadequate concealment of allocation?**[2] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?**[4] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to loss to follow-up?**[5] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to violation of intention to treat analysis?**[6] (unlikely/likely/unclear)
Anderson, 2004	Not described	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Jahn, 2014	1) Pair-matched randomization of 2 patients on a ward 2) concurrently on all wards prior to study 3) by a reproducible SAS PROC PLAN 4) by an external department	Unlikely	Likely	Likely	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Kim, 2012	Coin toss simulation	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear
Koller, 2012	Computerized permuted blocks procedure, 1:1. Sequentially numbered opaque envelopes	Unlikely	Likely	Unlikely	Unclear	Unlikely	Unclear	Unlikely
Kravitz, 2010	Computer-generated blocked randomization	Unlikely	Likely	Likely	Unclear	Likely	Unlikely	Unlikely
Lai, 2003	Not reported	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unclear	Unclear
Lin, 2006	“randomly assigned”	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Likely	Unclear	Unclear
Lovell, 2010	Central randomization by telephone: random numbers table	Unlikely	Likely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unclear
Miaskowski, 2004	“randomly assigned”	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear

Oldenmenger, 2011	Computer-generated randomization procedure with variable block length (1-4 repetition blocks)	Unlikely	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unclear
Van der Peet, 2009	Computer-generated randomization procedure	Unlikely	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Likely	Unclear
Rustøen, 2012/2013	Randomized by lot	Likely	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely
Smith, 2009	Randomization utility routine in SPSS	Unlikely	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear
Syrjala, 2007	Randomly assigned in blocks based in stratifications	Unlikely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Likely	Likely
Tse, 2012	Not reported	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Likely
Thomas, 2012	Permuted blocks with variable sizes	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely	Unclear
Vallieres, 2006	Randomly assigned (no further description)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unclear	Unclear
Ward, 2008	Excel's RAND function	Unlikely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely	Unclear
Ward, 2009_1	Not reported	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unclear
Ward, 2009_2	Excel's RAND function in repeating blocks of 30	Unclear	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely	Unclear
Wells, 2003	Not reported	Unclear	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unclear	Unclear
De Wit, 1997	Not reported	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Likely	Unclear
Wright Oliver, 2001	Randomization in blocks of 20	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unclear	Unclear
Yates, 2003	Computer-generated table of random numbers	Likely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Yildirim, 2009	Not described	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unclear	Unclear

1. **Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.**
2. **Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..**

3. **Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignement influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders**

Evidence table for systematic review of RCT's and observational studies (intervention studies)

1. **Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined**
2. **Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched**
3. **Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons**
4. **Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported**
5. **Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCT's)**
6. **Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)**
7. **Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I2)?**
8. **An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.**
9. **Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.**

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies [cohort studies, case-control studies, case series])1
This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Anderson, 2004	Type of study: RCT Setting: outpatients, multi center Country: United States Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) outpatient at participating institution 2) member of black/African American or Hispanic minority group 3) socioeconomic disadvantage as indicated by billing code 4) pathologic diagnosis of cancer 5) chronic cancer-related pain 6) pain worst score ≥4 score on BPI 7) no major surgery within past 30 days 8) ECOG performance status of 0, 1 or 2 9) 18 years or older Exclusion criteria: - N total at baseline: Intervention: 50 Control: 51	Describe intervention (treatment/procedure/test): Video (20 minutes) Plus Consultation with research nurse (30 minutes) Plus Phone call from consultation nurse after 48-72 hours to review pain control Plus booklet	Describe control (treatment/procedure/test): Nutritional education package including video Plus Consultation with research nurse (30 minutes) regarding nutrition Plus Phone call from consultation nurse after 48-72 hours to review nutritional status Plus booklet	Length of follow-up: 10 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 13 (26%) Control: 20 (39%) Reasons reported for the two groups combined: Death (31%), being too ill (22%), referral to hospice (8%), moving away (8%), not returning to the clinic (31%) Incomplete outcome data: Same as above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0-10) Worst pain: no significant difference between groups, DNR Pain Knowledge: (SPA) no significant difference between groups, DNR Pain interference: (BPI 0-10) no significant difference between groups, DNR Medication adherence: Self reported 13% higher in intervention group compared to control (p=0.13)	Author's conclusion: Brief education had limited impact on pain outcomes for underserved minority patients, suggesting the more intensive education for patients and interventions for physicians are needed.

		Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 58 ± 12* *C: 55 ± 10* *Sex:* *I: 42% M* *C: 32% M* Groups comparable at baseline? yes					
Jahn, 2014	Type of study: RCT Setting: inpatients, multi-centre study Country: Germany Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) patients on hospital wards that frequently admitted oncological patients (≥10% admitted per year) 2) consent for participation 3) 18-80 years 4) NRS ≥3 for average pain intensity 5) persisting pain for >3 days Exclusion criteria: 1) limited performance status (ECOG<4) 2) documented ongoing drug or alcohol abuse 3) surgery within the last 3 days 4) showing signs of disorientation	Describe intervention (treatment/procedure/test): SCION-PAIN 1) Counselling on pain management (pharmacological, non-pharmacological and pain-related discharge management) on day 1 (30 mins by study nurse) and day 2 (30 minutes by trained nurse) 2) follow-up counselling on every 3rd day (20 mins by trained nurse) 3) day before discharge: pain	Describe control (treatment/procedure/test): Standard pharmacological pain treatment	Length of follow-up: 4 weeks after discharge from hospital Primary outcome: pain intensity after 1 week Loss-to-follow-up: Intervention: 26 (20%) Reasons: 16 withdrew, 10 died Control: 30 (22%) Reasons: 19 withdrew, 11 died Incomplete outcome data: As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: Average and worst pain difference between groups (DNR) Worst and average pain significantly lower in SCION-PAIN group after 4 weeks of follow-up (secondary outcome). Pain knowledge: Perceived pain knowledge (0-10 scale) higher in I group by 1.06 (95%CI: 0.13 – 1.99, p=0.02) Adherence: Better in I group	Author's conclusion: This trial reveals the positive impact of a nursing intervention to improve patients' self-management of cancer pain.

		5) unable to read, write and understand German N total at baseline: Intervention: 128 Control: 135 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I:58 ± 12* *C: 56 ± 13* *Sex:* *I: 59% M* *C: 60% M* Groups comparable at baseline? No, differences in ECOG status, malignancy types, metastases, amount of pain medication, sufficiency of pain management, adherence to pain medication, cognitive barriers	related discharge management (10 mins by study nurse) 4) 2-3 days after discharge: pain related discharge management (20 mins by study nurse)			Odds ratio: 8.58 (95%CI: 1.66 – 44.40, p=0.02)	
Kim, 2013	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: South Korea	Inclusion criteria: 1) 20-80 years old 2) diagnosed with stage IV advanced solid tumour 3) at least moderate level of cancer-related pain (VAS≥ 4) over the last 24 hours	Describe intervention (treatment/procedure/test): Coaching (30 min) + Video +	Describe control (treatment/procedure/test): Coaching (30 min) + Video + Booklet	Length of follow-up: 1 week Loss-to-follow-up: Intervention: 9 (17%) Reasons: 4 died, 5 too ill Control:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0-10)	Author's conclusion: Standardized pain education using nursing specialists is an efficient way to improve not only pain itself but also anxiety, depression, performance and quality of life. The addition of

	Source of funding: commercial	4) life expectancy >1 month Exclusion criteria: 1) cognitive, visual or hearing impairment 2) receiving hospice care or consultation for pain management N total at baseline: Intervention: 54 Control: 54 Important prognostic factors[2]: *For example* *age (median)* *I: 62* *C: 60* *Sex:* *I: 35% M* *C: 38% M* Groups comparable at baseline? yes	Booklet + Telemonitoring		8 (15%) Reasons: 3 died, 5 too ill Incomplete outcome data: As above	Average pain: difference between groups: 0.5 (p=0.24) lower in I group Worst pain: difference between groups: 0.7 (p=0.11) lower in I group Pain interference: (BPI 0-10) difference between groups: 0.3 (p=0.44) lower in I group	telemonitoring helps to improve pain management in the outpatient setting.
Koller, 2012	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: Germany	Inclusion criteria: 1) cancer pain ≥3 on a 0-10 NRS 2) ≥18 years 3) ability to read, write and understand German 4) estimated life expectancy >6 months 5) access to a telephone	Describe intervention (treatment/procedure/test): PRO-SELF education programme	Describe control (treatment/procedure/test): Standard treatment With same number of visits as intervention group	Length of follow-up: 22 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 11 (58%) Reasons not described Control:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (NRS 0-10) Average pain: difference between groups: 0.51,	Author's conclusion: Pain self-management related knowledge improved significantly and effect sizes for pain reduction were determined by this pilot study. Findings from this

	Source of funding: non-commercial	6) living within a 1 hour car ride from the clinic Exclusion criteria: 1) Patients with a family caregiver who was involved substantially in their pain self-management 2) hospitalization for ≥2 weeks during the 10 week intervention period N total at baseline: Intervention: 19 Control: 20 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 61 ± 11* *C: 59 ± 11* *Sex:* *I: 47% M* *C: 55% M* Groups comparable at baseline? Yes	6 visits (max 1 hour) and 4 phone calls (5-10 minutes) over 10 weeks by intervention nurse	But general health was discussed	10 (50%) Reasons not described Incomplete outcome data: Intention to –treat analysis,	95%CI: -0.94 to 1.95 (p=0.89) lower in I group Worst pain: difference between groups: 0.47, 95% CI: -1.87 – 2.87 (p=0.90) lower in I group Pain interference: (0-10 scale) difference between groups: 1.5 (p=0.02) lower in I group Pain knowledge: (PPQ 0-10) Difference between groups: 22% better score in I group, p<0.01 Self-efficacy: (SEQ 0-100) Score 7.3 higher in I group (p=0.21)	pilot RCT provide the basis for planning a larger RCT
Kravitz, 2011/ 2012	Type of study: RCT Setting: outpatients	Inclusion criteria: 1) cognitively intact, English speaking adults with cancer 2) 18-80 years 3) lung, breast, prostate, head or neck,	Describe intervention (treatment/procedure/test): Tailored education and coaching:	Describe control (treatment/procedure/test): Enhanced usual care	Length of follow-up: 12 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 15 (12%)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (0-10 scale)	Author's conclusion: Tailored intervention and coaching, compared with enhanced usual care, resulted in improved pain communication self-efficacy and temporarily

	Country: United States Source of funding: non-commercial	esophageal, colorectal, bladder or gynaecologic cancer 4) worst pain score ≥4 (0-10 scale) for the past two weeks or pain that interfered "moderately" with functioning <u>Exclusion criteria</u>: 1) surgical procedure scheduled within 6 weeks 2) enrolment in hospice 3) followed by pain management specialist beyond a single consultation 4) inability to receive and/or complete mailed enrolment materials <u>N total at baseline</u>: Intervention: 130 Control: 135 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 60 ± 9* *C: 57 ± 10* *Sex:* *I: 22% M* *C: 20% M*	Self-administered questionnaire, followed by conversation with trained health educator And follow-up phone calls at 2, 6 and 12 weeks		Reasons: 2 deceased, 5 too sick, 8 reason unknown Control: 18 (13%) Reasons: 1 deceased, 3 too sick, 14 reason unknown <u>Incomplete outcome data</u>: Intervention: 126 / 157 analysed (80%) Reasons: 27 did not receive intervention, 4 lost to follow-up Control: 132/150 analysed (88%) Reasons: 15 did not receive intervention, 3 lost to follow-up	Composite measurement pain: no significant difference between groups (DNR) <u>Pain barriers:</u> (SBQ) Barriers score 0.02 lower in I groups compared to control (p=0.78) <u>Self-efficacy:</u> (CPSE) Communication score 0.22 higher in I group (p<0.001) Pain control score 0.03 lower in I group (p=0.76)	improvement in pain – related impairment, but no improvement in pain severity.

		Groups comparable at baseline? Yes					
Lai, 2004	Type of study: RCT Setting: inpatients Country: Taiwan Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) >18 years of age 2) cancer-related pain during the 2-week study period 3) could communicate verbally 4) signed informed consent Exclusion criteria: 1) surgery within 2 weeks prior to study N total at baseline: Intervention: 15 Control: 15 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 52 ± 11* *C: 56 ± 14* *Sex:* *I: 47% M* *C: 40% M* Groups comparable at baseline? yes	Describe intervention (treatment/procedure/test): Pain education for 5 days 5-10 minutes from oncology nurse Plus Booklet Plus Standard care	Describe control (treatment/procedure/test): Standard care Plus Daily 10-15 minute visit from research assistant in which non-invasive standard care was provided	Length of follow-up: 5 days Loss-to-follow-up: Not reported Incomplete outcome data: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0-10) Average pain: difference between groups: 1.6 (p<0.05) lower in I group Worst pain: difference between groups: 0.13 (p>0.05) lower in I group Current pain intensity: difference between groups 1.93, p<0.05 Pain interference: (BPI 0-10) difference between groups: 0.76 (p>0.05) lower in I group Pain knowledge: (POABS-CA) difference between groups: 1.09 (p<0.005) lower in I group	Author's conclusion: These preliminary results strongly suggest that structured pain education can effectively improve the pain experience of hospitalized cancer patients and should be further implemented clinically.

Lin, 2006	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: Taiwan Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) patients diagnosed with cancer 2) experiencing cancer pain and currently taking oral analgesics 3) over 18 years of age 4) able to communicate in Mandarin or Taiwanese 5) Family carers: over the age of 18, identified by patient as most involved carer in their lives, able to communicate in Mandarin or Taiwanese Exclusion criteria: - N total at baseline: Intervention: 31 Control: 30 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 60 ± 17* *C:55 ± 15* *Sex:* *I: 38% M* *C: 40% M* Groups comparable at baseline? Yes	Describe intervention (treatment/procedure/test): Pain Education Intervention Session with research assistant (30-40 minutes) Plus booklet Plus follow-up visits at 2 and 4 weeks Family member present during education and allowed to ask questions	Describe control (treatment/procedure/test): Usual care	Length of follow-up: 4 weeks Loss-to-follow-up: Not reported Incomplete outcome data: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0-10) Average pain: DNR Worst pain: difference between groups: 1.5 (p=0.04) lower in I group Pain interference: (BPI 0-10) difference between groups: 1.28 (p=0.03) lower in I group Pain barriers: (BQ-T) difference between groups: 1.17 (p=0.03) lower in I group Medication adherence: (Morisky scale) 1.22 higher score in I group compared to control (p=0.0022)	Author's conclusion: This research provides evidence of the effectiveness of a patients and family education program.

Lovell, 2010	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: Australia Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) cancer pain scores ≥2 in the last week (0-10 scale) 2) English proficiency 3) life expectancy >1 month 4) receiving cancer treatment at participating hospital 5) age >18 years 6) signed informed consent Exclusion criteria: 1) cognitive, visual or hearing impairment 2) previous exposure to educational materials N total at baseline: Video: 51 Booklet: 51 Video and booklet: 61 Control: 54 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *Video: 62 ± 15* *Booklet: 62 ± 12* *Video + Booklet: 63 ± 12* *Control: 61 ± 12:* *Sex:* *Video: 31%*	Describe intervention (treatment/procedure/test): 1) video 2) booklet 3) video plus booklet	Describe control (treatment/procedure/test): Standard care	Length of follow-up: 4 weeks Loss-to-follow-up: Video: 18 (35%) Reasons: 2 died, 3 too ill, 4 withdrew consent, 8 reason unknown Booklet: 17 (33%) Reasons: 2 died, 3 too ill, 1 hospital admission, 1 no pain, 8 reason unknown Video + booklet: 21 (34%) Reasons: 4 died, 4 too ill, 2 hospital admission, 2 failed to attend, 9 reason unknown Control: 21 (39%) Reasons: 5 died, 5 too ill, 3 hospital admission, 8 reason unknown Incomplete outcome data: As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0-10) Average pain: 1.17 points lower in video + booklet group compared to control (p=0.02) Worst pain: 1.12 points lower in video + booklet group compared to control (p<0.05) Pain interference: (0-4 scale) DNR Pain Barriers: (BQ) Barrier score 0.13 lower in booklet + video group (p=0.20) compared to control	Author's conclusion: Provision of a video and/or booklet for people with cancer pain was a feasible and effective adjunct to the management of cancer pain.

		Booklet: 43% *Video + Booklet: 51%* *Control: 44%* Groups comparable at baseline? yes					
Miaskowski, 2004	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: United States Source of funding: commercial and non-commercial	<u>Inclusion criteria</u>: 1) oncology outpatients >18 years old 2) Karnofsky performance scores ≥50 3) average pain intensity scores ≥2.5 4) radiographic evidence of bone metastasis <u>Exclusion criteria</u>: 1) family caregiver who would not participate in the intervention <u>N total at baseline</u>: Intervention: 93 Control: 81 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 60 ± 12* *C: 59 ± 13* *Sex:* *I: 31% M* *C: 27% M*	Describe intervention (treatment/procedure/test): PRO-SELF Visit from research nurse at home in week 1, 3 6 Telephone contact in week 2, 4 and 5 Providing information on cancer pain And teaching patient to manage cancer pain + pill box + booklet + diary	Describe control (treatment/procedure/test): Visit from research nurse at home in week 1, 3 6 Telephone contact in week 2, 4 and 5 Patient version of cancer pain guideline Plus monitoring of patients' adherence to fill in diary	<u>Length of follow-up</u>: 6 weeks <u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: 19% Reasons not described Control: 17% Reasons not described <u>Incomplete outcome data</u>: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Pain intensity:</u> (NRS 0-10) Average pain: 26% lower in intervention group compared to control (p<0.001) Worst pain: 34% lower in intervention group compared to control (p<0.001) Knowledge (FPPQ) 12.7; p<0.001 Adherence: 24.8% vs. 9.0%, NS	Author's conclusion: The use of a psycho-educational intervention that incorporates nurse coaching within the framework of self-care can improve the management of cancer pain.

		Groups comparable at baseline? Yes					
Oldenmenger, 2011	Type of study: RCT Setting: outpatients at cancer clinic Country: the Netherlands Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) ≥18 years of age 2) confirmed diagnosis of cancer 3) diagnosis of nociceptive pan related to cancer or cancer therapy 4) average pain intensity in the last week ≥4 5) life expectancy of at least 3 months 6) able to comprehend, speak or read Dutch 7) signed inform consent Exclusion criteria: 1) residing in nursing home or retirement home 2) invasive pain treatment 3) radiotherapy planned or received within the last 2 weeks before inclusion N total at baseline: Intervention: 35 Control: 38 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 56 ± 10*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Pain consultation (PC) Combined with Pain Education Programs (PEP) Providing information on cancer pain And teaching patient to manage cancer pain + booklet + diary + weekly monitoring on pain and side effects	Describe control (treatment/procedure/test): Standard Care (SC)	Length of follow-up: 8 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 4 (11%) Reasons: 3 too ill, 1 refused Control: 10 (26%) Reasons: 6 too ill, 2 died Incomplete outcome data: As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain Intensity (BPI 0-10): Average pain intensity SC: 1.13 (20%) PC-PEP: 1.95 (31%) P=0.03 Current pain intensity SC: 0.67 (60%) PC-PEP: 1.50 (30%) P=0.016 Worst pain intensity SC: 1.16 PC-PEP: 1.28 P>0.05 Pain knowledge: (Ferrell Patient Pain Questionnaire 0-100) SC: 64 ± 10 PC-PEP: 71 ± 13 P=0.002 Invloed van pain op dagelijks functioneren: 0.80, p=0.01 Adherence to pain medication:	Author's conclusions: PC-PEP improves pain interference and patient adherence in oncology outpatients.

		C: 61 ± 12 *Sex:* *I: 31% M* *C: 38% M* Groups comparable at baseline? yes				Medication event monitoring system version 6 SC: 74% PC-PEP: 85% P=0.028	
Van der Peet, 2009	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: The Netherlands Source of funding: none reported	Inclusion criteria: 1) patients diagnosed with cancer 2) patients informed of their diagnosis 3) ≥18 years of age 4) able to understand and complete questionnaire 5) "present pain" score >4 on 0-10 scale 6) agreed to participate in study Exclusion criteria: 1) completed curative anticancer treatment before 2000 N total at baseline: Intervention: 58 Control: 62 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 62 ± 10* *C: 61 ± 10*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Patient Education Programme: 3 home visits by palliative care nurses (lasting 1-1.5 hour) in week 1, 3 and 6 Plus Pain brochure	Describe control (treatment/procedure/test): Usual Care	Length of follow-up: 8 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 6 (13%) Reasons 2 too ill, 2 died, 2 refused participation Control: 3 (6%) Reasons 2 refused to participate, 1 too ill Incomplete outcome data: As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0-10) Present pain: 0.9 points lower in I group compared to C, p=0.14 Pain knowledge: (FPPQ) Knowledge better in I compared to C, p<0.001, DNR	Author's conclusion: The pain education programme given by nurses lowered pain intensity levels in cancer patients and increased their knowledge of pain. More attention should be paid to patients education and to communication between patients and health professionals regarding pain and pain management.

		Sex: *I: 52% M* *C: 38% M* Groups comparable at baseline? Yes					
Rustøen, 2012 / 2013	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: Norway Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) adult patients (≥18 years old) with cancer 2) able to read / write / understand Norwegian 3) Karnofsky Performance Status ≥50 3) an average pain intensity score ≥2.5 (0-10 NRS) 4) radiographic evidence of bone metastases Exclusion criteria: - N total at baseline: Intervention: 87 Control: 92 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I:64 ± 11* *C:67 ± 11* *Sex:* *I: 47% M* *C: 55% M*	Describe intervention (treatment/procedure/test): PRO-SELF Visit from research nurse at home in week 1, 3 6 Telephone contact in week 2, 4 and 5 Providing information on cancer pain And teaching patient to manage cancer pain + booklet	Describe control (treatment/procedure/test): Folder on cancer pain Plus Visit from research nurse at home in week 1, 3 6 Telephone contact in week 2, 4 and 5 Monitoring adherence of diary	Length of follow-up: 6 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 9 (10%) Reasons not reported Control: 8 (9%) Reasons not reported Incomplete outcome data: As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (NRS 0-10) Average pain: no significant difference between groups (DNR) Worst pain: no significant difference between groups (DNR) Pain knowledge: (PES) Knowledge score 18.5 points higher in intervention groups compared to control (p<0.001)	Author's conclusion: (2012) The use of a knowledge and attitude survey as part of a psycho-educational intervention provides an effective foundation in cancer pain management

		Groups comparable at baseline? Yes					
Smith, 2009	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: United States Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) adult female (≥18 years) 2) confirmed diagnosis of breast cancer 3) self reported persistent pain of ≥4 (on 0-10 BPI) over prior 2 weeks 4) absence of gross cognitive impairment 5) ability to comprehend, speak and read with basic fluency in either English or Spanish Exclusion criteria: - N total at baseline: Intervention: 47 Control: 42 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 52 ± 12* *C: 50 ± 8* *Sex:* *I: 0% M* *C: 0% M*	Describe intervention (treatment/procedure/test): 30 minute pain education / communication skills training regarding cancer pain	Describe control (treatment/procedure/test): 30 minute pain education / communication skills training regarding nutrition	Length of follow-up: 12 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 9 (19%) Reasons: 3 lost to follow-up, 3 withdrew, 3 passed away / hospice Control: 2 (5%) Reasons 1 withdrew, 1 passed away / hospice Incomplete outcome data: Intervention: 9 (19%) Control: 4 (10%) Reasons not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0-100%) Average pain: 5.1% points lower in I compared to control (p>0.05) Pain Barriers: (BQ) Barrier score 10.5 lower in intervention (p=0.03) compared to control	Author's Conclusion: A brief education/communication intervention reduced patients' barriers to pain management but did not impact other patients outcomes.

		Groups comparable at baseline? Yes					
Syrjala, 2007	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: United States Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) cancer diagnosis with disease-related persistent pain 2) ambulatory functional status 3) cancer treatment expected to be stable over the next 6 months 4) age over 18 5) English reading and writing proficiency adequate to participate in intervention and assessment Exclusion criteria: 1) active alcohol or other substance abuse 2) major psychiatric diagnosis N total at baseline: Intervention: 46 Control: 43 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 58 ± 13* *C: 54 ± 12* *Sex:* *I:42% M*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Pain education plus training (30-45) including a 15 minute video and patient could take notes + tf after 72 hrs (10 min)	Describe control (treatment/procedure/test): Nutrition education plus training (30-45) including a 15 minute video and patient could take notes + tf after 72 hrs (10 min)	Length of follow-up: 6 months Loss-to-follow-up: Intervention: 20 (43%) Reasons: 7 too ill, 14 died, 1 voluntarily dropped Control: 20 (47%) Reasons: 6 too ill, 13 died, 2 voluntarily dropped, 1 cognitive impairments Incomplete outcome data: Intervention: 3 (7%) Control: 10 (22%) (Reasons not described)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0-10) Average pain: 0.81 ± 0.36 points lower in video + booklet group compared to control (p=0.03) Worst pain: 0.27 ± 0.38 points lower in video + booklet group compared to control (p=0.5) Pain interference: -0.62 ± 0.38, p=0.1 Pain Barriers: (BQ) Barrier score 0.32 ± 0.09 lower in booklet + video group (p<0.001) compared to control	Author's conclusion: Using video and print materials with brief individualized training, effectively improved pain management over time for cancer patients of varying diagnostic and demographic groups

		C:29% M Groups comparable at baseline? Yes					
Thomas, 2012	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: United States Source of funding: none reported	Inclusion criteria: 1) patients with cancer able to read and understand the English language 2) access to a phone 3) life expectancy >6 months 4) average pain intensity score of ≥2 (NRS 0-10) Exclusion criteria: 1) severe pain unrelated to cancer 2) resided in setting where patient could not self-administer pain medication N total at baseline: Education: 103 Coaching: 105 Control: 109 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *Education: 63 ± 11* *Coaching: 62 ± 11* *Control: 59 ± 12* *Sex:*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Education: Pamphlet and video About pain Coaching: Pamphlet and video plus 30-minute telephone sessions that explored beliefs about pain, use of analgesics and non-pharmacologic pain management strategies (4 calls in total over 6 week time period)	Describe control (treatment/procedure/test): Video on cancer plus standard care	Length of follow-up: 6 months Loss-to-follow-up: Education: 28 (27%) Coaching: 41 (39%) Control: 21 (19%) Reasons not described Incomplete outcome data: As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0-10) Worst pain: No significant difference between groups (DNR) Average pain: No significant difference between groups (DNR) Pain interference: Coaching group had significantly lower scores compared to control (p=0.02, DNR) Pain barriers: (BQ) No significant difference between groups (DNR)	Author's conclusion: Although additional evaluation is needed, coaching may be a useful strategy to help patients decrease attitudinal barriers towards cancer pain management and to better manage their cancer pain.

		Education: 95% M *Coaching: 84% M* *Control: 90% M* Groups comparable at baseline? Yes, except in Karnofsky performance status, lowest in Education group					
Tse, 2012	Type of study: RCT Setting: inpatients Country: China (Hong Kong) Source of funding: none reported	Inclusion criteria: 1) patients diagnosed with cancer 2) experiencing pain related to cancer, cancer therapy or illness and currently on analgesic treatment 3) being oriented in time, place or person, having no major sensory deficits 4) being communicable and able to read and understand Chinese 5) willing to join the study and sign the consent Exclusion criteria: 1) surgery in the preceding 2 weeks 2) confusion / cognitive impairment / mental disorder N total at baseline: Intervention: 22 Control: 21	Describe intervention (treatment/procedure/test): Pain management programme: 30 minute session delivered by research team Plus Follow-up sessions on day 3 and 5 (15 minutes) Plus Booklet Plus Routine pain management education (1 page pamphlet)	Describe control (treatment/procedure/test): Routine pain management education (1 page pamphlet) Plus Friendly visit from research team on every 2nd day (15 minutes) without pain education	Length of follow-up: 7 days Loss-to-follow-up: Intervention: 2 (9%) Reasons: 1 died, 1 discharged Control: 3 (14%) Reasons: all discharged Incomplete outcome data: As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain Intensity: (NRS 0-10) 0.72 points lower in intervention group (p>0.05) Pain Barriers: (BQ-T) Less barriers for addiction (0.68 lower, p<0.001), being a good patient (0.41 lower, p<0.001) and side-effects (0.61 lower, p=0.002) in intervention group compared to control Total BQ: DNR, NS	Author's conclusion: Cancer patients should be empowered with pain management education to gain knowledge and correct misconceptions in managing their cancer pain

		Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 62 ± 16* *C: 64 ± 13* *Sex:* *I: 65% M* *C: 61% M* Groups comparable at baseline? Yes					
Vallieres, 2006	Type of study: RCT Setting: outpatients (radiation oncology clinic) Country: Canada Source of funding: pain brochure funded commercially	Inclusion criteria: 1) French speaking patients with cancer 2) >18 years 3) experiencing pain or taking analgesics 4) treated by radiotherapy for more than 1 week (>5 fractions) 5) outpatients Exclusion criteria: - N total at baseline: Intervention: 33 Control: 31 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 57 ± 11*	Describe intervention (treatment/procedure/test): 1) Information brochure on pain management 2) pain diary 3) recommendation to call or visit when moderate/ severe pain	Describe control (treatment/procedure/test): Standard pain management	Length of follow-up: 3 weeks Loss-to-follow-up: 3 weeks Incomplete outcome data: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: Average pain difference: 2.2 (p=0.01) lower pain score in I group Worst pain difference: 1.7 (p=0.066) lower pain score in I group	Author's conclusion: An intervention including pain education, a pain diary and defining a procedure for therapeutic adjustments can be effective to improve pain relief in outpatients with cancer.

		C: 59 ± 11 *Sex:* *I: 55% M* *C: 55% M* Groups comparable at baseline? Yes					
Ward, 2009_1	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: United States Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) callers of the Cancer Information Service (CIS), willing to participate in research 2) able to participate in English 3) age 18 years or older 4) diagnosed with cancer 5) moderate to severe pain related to cancer present in the last week Exclusion criteria: 1) receiving pain education as part of their CIS service 2) called previously during study accrual period N total at baseline: Intervention: TBI: 391 Control: 1) assessment only: 431 2) pure control: 434	Describe intervention (treatment/procedure/test): Tailored barriers intervention (TBI): Determination of participant's barriers, education messages delivered according to responses Delivered by trained Information Specialists Plus tailored print material to take home	Describe control (treatment/procedure/test): 1) Assessment of barriers at baseline 2) No assessment of barriers at baseline, only at follow-up	Length of follow-up: 28 days Loss-to-follow-up: Intervention: 101 (26%) 2 died, 4 refused, 95 unable to contact Assessment only: 99 (23%) 1 died, 8 refused, 90 unable to contact Control: 86 (20%) 2 died, 3 refused, 81 unable to contact Incomplete outcome data: Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity (BPI, 0-10): No significant difference between treatment groups Attitudinal barriers: (brief barriers Questionnaire) Barriers sign lower in the TBI group compared to the control group. (scores not shown, only pooled F-value: t(619)=6.519, p<0.001 Pain interference: 0.1; p>0.05	Author's conclusion: At follow-up the TBI group had significantly lower attitudinal barriers scores compared to assessment-alone and control, but the groups did not differ on the pain outcome variables. The TBI needs to be strengthened to achieve reductions in pain intensity.

		Important prognostic factors[2]: *Reported for whole population:* *Age: 56 ±13* *Sex: 25%M* Groups comparable at baseline? unclear					
Ward, 2009_2	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: United States Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) age 18 years or older 2) diagnosed with cancer 3) moderate to severe pain in the last 2 weeks 4) Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 0-2 5) patient had a significant other who could participate in the study Exclusion criteria: 1) not being able to read or write in English N total at baseline: Intervention: dyad: 51 Solo: 53 Control: 57 Important prognostic factors[2]: *Age only described for whole group:* *59 ± 12*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Individualized educational intervention aimed at reducing pain barriers and making a plan for managing pain 20-80 min session interview Follow-up telephone calls of 5-10 minutes after 2 and 4 weeks 1) dyad intervention (together with significant other) 2) solo intervention	Describe control (treatment/procedure/test): Care as usual	Length of follow-up: 9 weeks Loss-to-follow-up: Intervention, dyad: 15 (30%) 7 died, 3 too ill, 4 did not return questionnaire, 2 significant other (SO) dropped Intervention, solo: 17 (32%) 1 no pain, 9 died, 2 too ill, 4 did not return questionnaire, 1 SO dropped Control: 19 (33%) 9 died, 1 too ill, 5did not return questionnaire, 4 other Incomplete outcome data: Analysed at respectively 5 and 9 weeks:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity (BPI): Change from baseline to 9 weeks Dyad: 0.02 ±13.21 Solo: -1.47 ± 11.44 Control: 1.69 ± 9.83 (no sign difference) Pain barriers (BQ-II); Change from baseline to 9 weeks Dyad: 0.72 ± 0.88 Solo: 0.43 ± 0.64 Control: 0.08 ± 0.75 (p=0.001 vs. dyad and p=0.018 vs. solo) Pain interference: 0.03; P>0.05	Author's conclusie: The intervention was no more efficacious when it was presented to dyads than to patients alone. Conditions under which SOs should be included in interventions need to be determined.

		Sex: *I:dyad: 47% M* *Solo: 42% M* *C: 33% M* Groups comparable at baseline? yes			Intervention, dyad: 41, 35 Intervention, solo: 42, 36 Control: 41, 38		
Ward, 2008	Type of study: RCT Setting: outpatients of cancer clinics Country: United States Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) age ≥21 years 2) diagnosis of metastatic cancer 3) rating of ≥1 on a 0-10 scale for worst cancer-related pain experienced during the past two weeks Exclusion criteria: 1) inability to read English 2) incarceration 3) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 3 or 4 N total at baseline: Intervention: 92 Control: 84 Important prognostic factors[2]: *Age not reported* *Sex:* *I: 40% M* *C: 46% M*	Describe intervention (treatment/procedure/test): A Representational Intervention to Decrease Pain (RIDcancerPAIN) Educational intervention that identifies and deals with misconceptions about cancer pain in 5 steps. Interview 20-60 minutes, Telephone call 2-3 days later by research nurse	Describe control (treatment/procedure/test): Standard Educational Information Booklet about cancer pain, opportunity to ask questions, telephone call 2-3 days later by research nurses	Length of follow-up: 2 months Loss-to-follow-up: 26/176 (15%) 13 per group Reasons not described Incomplete outcome data: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain Intensity (BPI, 0-10): No difference after 2 months I: 1.01 ± 0.78 C: 0.98 ± 0.79 Barriers (BQ-II): Greater decrease of barriers score in intervention group (p<0.0025)	Author's conclusion: RIDcancerPain was efficacious with respect to pain barrier scores.

		Groups comparable at baseline? Yes (although unclear for age)					
Wells, 2003	Type of study: RCT Setting: outpatients, cancer center (tertiary care) Country: United States Source of funding: non-commercial + commercial	<u>Inclusion criteria</u>: 1) patients experiencing cancer pain that was managed with an analgesic 2) onset or escalation of pain within the last 3 months 3) patients who had access to a telephone at home 4) patients who had a primary caregiver who was willing to participate 5) ≥18 years of age <u>Exclusion criteria</u>: 1) documented cognitive impairment 2) life expectancy <6 months <u>N total at baseline</u>: Intervention: 1) pain hotline: 21 2) weekly phone calls: 19 Control: 24 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 1) 55*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Pain education programme: video about pain (15 mins) + individualized discussion regarding videotape (20-30 min) + Printed materials of this discussion + either 1) access to a pain hotline Or 2) weekly telephone calls	Describe control (treatment/procedure/test): Pain education programme: Video about pain (15 mins) + individualized discussion regarding videotape (20-30 min) + Printed materials of this discussion Followed by usual care	<u>Length of follow-up</u>: 1 month <u>Loss-to-follow-up</u>: Not reported per group Total: 10 (16%) Reasons: 8 died, 2 unknown <u>Incomplete outcome data</u>: Not reported per group Total: 6 (9%) (reasons not reported)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Pain intensity:</u> No significant difference in worst pain, averaged pain or pain relief between the 3 groups. <u>Pain education:</u> Improvement in patient beliefs about communication about pain No significant difference in knowledge of analgesic use. <u>Pain interference:</u> DNR; NS	Author's conclusion: A brief pain education program can improve knowledge and beliefs of both patient and primary caregiver. Continued access to pain related information using either a patient- or provider-initiated format did not affect long-term pain outcomes.

		2) 48 *C: 56* *Sex:* *I: 1) 76% M* *2) 68% M* *C: 54% M* Groups comparable at baseline? yes					
De Wit, 1997	Type of study: RCT Setting: inpatients Country: the Netherlands Source of funding: non-commercial	<u>Inclusion criteria</u>: 1) pain related to cancer, cancer therapy or illness 2) a pain duration of at least 1 month 3) life expectancy of at least 3 months 4) able to read and speak Dutch 5) accessible by telephone 6) not residing in nursing home or retirement home <u>Exclusion criteria</u>: - <u>N total at baseline</u>: Intervention: 159 Control: 154 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 61 ± 13*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Patient education programme Individualized information about pain in hospital, plus phone calls on day 3 and 7 after discharge (5-15 minutes) + brochure + diary	Describe control (treatment/procedure/test): Standard care	<u>Length of follow-up</u>: 8 weeks <u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: 43 (27%) Control: 35 (23%) Reasons: not reported <u>Incomplete outcome data</u>: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Pain intensity:</u> (NRS 0-10) Significantly less pain in intervention group compared to control (DNR) Present pain & average pain NS <u>Pain knowledge:</u> (FPPQ) Significantly more pain knowledge in intervention group compared to control (DNR)	Author's conclusion: It can be concluded that the tailored Pain Education Program is effective in cancer patients in chronic pain. The use of the Pain Education Program by nurses should be seriously considered on oncology units.

		C: 58 ± 12 *Sex:* *I: 70% M* *C: 67% M* Groups comparable at baseline? Yes					
Wright Oliver, 2001	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: United States Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) 18-75 years 2) experienced at least a moderate level of pain (VAS score of 30 or more (0-100) for average pain) for the past 2 weeks 3) no scheduled major surgical procedures during the follow-up interval Exclusion criteria: 1) patients in hospice 2) patients under care of Pain Management Service N total at baseline: Intervention: 34 Control: 33 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 56 ± 13* *C: 55 ± 13*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Individualized education (20 minutes) based on patient's assessed misconceptions + stimulate self-efficacy + brochure	Describe control (treatment/procedure/test): Standardized education (20 min) on controlling cancer pain	Length of follow-up: 2 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 5 (15%) Control: 6 (18%) Reasons (described for both groups together): 2 refused participation during trial, 1 entered hospice, 1 referred to pain clinic, 1 emergency surgery during follow-up, 1 died, 1 asked to withdraw, 1 could not be reached for follow-up Incomplete outcome data: As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (VAS 0-100) Difference in average pain: 6.26 lower in intervention group (p>0.05) Pain knowledge: (APSG-Q) No significant difference between groups (DNR) Medication adherence: No significant difference between groups (DNR)	Author's conclusion: Compared with provision of standard educational materials and counselling, a brief individualized education and coaching intervention for outpatients with cancer-related pain was associated with improvement in average pain levels.

		Sex: *I: 35% M* *C: 36% M* Groups comparable at baseline? yes					
Yates, 2003	Type of study: RCT Setting: outpatients, tertiary hospital Country: Australia Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) patients with breast, colorectal, lung- or head and neck cancer attending ambulatory oncology clinics at two tertiary clinics 2) cancer related pain greater than everyday pain during the previous 2 weeks and/or have been ordered an opioid for cancer pain relief 3) an anticipated life expectancy of at least 3 months 4) older than 18 years 5) be well enough to complete study requirements 6) patients able to read an converse in English 7) patients who are alert and orientated to time and place 8) patients should have access to a telephone Exclusion criteria: -	Describe intervention (treatment/procedure/test): Pain Management Intervention (PMI): 1) 30-min session in the outpatient department 2) 15-min session by telephone 3) Booklet "Managing Cancer Pain" Research nurses trained for PMI	Describe control (treatment/procedure/test): General patient education intervention about living with cancer 1) 30-min session in the outpatient department 2) 15-min session by telephone 3) General information booklet on cancer Discussion of general issues associated with living with cancer Research nurses not trained for PMI	Length of follow-up: 2 months Loss-to-follow-up: Intervention: 27 (28%) Reasons: 3 missed intervention, 10 were too sick, 9 refused to participate, 5 died Control: 22 (24%) Reasons: 2 missed intervention, 14 refused to participate, 2 missing data, 5 were too sick, 1 died Incomplete outcome data: See above	Outcome measures and effect size Average pain: Difference in average pain between baseline and measurement after 2 months (T2): Brief pain Intensity Score (0-10) I: -0.7 (SEM: 0.2) C: -0.7 (SEM: 0.2), p>0.05 Pain barriers: Sign difference (p<0.05) in decrease in score between baseline and T2: Pain knowledge: I: 2.6 (SEM: 0.5) C: 3.0 (SEM: 0.5) p>0.05	Author's conclusion: Targeted educational interventions that utilize individualized instructional techniques may alter cancer patient attitudes, which can potentially act as barriers to effective pain management.

		N total at baseline: Intervention: 97 Control:92 Important prognostic factors[2]: *For example* *age group* *I:45-59: 53%* *60-74: 25%* *C: 45-59: 45%* *60-74: 32%* *Sex:* *66% (not reported per group)* Groups comparable at baseline? yes					
Yildirim, 2009	Type of study: RCT Setting: Inpatients Country: Turkey Source of funding: not reported	Inclusion criteria: 1) patients diagnosed with cancer 2) experiencing pain related to cancer, cancer therapy or illness and currently taking at least 2nd step treatment according to WHO 3) pain duration at least 1 month 4) life expectancy at least 3 months 5) no brain metastasis 6) >18 years 7) able to communicate verbally	Describe intervention (treatment/procedure/test): Patient education Programme: -patient information about pain, with slides (30-40 minutes) with opportunity to ask questions -booklet -repetition of explanation on 3rd	Describe control (treatment/procedure/test): Standard care	Length of follow-up: 8 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe) Incomplete outcome data: Intervention: N (%) Reasons (describe)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (NRS 0-10) Present pain difference: -1.55 (p<0.001) lower in I group 0-5 Likert scale Worst pain difference: -0.7 (p>0.05) lower in I group Pain barriers (BQ-r):	Author's conclusion: The findings suggest that the patient education programme decreases pain intensity, improves satisfaction with treatment and decreases barriers about cancer pain management in cancer patients. Incorporation of the patient education programme into the standard care of cancer patients with pain may

		Exclusion criteria: 1) surgery in the preceding 2 weeks N total at baseline: Intervention: 20 Control: 20 Important prognostic factors[2]: *For example* *Age:* *I: 95% >60 years* *C: 76% >60 years* *Sex:* *I: 55% M* *C: 55% M* Groups comparable at baseline? Yes (although presentation of age distribution is peculiar and makes this unclear)	and 7th day (5-10 minutes)		Control: N (%) Reasons (describe)	Score difference: 0.81 (p<0.05) lower in I group	improve the quality of pain management.

APSG-Q: American Pain Society Guidelines for the Treatment of Pain Patient Outcome Questionnaire; BPI: Brief Pain Inventory; BPI-T: Brief Pain Inventory Taiwanese version; BQ: Barriers Questionnaire; BQ-II: Barriers Questionnaire-II; BQ-r: Barriers Questionnaire, revised version; CIS: cancer information service; CPSE: Chronic Pain Self Efficacy Scale; DNR: Data not reported; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NRS: numerical rating scale; FPPQ: Ferrell's Patient Pain Questionnaire; PES: Pain Experience Scale; POABS-CA: Pain Opioid Analgesics Beliefs Scale; PMI: pain management intervention; PPQ: Patient Pain Questionnaire; SBQ: Short Barriers Questionnaire; SEM: standard error of mean; SEQ: Self Efficacy Questionnaire; SO: significant other; TBI: tailored barriers-intervention; VAS: Visual Analogue Scale; WHO: world health organisation

Module: Pijnschalen en meetinstrumenten

Voor deze module zijn geen evidence tabellen beschikbaar.

Hoofdstuk 5 Causale behandeling van pijn bij patiënten met kanker

Module: Chemotherapie en antihormonale therapie

Chemotherapie

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Osoba 1999	A2	Gerandomiseerd	161 pat.	Gemetastaseerd	Mitoxantron	Hormonale	Significante	'Quality of life'
Stockler 1998				prostaatcarcinoom	+ hormonale Therapie (prednison)	Therapie (prednison)	verbetering van pijnscore bij chemotherapie, niet bij prednison	(QoL) primair eindpunt
Anderson 2000	A2	Gerandomiseerd	300 pat.	Niet-kleincellig broncuscarcinoom	Gemcitabine + 'best supportive care'(BSC)	BSC	Significant vaker verbetering van pijnscore bij chemotherapie	QoL primair eindpunt
Dancey 2004	A2	Gerandomiseerd	204 pat.	Niet-kleincellig bronchuscarcinoom	Tweedelijns chemotherapie (docetaxel) + BSC	BSC	Significante daling van pijnscore bij chemotherapie verslechtering van pijnscore bij BSC	QoL secundair eindpunt
Glimelius 1996	A2	Gerandomiseerd	90 pat.	Inoperabel pancreas- of galwegcarcinoom	Chemotherapie (5-FU leucovorine, etoposide)	BSC	Significant lagere pijnscores ma 2 en 4 mnd in chemotherapiegroep	Overleving en QoL primaire eindpunten
Abratt 2004	B	Gerandomiseerd	414 pat.	Gemetastaseerd prostaatcarci-noom	Vinorelbine + hormonale the-rapie	Hormonale therapie (hydrocortison)	Significant meer 'clinical benefit response' bij chemotherapie-	QoL secundair eindpunt Onduidelijke formulering t.a.v. verschillen in pijnscores

Glimelius 1997	B	Gerandomiseerd	61 pat.	Inoperabel maagcarcinoom	Chemotherapie + BSC	BSC	Significante afname van pijnscore bij che-motherapie, niet bij BSC	Overleving en QoL primaire eindpunten Verschil in uit-gangsscore voor pijn tussen beide groepen
Burris 1997	C	Gerandomiseerd	126 pat.	Inoperabel of gemetastaseerd-pancreascarci-noom	Gemcitabine	5-FU	Meer afname van pijnscore en analgeticage-bruik in gemcita-binegroep	Clinical Benefit Ratio primair eindpunt

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Reni 2005/2006	C	Gerandomiseerd	99 pat.	Inoperabel of gemetastaseerd pancreascarci-noom	Cisplatine, 5-FU, epirubici-ne, gemcitabine	Gemcitabine	Verbetering van pijnklachten bij 64 resp. 41%	QoL secundair eindpunt
Coates 1987	C	Gerandomiseerd	305 pat.	Gemetastaseerd mammacarci-noom	Intermitterende chemotherapie	Continue chemo-therapie	Significante afname van pijnscores na 3 kuren in totale groep	QoL primair eindpunt
Fraser 1993	C	Gerandomiseerd	40 pat.	Gemetastaseerd mammacarci-	Wekelijks epiru-bicine	Cyclofosfamide,	Lagere pijnscore na 2 mnd bij	QoL secundair eindpunt

				noom		methotrexaat, 5-FU (CMF)	CMF	
Geels 2000	C	Gerandomiseerd	300 pat.	Gemetastaseerd mammacarci-noom	Doxorubicine + vinorelbine	Doxorubicine	Verbetering van pijnscores bij 63%	Analyse relatie tumorrespons en afname symptomen
Vansteen-Kiste 2003	C	Gerandomiseerd	169 pat.	Stadium III of IV niet-kleincellig bronchuscarci-noom	Gemcitabine	Cisplatine + vin-desine	Verbetering van pijnscores bij 44% en 37% van pat.	QoL secundair eindpunt
MRC Lung Cancer Working Party 1993	C	Gerandomiseerd	458 pat.	Niet-kleincellig bronchuscarci-noom	3 kuren eto-poside, cyclo-fosfamide, methotrexaat, vincristine 6 kuren etoposi-de en ifosfamide	6 kuren eto-poside, cyclo-fosfamide, methotrexaat, vincristine	Verbetering van thoracale pijn bij 86%, 87% en 82% van pat.	QoL secundair eindpunt Gradering van thoracale pijn door arts
Assersohn 2004	C	Fase-II-onder-zoek	40 pat.	Inoperabel adeno- of plavei-selcelcarcinoom van oesofagus of maag		Irinotecan, 5-FU en leucovorine	Afname van pijn-klachten bij 55%	QoL secundair eindpunt
Tannock 2004	C	Gerandomiseerd	1.006 pat	Gemetastaseerd prostaatcarci-noom	Docetaxel + prednison	Mitoxantron + prednison	Reductie in pijn-score bij 35% en 22%	QoL secundair eindpunt

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Berry 2006	C	Gerandomiseerd	674 pat.	Gemetastaseerd prostaatcarci-noom	Docetaxel + estramustine	Mitoxantron + prednison	Pijnrespons bij 21% resp. 24%	QoL secundair eindpunt
Breul 1997	C	Gerandomiseerd	49 pat	Gemetastaseerd prostaatcarci-noom	5-FU + leuco-vorine	5-FU	70% pijnrespons in beide groepen	QoL secundair eindpunt
Nilsson 2005	C	Gerandomiseerd	35 pat.	Gemetastaseerd prostaatcarcinoom	Strontium-89	5-FU, epirubicine, mitomycine	Significanteverbetering van pijnscores na 3,6,en9wekenna chemotherapie	QoL primair eindpunt

Antihormonale therapie

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Boccardo 1990	C	Gerandomiseerd	373 pat.	Gemetastaseerd prostaatcarcinoom	Zoladex + flutamide	Zoladex	Snellere verbetering van pijn bij combinatie	
Da Silva 1996	C	Gerandomiseerd	49 pat.	Gemetastaseerd prostaatcarcinoom	Zoladex + flutamide	Zoladex	Significante verbetering van pijnscores inbeidegroepen	
Rizzo 1990	C	Gerandomiseerd	47 pat.	Gemetastaseerd prostaatcarci-noom		Leuproreline	Verbetering van botpijn bij 63%	

Module: Radiotherapie

Botmetastasen

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Wai Cochrane 2003	A1	Syst. review	11 RT N = 3.435	SF vs MF voor pijn	RT verschillende doses SF vs MF		Overall respons 60% vs 59%, CR 34% vs 32%	Retreatment 21,5% vs 7,4%, na SF meer pathologische fracturen, SCC =
McQuay Cochrane 1999	A1	Syst. review RCT's	12 RT 8 nucliden N = 1.580	Pijn	1. RT verschil-lende doses 2. Nucliden (bij gegeneraliseerde pijn)	1. CR 1 mnd in 25% 50% 'relief' in 41% SF of MF = 2. respons = aan RT	1. NNT 4,2	
Falkmer Acta Oncol 2003	A1	Syst. review	N = 8.051 16 RCT, 20 pros. 5 retro, 22 anders	Pijn	RT verschillende doses		Respons > 80%, bij 50% van de patiënten > 6 mnd	
Sze Clin.Oncol 2003	A1	Syst. review	N = 3.621	Pijn	RT verschillende doses SF vs MF		ITT -> Overall respons 60% SF, 50% MF (p = 0,04) CR 34% SF, 32% MF	Alleen evalueer-bare pat. -> geen verschil!
Wu IJROBP 2003	A1	Syst. review 'Pooled analysis'	N = 3.260	Pijn	RT verschillende doses SF vs SF, SF vs MF, MF vs MF		Overall respons 62% vs. 59%, CR	
Ratanathara-thorn	A1	Review Syst. analyse	12 RCT's	Pijn	RT verschillende doses		NPR beter na hogere doses	Onvolledige follow-up,

IJROBP 1999			N = 2.641					responsdefinities niet gelijk
Ben-Jozef IJROBP 1999	A1	Gepoolde data, responsanalyse	N = 1.007	Pijn	BED < 14,4 Gy	BED 19,5-51,4 Gy	Late CR OR 2,29-3,32	Duidelijke dosis-respon

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Hartsell 2005 JNCI	A2	RCT	N = 898	Pijn	8 Gy SF	30 Gy / 10 fr.	Overall respons 66% CR 15% vs 16%, PR 50% vs 48%	Geen verschil Retreatment 18% vs 9% (p < 0,001)
Porter IJROBP 1993	A2	RCT	N =	Pijn	RT	RT + 89 Sr	Sign. afname in pijnmedicatie 3 mnd. Echter = pijnreductie	
Smeland	A2	RCT	N =	Pijn	RT	RT + 89 Sr	=	
Oosterhof		RCT			RT	89 Sr	=	
Quilty	A2	RCT			RT	89 Sr	=	

Levermetastasen

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Bydder Australas Radiol 2003	C	Prospectief	N = 28	Symptomatic mets'	Partial' of 'whole liver' RT 10 Gy/	2 dg C-RT	PR of CR in 54% overall, 53-66% na 2 weken	Pre-RT, 2, 6, 10 weken
Mohiuddin M JCO1996	B	Retrospectief	N = 54	Symptomatic mets'	1. N = 31 whole liver 8-31 Gy	2. N = 12 whole liver 20-30 + boosttotaal33-60Gy	1. Pijnrespons71% 2. Pijnrespons100%	OS 4 vs 1 maanden (p =40,01)

Oesofagus

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Wong Curr Probl Cancer 2000	A1	Syst. review	43 onderzoeken	Inoperabel	1. +/- EBRT 2. +/- brachy 3. RT 4. RT	1. Stent 2. Laser 3. +/- C	RT verbetering symptomen en PFD	Vooral dysfagie, pijn niet apart benoemd
Homs Eur J Cancer 2004	A2	RCT	N = 209	Inoperabel oeso-guscarcinoomfa	Stent	Brachytherapie	Combi lijkt iets beterToxisch, uit-komstennieteenduidigVerbeteringdys-fagiescore	'Chest/abdomi- nal pain' Dysfagie sneller na stent, effectlangernabrachy

Rectum

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Wong Can J Oncol 1996	Syst. review	C, alleen retro-spectief	?	Irresectabel recidief	RT, lage versus hoge dosis (cesuur 45-50 Gy)		70-90%, =	Pijn, bloeding, 'mucous discharge'
Crane IJROBP 2001	C	Retrospectief	N = 80	Synchrone meta's	C-RT +/- S		94% CR 'pelvic symptoms'	Pijn, bloe-ding, 'mucous discharge'
Kolotas RadOnc 2003	C	Prospectief	N = 38	Recidief van car-cinoom	Brachy HDR 'interstitial'		89,5% pijnver-lichting	
Lingareddy IJROBP 1997	C	Retrospectief	N = 52	Recidief van car-cinoom hierna	Re-irradiatie: initieel 50,4 Gy, 30, Gy 90% i.c.m. 5-FU		Pijnverlichting bij 65%	Merendeel respons tot aan overlijden
Mannaerts NTvG 2001	C	Retrospectief	N = 96	Recidief van car-cinoom *'Locally advan-*	Pre-op RT, S + IORT		Lokale controle 64-74 %	Pijn niet apart genoemd

				ced' carcinoom		

Hoofd-hals

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Hodson Can J Oncol 1996	C	Syst. review N =			Rt verschillende schema's		Geen uitspraak over beste schema	
Allal Head and Neck 2003	C	Retrospectief N = 60	Orofaryngeale kanker		RT 70 Gy of S		In T3-4 RT trend voordeel QOL, sign. pijnsymp-tomen	
Corry J Radiother Oncol 2005	C	Prospectief N = 30	St-IV inoperabel palliatie		RT 'shortcourse' 14 Gy 4 fr.		Verlichting pijn-symptomen 56% Verbetering QoL 67%	
Mohanti Radiother Oncol 2004	C	Retrospectief N = 505	St-IV inoperabel palliatie		RT shortcourse 20 Gy / 5 fr.		Verlichting > 50% pijnsymptomen bij 57%	
Erkal Rad Onc 2001	C	Retrospectief N = 40	Palliatief		30 Gy / 10 fr. 0 Gy/2 fr.		77% verminde-ring klachten	

Long NSCLC

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Macbeth Cochrane 2001	A1	Syst. review	N = 10 RCT's	Palliatief stadium, geen genezing moge-	Gee pooling mogelijk		Geen grote verschillen in RT-schema's	Voorkeur 1-2 fr. Alleen bij goede performance ev.

				lijk				>, bijv. 10 fr.
Toy Am J Clin Oncol 2003	A1	Syst. review	N = 12 RCT's	Palliatief stadium, geen gene-zing mogelijk	Narratieve syn-these		Geen grote verschillen in RT-schema's	Voorkeur 1-2 fr. Alleen bij goede performance ev. >, bijv. 10 fr.
Frodin Acta Oncol 1996	A1	Syst. review	N = 28.172	NSCLC, SCLC Alle stadia	Korte schema's	Langere sche-ma's	'Few fractions' genoeg	Pijn + ander symptomen
Bezjak 2002	A2	RCT	N = 230	Inoperabel / curatieve RT onmogelijk	10 Gy / 1 fr.	20 Gy / 5 fr.	Sign. voordeel voor 20 Gy (p = 0,0008)	Pijn Lung Cancer Symptom Scale
Erridge 2005	A2	RCT	N = 149	Inoperabel / curatieve RT onmogelijk WHO 0-3	10 Gy / 1 fr.	30 Gy / 10 fr.	Sign. voordeel 30 Gy	Pijn TSS
Falk 2002	A2	RCT	N = 230	'*Locally advan-ced*' Inoperabel / curatieve RT onmogelijk	10 Gy / 1 fr.	17 Gy / 2 fr.	=	'Chest pain' + andere symp-tomen
Kramer 2005	A2	RCT	N = 297	*'Locally advan-ced'* Inoperabel / curatieve RT onmogelijk	16 Gy / 2 fr.	30 Gy / 10 fr.	Palliatie 30 Gy 'more pro-longed'	Chest pain + andere symp-tomen
MRC Working Party 1992	A2	RCT	N = 235	Inoperabel / curatieve RT onmogelijk Slechte perfor-mance	10 Gy / 1 fr.	17 Gy / 2 fr.	=	Chest pain + andere symp-tomen

Long NSCLC (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
MRC Working Party 1991	A2	RCT	N = 369	Inoperabel / curatieve RT onmogelijk Slechte perfor-mance	18,5 Gy / 2 fr.	30 Gy / 10 fr. 27 Gy / 6 fr.	=	Chest pain + andere symp-tomen
Macbeth 1996	A2	RCT	N = 509	*'Locally advan-ced'* Inoperabel / curatieve RT onmogelijk	17 Gy / 2 fr.	39 Gy / 13 fr.	Voordeel 17 Gy -> snellere pal-liatie	RSCL Chest pain + andere symp-tomen
Rees 1997	A2	RCT	N = 216	*'Locally advan-ced'* Inoperabel / curatieve RT onmogelijk	17 Gy / 2 fr.	22,5 Gy / 5 fr.	Trend 17 Gy betere palliatie	Chest pain + andere symp-tomen

Radiotherapie versus nucliden

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Porter IJROBP 1993	A2	Dubbelblind gerandomiseerd	Prostaatcarci-noom horm. uitbehandeld N = 120		RT + Strontium 89	Alleen RT	OS = , pijn 'index site' = Sign. voordeel analgetica na 3 mnd. + nieuwe actieve sites	
Smeland	A2	Dubbelblind	N = 95		RT + Strontium	Alleen RT	= , verlichting bij	

IJROBP 2003		gerandomiseerd			89		50%, 32% verbetering globale	
Oosterhof EORTC Eur Urol 2003	A2	Gerandomiseerd	N = 203		Str 89	RT	'quality of life', zonder impact van (89) Sr. Respons bij	Betere OS na RT
Quilty Rad Onc 1994		Gerandomiseerd	N = 284		Str 89	RT	34,7% S, 33,3% RT, biochemische respons 10% R, 13% S Verbetering 3 mnd bij 63,6% na 'hemibody'-radiotherapie vergeleken met 66,1% na strontium-89, en bij 61% na lokale radiotherapy vergeleken met 65,9% in de vergelijkbare strontium-89-groep	Minder nieuwe sites na sr 89 (p < 0,05) Gemiddeld 30-40% minder bloedplaatjes en leukocyten

Pancreas

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Li IJROBP 2003	A2	RCT	N = 34	*'Locally advan-ced'*	Gemcitabine + RT 50-60 Gy 6 wk, daarna Gem	Bolus 5-FU + RT 50-60 Gy 6 wk, daarna Gem	39% Gem vs 6% 5-FU (p = 0,04)	Pijncontrole
Fietkau Eur J Surg Oncol 1991	C	Review			C-RT verbetert lokale controle			Geen opmerkin-gen over pijn
Nguyen Rad Oncol 1997	C	Fase 1-2	N = 23	Niet-resectabel	60 Gy + cisplatine in oplopende doses		Gematigd effect op pijn	
Ashamalla IJROBP 2003	C	Fase 1-2	N = 20	*'Locally advan-ced'*, niet-resec-tabel	Hyperfract. RT 63,8 Gy + paclitaxel dg 1, 8, 15, 22, 29, 36		TD 70 mg/m²/wk CR pijn in 10/14	Epigastrische pijn
Fisher IJROBP 1999	C	Retrospect.	N = 25	Niet-resectabel, 'localized'	5-FU + RT		24% afname gebruik van anal-getica	
Morganti J PalliatCare 2003	C	Prospect.	N = 12	Niet-resectabel	30 Gy / 10 fr.		63% reductie pijn, analgetica-gebruik	

Module: Radionucliden

Radionucliden i.c.m. chemotherapie

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Scutio	A2	RCT	N = 70	Prostaat	89SR + Cispl 50	89Sr	Overall verlich-	Tox. viel mee

J Nucl Med 2002					mg/m²		ting 91% vs 63% (p < 0,01), 120 dg vs 60 dg	
Scutio Nucl Med Commun 1996	B	Prospect.	N = 30	?	89SR+ Carbo 100 mg/m², dg 7 en 21	89Sr	74% respons, combi beter	
Tu Lancet 2001	A2	Fase-II, gerando-miseerd	N = 103, n = 72 stabiel	Prostaat	Inductiechemo + 6 weken Sr-89 + doxo	Inductiechemo + 6 weken doxo		Verbeterde OS
Nilsson J Pain Symptom Manage 2005	A2	Fase-II, gerando-miseerd	N = 35	Prostaat	Sr-89-chloride	FEM (5-FU, epi-rubicine, MitoC	Na 3 weken beide pijn omlaag	Meer ernstige bijwerkingen REM

Radionucliden versus placebo of dosefinding

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle
Roque Cochrane 2003	A1	Syst. review				
Baumann Rad Onc 2005	A1	Syst. review	6 RCT's 2 fase-II geran-domiseerd 1 cross-over gerandom.	Metastatische botpijn, geen resp. analge-sitica	1. str89 + Cispl RT + Strontium 89	1. Str98 + placebo
Finlay Lancet Oncol 2005	A1	Syst. review		Sr89, Sm 153 Re-186, Re-188		
Robinson JAMA	A1	Syst. review		Prostaat, borst Sr89		

1995						
Han J Nucl Med 2002	A2	Placebogecon t. RCT	N = 79 evalueer-baar	Hormoonresis t. prostaat	186-Re-etidro-nate	Placebo
Lewington Eur J Cancer 1991	A2	Dubbelblind, cross-over RCT	N = 32	Prostaat	Str-89	Placebo
Maxon J Nucl Med 1991	A2	Dubbelblind, cross-over RCT	N = ?	Voortgeschre-den kanker	Rh-186-HEDP	Placebo
Sartor Urology 2004	A2	Placebogecont r. RCT	N = 152	Hormoonresis t. prostaat	Sm-153-EDTMP	Placebo
Scutio Breast Cancer Res Treat 2001	A2	RCT	N = 50	Borstkanker	89 Sr	186Re-HEDP
Pifanelli J Nucl Med 2001	B	Observatione el	N = 510	Prostaat	1. 89Sr 2. 186 Rh	

Radionucliden versus placebo, of dosefinding (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Serafini JCO 1998	A2	Dubbelblind RCT	N = 118	Gevarieerd	Sm-153-EDTMP	Placebo	62-72% respons eerste 4 weken, tot 16 weken 43% respons persistent	Milde tox.
Ahonen J Nucl Biol	C	Prospectief	N = 35		153-Sm-EDTMP	Geen	Pijnverlichting na 1 week	

Med 1994							Duur 2-17 wkn 80% verlich-ting, 54% sub-stantieel of CR	
Palmedo JCO 2003	C	Fase-II	N = 64	Hormoonresist. prostaat	Rh-188-HEDP: 1x	Rh-188-HEDP: 2x	2x beter:	
Tian Eur J Nucl Med 1999	C	Fase-II	N = 105	Gevarieerde 'pri-maries'	153Sm-EDTMP 37 MBq	153Sm-EDTMP 18 MBq 153-Sm-EDTMP	Overall respons 84% = 55% vs 70%	1/3 myelotox.
Resche Eur J Cancer 1997	C	Fase-II	N = 114	Botmetastasen -> onder meer borst	153-Sm-EDTMP; 0,5 mCi/kg	1,0 mCi/kg 186Re-HEDP	respons na 4 weken Respons 26%	Milde tot matige
Piffanelli J Nucl Med 2001	C	Retrospectief	N = 510	Prostaat	89SR		uitstekend, 33% goed, 21% mild	tox, merendeels hematologisch

Module: Chirurgie

Extremiteiten

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusiecriteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Algan Clin Orthop Res 1996	C	Retrospectief	N = 29, heuplae-sies	Actuele of 'impending' laesies	Interne fixatie		100% pijnver-lichting	
Ampil	C	Retrospectief	N = 12, lange				Sign. pijnverlich-	

South Med J 2001			botten				ting	
Assal J Orthop Trauma 2000	C	Retrospectief	N = 10, 12 laesies prox. femur				Postop. pijnverlichting	
Ahtwal JBJS Br 2005	C	Retrospectief	N = 20, humerus, elleboog				Goede pijnverlichting	
Bickels Clin Orthop Rel Res 2005	C	Retrospectief	N = 59, humerus				Pijnverlichting en functioneel resultaat	
Dijkstra Eur J Surg 1994	C	Retrospectief	N = 229, extr.	Actueel, impending			Pijnverlichting 90%, 76% in staat te lopen	
Ward Clin Orthop Relat Res 2003	C	Retrospectief	N = 97 'impending' femoraal N = 85 'complete'				Voldoende pijnverlichting	
Talbot Clin Orthop Rel Res 2005	C	Prospectief	N = 67, 50% pathologische fractuur				Verbetering	MSTS TESS SF36

Wervels

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Patchell	A2	RCT Prospectief	N = 151, klinisch/	S+ RT 30 Gy	RT 30 Gy		
Lancet		gerandomiseerd	radiologisch SCC			Mediaan orale Sec.	

2005						eindpunten morfine 0,4 mg gebruik analgetica	
Barr Spine 2000	C	Retrospectief	N = 47	Vertebroplastiek		(0-60) tov 4,8 (0-200) p = 0,002	
Atanasiu Spine 1993	C	Retrospectief	N =20, 'cervical spine'	Posterior bena- dering C1-2, C3 > anterior		63% 'marked-to' volledige pijn-verlichting, 32% gematigd	
Bilsky Spine 2000	C	Retrospectief	N = 25	Posterolaterale transpendiculair e benadering		19/20 pijnverlich-ting	
Colak Neurosurg Rev 2004	C	Retrospectief	n = 8, C2	2-fasenoperatie anterior & posterior stabilisatie		Alle onmiddellijk stabiliteit, 23/25 pijnverlichtin g	
Fourney J Neurosurg 2003 Fourney	C C	Retrospectief Retrospectief	N = 19, C1-2 N = 95, spine			Alle nekpijn ver-dwenen	
J Neurosurg 2001						Pijnrespons na 1 en 3 mnd met VAS	

Gerszten J Neurosurg Spine 2005	C	Prospectief	N = 26, spine	Kyfoplastiek + radiochirurgie		1 mnd postop –> 87%		
Gokaslan J Neurosurg 1998	C	Retrospectief	N = 72, spine	Transthoracale vertebrectomie		92% pijn verminderd		
Holman J Neurosurg Spine 2005	C	Retrospectief	N = 139, lumbaal	Combinaties				

Wervels (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Jackson J Neurosurg Spine 2001	C	Retrospectief	N = 79, RCC -> 107 operaties	Diverse combi's		VAS 89% pijn vermindered	
Schoeggl Spinal Cord 2002	C	Retrospectief	N = 84	Decompressieve laminectomie		Sign. vermindering van gebruik analgetica	
Wang J Neurosurg Spine 2004	C	Retrospectief	N = 140	Posterolaterale transpendiculaire benadering		96% pijn verminderd	

Hoofdstuk 6 Syptomatische behandeling van pijn bij patiënten met kanker

Module: Niet-medicamenteuze behandelingen van pijn bij patiënten met kanker

Voor deze module zijn geen evidence tabellen beschikbaar.

Module: Medicamenteuze behandelingen van pijn bij patiënten met kanker

Submodule: Niet-opioïden

Voor deze submodule zijn geen evidence tabellen beschikbaar.

Submodule: Behandeling van chronische pijn bij patiënten met kanker (opioïden)

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Caraceni 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
Caraceni 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria
Cubero 2010	Reeds geïncludeerd in de review van Good 2014
Ergenoglu 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria (gaat alleen over pijn bij orale mucositis)
Hojsted 2012	Overlappend met andere systematische review (Wiffen 2014) maar minder volledig
Lasheen 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria
Mercadante 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria (niet alleen patiënten met kanker)
Mercadante 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria (geen vergelijkend onderzoek)
Moulin 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria
Pigni 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria
Reid 2006	Reeds opgenomen in de systematische review van King 2011.
Starlander 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria (geeft onvoldoende informatie over pijnintensiteit en verschillen tussen de groepen)

Tassinari 2009	Overlappend met andere systematische review (Tassinari 2011) maar minder volledig
Weschules 2008	Voldoet niet aan selectiecriteria
Zeppetella 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria

Study **First author, year**	**Appropriate and clearly focused question?[1]** **Yes/no/unclear**	**Comprehensive and systematic literature search?[2]** **Yes/no/unclear**	**Description of included and excluded studies?[3]** **Yes/no/unclear**	**Description of relevant characteristics of included studies?[4]** **Yes/no/unclear**	**Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5]** **Yes/no/unclear/notapplicable**	**Assessment of scientific quality of included studies?[6]** **Yes/no/unclear**	**Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7]** **Yes/no/unclear**	**Potential risk of publication bias taken into account?[8]** **Yes/no/unclear**	**Potential conflicts of interest reported?[9]** **Yes/no/unclear**
Caraceni, 2012	Yes	Yes	No	No	Not applicable	No	Unclear	No	Yes for review, no for included studies
Caraceni, 2011	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	No	Not applicable	No	Yes for review, no for included studies
Dale, 2010	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	Not applicable	Unclear	Yes for review, no for included studies
Deandrea, 2009	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	No	Not applicable	No	Yes for review, no for included studies
Fallon, 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Not applicable	No	Yes for review, no for included studies

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?[1] Yes/no/unclear	Comprehensive and systematic literature search?[2] Yes/no/unclear	Description of included and excluded studies?[3] Yes/no/unclear	Description of relevant characteristics of included studies?[4] Yes/no/unclear	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5] Yes/no/unclear/notapplicable	Assessment of scientific quality of included studies?[6] Yes/no/unclear	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7] Yes/no/unclear	Potential risk of publication bias taken into account?[8] Yes/no/unclear	Potential conflicts of interest reported?[9] Yes/no/unclear
Good 2014	Yes	Yes	Included studies: yes. Excluded studies: no	Yes	Not applicable	Yes	No, thus no pooling of data was performed	No	Yes (no conflicts of interest)
Jongen, 2013	Yes	Yes	No	Yes	Unclear	No	Unclear	No	Yes for review, no for included studies
King, 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Not applicable	No	Yes
Koyyalaguntа, 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Not applicable	No	Yes for review, no for included studies
McNicol, 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Not applicable	No	No
McWilliams, 2014	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	No	Not applicable	No	Yes for review (none reported), no for included studies
Mesgarpour, 2013	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	Not applicable	No	Yes for review, no for included studies

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?[1] Yes/no/unclear	Comprehensive and systematic literature search?[2] Yes/no/unclear	Description of included and excluded studies?[3] Yes/no/unclear	Description of relevant characteristics of included studies?[4] Yes/no/unclear	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5] Yes/no/unclear/notapplicable	Assessment of scientific quality of included studies?[6] Yes/no/unclear	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7] Yes/no/unclear	Potential risk of publication bias taken into account?[8] Yes/no/unclear	Potential conflicts of interest reported?[9] Yes/no/unclear
Nabal, 2011	Yes	Yes	No	Yes, although description is brief	Not applicable	Yes	Not applicable	No	Yes for review, no for included studies
Nicholson 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Not appliciable	Yes	No, thus no pooling of data was performed	No	No
Pigni, 2011	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	Not applicable	No	Yes for review, no for included studies
Reid, 2006	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes
Tassinari, 2008	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	No	Yes	No	No
Tassinari, 2011	Yes	Yes	No	No	Not applicable	Yes	Not applicable	No	Yes for review, no for included studies
Wang, 2011	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	No
Wiffen, 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Not applicable	Yes	Yes

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?[1] Yes/no/unclear	Comprehensive and systematic literature search?[2] Yes/no/unclear	Description of included and excluded studies?[3] Yes/no/unclear	Description of relevant characteristics of included studies?[4] Yes/no/unclear	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5] Yes/no/unclear/notapplicable	Assessment of scientific quality of included studies?[6] Yes/no/unclear	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7] Yes/no/unclear	Potential risk of publication bias taken into account?[8] Yes/no/unclear	Potential conflicts of interest reported?[9] Yes/no/unclear
Wiffen 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes (for adverse events, not applicable for effectiveness)	Yes	Yes
Yang, 2010	Yes	Yes	No	Yes	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Yes for review (none reported), no for included studies

Table of quality assessment for systematic reviews of RCT's and observational studies Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

1. **Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined**
2. **Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched**
3. **Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons**
4. **Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported**
5. **Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCT's)**
6. **Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)**
7. **Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I2)?**
8. **An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes"if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.**
9. **Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes,"source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.**

Evidence table for systematic review of RCT's and observational studies (intervention studies)
Research question:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Caraceni 2012 *19 systematic reviews included*	Summary of systematic search for randomised and non-randomised trials and meta-analyses *Literature search up to July 31, 2009* Study design: RCT, observational, meta-analyses Setting and Country: Italy, United Kingdom and Norway Source of funding: not reported	Inclusion criteria: 1) human adults with chronic cancer pain 2) manuscript contains data on efficacy and/or side effects of the described treatment and relevant outcomes Exclusion criteria: -	Intervention: Treatment of cancer pain	Control: Not Specified	Follow-up: Not specified For how many participants were no complete outcome data available? Not specified	Outcome measure-1: Efficacy of pain relief Outcome measure-2: Side effects of treatment for pain relief	Author's conclusion: The overall paucity of evidence for the many features of analgesics in patients with cancer pain is surprising.
Caraceni 2011 *18 RCT's included*	Summary of systematic search for randomised and non-randomised trials and meta-analyses *Literature search from 1 July 2006 to 31 October 2009*	Inclusion criteria: 1) human adult patients with cancer pain 2) randomised controlled trial design or meta-analyses 3) study contains data on patient	Intervention: Oral Morphine	Control: Placebo or other opioïds: methadone, oxycodone, hydromorphone, fentanyl, buprenorphine	Follow-up: Not specified For how many participants were no complete outcome data available? 5-40%	Outcome measure-1: Efficacy of pain relief Outcome measure-2: Side effects of treatment for pain relief	Author's conclusion: The studies performed after the Cochrane review of 2007 do not add significant information to the previous Cochrane review confirming the limitation of efficacy and tolerability data on opioïd-naïve and non-selected populations of cancer

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	(update of Cochrane review) Study design: RCT Setting and country: Italy Source of funding: non-commercial	reported efficacy and/or side effects of morphine administered orally in comparison with placebo or other opioïds 4) written in English Exclusion criteria: 1) use of morphine for breakthrough pain					patients treated with morphine and suggesting that oral morphine, oxycodone and hydromorphone have similar efficacy and toxicity in this patient population Pooling of results was not possible due to heterogeneity of studies
Dale, 2010 *11 studies (all prospective observational) included*	Summary of systematic search for randomised and non-randomised prospective trials *Literature search up to January 2010* Study design: RCT, cohort Setting and Country: Norway Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria SR: 1) studies written in English 2) adult patients with cancer pain 3) switching from one strong opioïd to another (WHO ladder step 3) 4) estimates of opioïd switch on pain and/or adverse effects Exclusion criteria SR: 1) case-reports	Describe intervention: **Opioïd rotation**	Describe control: **Not applicable**	End-point of follow-up: 4 days to 4 weeks For how many participants were no complete outcome data available? (intervention/control) 4% - 39%	Outcome measure-1 Defined as pain intensity. Outcome measure-2 Adverse events	Facultative: Brief description of author's conclusion: Pain intensity was significantly reduced in the majority of studies. Serious adverse events were improved. Due to serious design limitations the level of evidence was low. Randomized trials, with standardization of cohort classification, use of outcomes and analysis are warranted to establish the practice of opioïd switching.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		2) retrospective studies *11 studies included (all observational)*					No randomized trials available on this subject. Level of evidence: GRADE low Heterogeneity: due to heterogeneity of studies pooling of data was not possible.
Deandrea, 2009 *12 studies included (6 RCT's and 6 prospective observatio nal studies)*	Summary of systematic search for randomised and non-randomised trials *Literature search from 1966 to April 2009* Study design: RCT, observational Setting and Country: Italy Source of funding: not reported	Inclusion criteria: - Exclusion criteria: -	Intervention: Transdermal buprenorphine	Control: Not Specified	Follow-up: 5 days – 6 months For how many participants were no complete outcome data available? Not specified	Outcome measure-1: Pain intensity Outcome measure-2: Side effects of treatment for pain relief	Author's conclusion: Although the narrative appraisal of each study suggests a positive risk benefit profile, well designed and statistically powered controlled clinical trials are needed to confirm this preliminary evidence
Fallon, 2011	Summary of systematic search for randomised and	Inclusion criteria: 1) study conducted in human adult patients with	Intervention: A combination of two strong opioïds	Control: Not Specified	Follow-up: One RCT: 5 weeks, other trial: not specified	Outcome measure-1: Pain intensity:	Author's conclusion:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
2 RCT's included	non-randomised trials *Literature search up to 26 January 2010* Study design: RCT, observational Setting and Country: United Kingdom Source of funding: none	chronic cancer pain 2) strong opioïds used, administered by any route 3) written in English 4) study examining data efficacy and/or side effects 5) study refers to two opioïds administered simultaneously 6) any study design type Exclusion criteria: 1) use of combination of opioïds in the peri-operative setting 2) combination of short acting fentanyl preparation for breakthrough pain in combination with other strong opioïds 3) combinations with buprenorphine (partial agonist)			For how many participants were no complete outcome data available? Not specified	A weak recommendation for the use of combination opioïd therapy Outcome measure-2: Side effects: A weak recommendation for the use of combination opioïd therapy	Only a weak recommendation can be used to support combination opioïd therapy. This recommendation is also based on the caveat tht the desirable effects of combination opioïd therapy is outweighed by any disadvantages that this would confer.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Good, 2014 *4 RCT's included*	SR and meta-analysis of RCT's studying the effectiveness of methadone analgesia in patients with cancer pain *Literature search up to December 2013* Study design: Randomized trial Setting and Country: United Kingdom Source of funding: Not reported	Inclusion criteria SR: 1. adult (>18yrs) patients diagnosed with cancer pain 2. control groups consisted of patients who were given placebo or other analgesic 3. primary outcome was reduction in pain intensity Exclusion criteria SR: 1.studies that did not report pain scale assessment *4 studies included*	Describe intervention: methadone	Describe control: Placebo or opioïd	End-point of follow-up: 1-4 weeks For how many participants were no complete outcome data available? (intervention/control) 16-35%	Outcome measure-1 **Pain intensity** Similar to control group opioïd (and better than placebo) Outcome measure-2 **Adverse events** Variable between studies: less or similar adverse events in methadone group	Facultative: Author's conclusion: Due to limited research in this area methadone dosing remains a challenge. Heterogeneity: no pooling of data performed due to high heterogeneity
Hadley, 2013 *9 RCT's included*	SR and meta-analysis of RCT's *Literature search up to May 2013* Study design: RCT Setting and Country: United Kingdom	Inclusion criteria SR: Study type 1) randomised double blind or open studies 2) placebo or active controles or both	Describe intervention: transdermal fentanyl	Describe control: Placebo or active control	End-point of follow-up: 14 days – 3 months For how many participants were no complete outcome data available? Unclear	Outcome measure-1 Defined as no worse than mild pain Generally same effect for transdermal fentanyl as for oral morphine Outcome measure-2 Constipation (adverse event	Facultative: Brief description of author's conclusion: The evidence pointed to a useful and significant reduction in complaints about constipation for transdermal fentanyl compared with oral morphine. Data from

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Source of funding: non-commercial	3) minimum of 10 participants per treatment arm 4) minimum duration: 7 days 5) fully published studies or studies available as extended abstracts 1) inpatients or outpatients with chronic pain of moderate to severe intensity due to malignant disease 2) male or female 3) no age limits 4) compared to placebo or active controls 5) pain measured using a validated assessment tool Exclusion criteria SR: 1) non-randomised studies 2) studies of experimental pain 3) congress abstracts				Pooled effect (fixed effects model): 0.61 [95% CI 0.47 to 0.78] favoring fentanyl Heterogeneity (I^2): 0%	included studies was not appropriate for a meta-analysis. Level of evidence: GRADE Low (lack of blinding, small patient numbers without underlying power calculation

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		9 studies included					
Jongen, 2013 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCT's / cohort studies *Literature search up to August 2012* *Only RCT's and observational studies on opioïds mentionedin this table* Study design: RCT, cohort [prospective / retrospective] Setting and Country: the Netherlands Source of funding: none	Inclusion criteria SR: 1) original studies on the efficacy of adjuvant analgesics, alone or in combination with opioïds, or opioïds only 2) patients with cancer and neuropathic pain caused by a tumor or purely neuropathic pain Exclusion criteria SR: 1) purely nociceptive cancer pain 2) non-English articles 3) articles dealing with non-human subjects 4) patients<18 years 5) non-cancer patients	Describe intervention: Tramadol or opioids	Describe control: Placebo or no medication	End-point of follow-up: 2-24 weeks For how many participants were no complete outcome data available? (intervention/control) 69 – 91%	Outcome measure-1 Defined as absolute risk benefit (ARB): the number of patients with a defined degree of pain relief divided by the total number of patients in the treatment group Or when ARB cannot be computed % of pain reduction (PRD) in treatment group Weighed mean ARB: 0.95 (95% CI: 0.94 – 0.96) Outcome measure-2 Defined as absolute risk of harm (ARH): the fraction of patients that dropped out due to adverse events Weighed mean ARH: 0.06 (95% CI: 0.02 – 0.18)	Facultative: Author's conclusion: Once a diagnosis of neuropathic pain has been established in patients with cancer antidepressants, anticonvulsants or other adjuvant analgesics should be considered in addition to or instead of opioïds. Level of evidence: GRADE very low: all studies small (<50 patients), high percentage of dropout in most studies, heterogeneity of studies No pooling of data performed due to heterogeneity of studies.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		6) patients using non-oral medication 7) trials on prevention of neuropathy during neurotoxic chemotherapy 8) articles not dealing with treatment of neuropathic cancer pain *23 studies included, 5 RCT's regarding antidepressants (only these are described in the evidence table)*					
King, 2011 *29 studies included (one meta-analyses and 14 original studies)*	Summary of systematic search for meta-analyses and randomised trials *Literature search from 2002 to August 2009* Study design: meta-analyses and RCT	Inclusion criteria: 1) studies in English 2) clinical outcome related to the use of oxycodone 3) adult patients with moderate to severe cancer-related pain 4) any formulation or administration	Intervention: oxycodone	Control: Other opioids or other formulations of oxycodone	Follow-up: Not specified For how many participants were no complete outcome data available? Not specified	Outcome measure-1: Pain intensity Outcome measure-2: Side effects of treatment for pain relief	Author's conclusion: There is no evidence from the included trials of a significant difference in analgesia or adverse effects between oxycodone and morphine or hydromorphone. Oxycodone can be recommended as an alternative to morphine or hydromorphone for cancer-related pain.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Setting and Country: United Kingdom Source of funding: non-commercial	route of oxycodone except intrathecal 5) clinical outcome such as pain score, adverse effects, patient preference or quality of life 6) no direct comparator required for study inclusion Exclusion criteria: 1) intrathecal administration of oxycodone					
Koyyalagunta, 2012 *15 studies included*	Summary of systematic search for randomised controlled trials *Literature search from 1966 through July 2011* Study design: RCT Setting and Country: United States Source of funding: none	Inclusion criteria: 1) RCT's 2) adult (>18 yrs) patients with cancer-related pain 3) any pain with cancer aetiology 4) pain of any intensity and time period 5) any opioïd administered orally or topically 6) opioïds compared with	Intervention: opioïd	Control: Placebo, other opioïd or adjuvant analgeticum	Follow-up: At least 4 weeks For how many participants were no complete outcome data available? Not specified	Outcome measure-1: Pain intensity Morphine: effectiveness shown in all studies, but quality of studies poor Oxycodone: effectiveness shown, but quality of studies poor Methadone: effectiveness unclear, quality of studies poor and inconsistent results Codeïne: effectiveness shown, but quality of studies poor	Author's conclusion: This systematic review of RCT's of opioïds for cancer pain showed fair evidence for the efficacy of transdermal fentanyl and poor evidence for morphine, tramadol, oxycodone, methadone and codeïne

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		placebo, other opioïds, and other adjuvants 7) any opioïd dose for at least 4 weeks 8) outcome: pain relief and health-related QoL and function Exclusion criteria: -				Tramadol: effectiveness shown, but quality of studies poor <u>Outcome measure-2:</u> Adverse events: Constipation, nausea and vomiting, drowsiness and confusion were seen in most of the studies.	
McNicol 2011 *42 studies included* *6 studies comparing NSAID plus opioïd versus opioïd*	SR and meta-analysis of RCT's and cohort studies *Literature search up to March 2003* <u>Study design</u>: RCT <u>Setting and Country</u>: United States <u>Source of funding:</u> Not reported	Inclusion criteria: 1) identified randomized controlled trials and clinical controlled studies 2) trials that compared NSAIDs versus placebo, NSAID versus NSAID, NSAID versus NSAID plus opioïd, opioïd versus NSAID plus opioïd 3) male and female patients with all types of cancer 4) efficacy analysis was focused on pain intensity, pain	<u>Intervention:</u> Treatment of cancer pain with NSAID or NSAID plus opioïd	<u>Control:</u> Other NSAID Or Opioïd Or placebo	<u>Follow-up:</u> Not Specified <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not specified	<u>Outcome measure-1:</u> Only reported here for comparison opioïd versus opioïd plus NSAID <u>Pain intensity or pain relief</u>: 5/6 studies demonstrated an increased efficacy of pain relief with combination product versus opioïd alone (data not reported) <u>Time to 50% pain relief</u> Not reported <u>Adverse effects</u>	<u>Author's conclusion:</u> Based upon limited data NSAIDs appear to be more effective than placebo for cancer pain; clear evidence to support superior safety or efficacy of one NSAID over another is lacking. Trials of combinations of NSAIDs with opioïds have disclosed either no difference, a statistically insignificant trend towards superiority or at most a slight but statistically significant advantage compared with either single entity. Due to the heterogenous nature of the studies it was not possible to pool the results

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		relief and the incidence and severity of adverse effects Exclusion criteria: 1) patients suffering exclusively from cancer-related oral mucositis				Short follow-up, so low dropout rate (data not reported)	
McWilliams 2014 *4 observational studies included*	SR and meta-analysis of RCT's and cohort studies *Literature search up to 20 August 2013* Study design: RCT, observational Setting and Country: United Kingdom Source of funding: Not reported	Inclusion criteria: 1) adult patients (>18 years) with cancer 2) patients taking any opioïd by any route for any duration 3) gonadal function measured 4) relation between gonadal function and opioïd use examined Exclusion criteria: -	Intervention: Treatment of cancer pain with opioïd (any route or duration)	Control: Not Specified	Follow-up: Not Specified For how many participants were no complete outcome data available? Not specified	Outcome measure-1: Relation between opioïd use and hypogonadism	Author's conclusion: The studies conducted thus far in patients with active cancer have suggested an association between opioïds and hypogonadism in patients with cancer-related pain. Due to the heterogenous nature of the studies it was not possible to amalgamate the results
Mesgarpour, 2013	SR and meta-analysis of RCT's and cohort studies	Inclusion criteria: 1) extended release (ER)	Intervention:	Control: Not Specified	Follow-up: Not Specified	Outcome measure-1: Pain intensity:	Author's conclusion: This systematic indicates no substantial differences in

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
5 RCT's and 4 observational studies included	*Literature search up to 23 July 2012* Study design: RCT, observational Setting and Country: Germany Source of funding: Commercial	opioïds classified as WHO levels II and III 2) studies comparing two different oral or transdermal ER opioïds in adult patients with moderate or severe cancer-related pain of any aetiology 3) RCT's (efficacy assessment) and controlled observational studies (safety evaluation) with >100 patients 4) study duration ≥1 week Exclusion criteria: 1) only studying efficacy and/or safety of ER opioïds in breakthrough pain	extended release (ER) opioïds classified as WHO levels II and III		For how many participants were no complete outcome data available? Not specified	no substantial differences in efficacy among extended release opioïds for cancer pain Outcome measure-2: Side effects of treatment for pain relief: no substantial differences in frequent adverse events among extended release opioïds for cancer pain	efficacy and frequent adverse events among extended release opioïds for cancer pain. The body of evidence, however, is limited to few comparisons and fraught with methodological shortcomings. Pooling of results was not possible due to heterogeneity of studies
Nabal 2011	SR and meta-analysis of RCT's	Inclusion criteria: 1) study conducted in humans	Intervention: NSAIDs or paracetamol in addition to opioïds	Control: opioïds and placebo or opioïds alone	Follow-up: 1) NSAIDs: 4hours – 42 days	Outcome measure-1: Pain relief 1) NSAIDs: improved analgesia (3 studies) or a	Author's conclusion: There is weak evidence that NSAIDs can improve analgesia or reduce the

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
12 RCT's (7 NSAIDs and 5 paracetamol) included	*Literature search up to NOT REPORTED* Study design: RCT, observational Setting and Country: Spain / Italy Source of funding: Non-commercial	2) adult patients with chronic cancer pain 3) RCT or meta-analysis 4) containing data on patient reported efficacy and/or side-effects of NSAIDs or paracetamol in addition to opioïds compared to opioïds and placebo or opioïds alone 5) written in English Exclusion criteria: -			2) paracetamol: 1-14 days For how many participants were no complete outcome data available? Not specified	reduction in opioïd consumption (2 studies) or no effect (2 studies) 2) Paracetamol: no difference between treatment groups (4 studies), decrease in pain intensity in paracetamol group (1 study) Outcome measure-2: Adverse events 1) NSAIDs: no difference between treatment groups 2) Paracetamol: no difference between treatment groups	opioïd dose requirements for patients with cancer pain on a WHO step II opioïd regimen. The available evidence is too weak to support the use of paracetamol in this indication. Pooling of results was not possible due to heterogeneity of studies
Nicholson, 2007 *9 RCT's included*	SR and meta-analysis of RCT's studying the effectiveness of methadone analgesia in patients with cancer pain *Literature search up to October 2009* Study design: Randomized trial	Inclusion criteria SR: 1. Patients of any age and gender with cancer pain 2. Any pain with a malignant aetiology 3. Pain of any intensity	Describe intervention: Methadone, by any route of administration	Describe control: Placebo, other opioïd or other neuropathic pain treatment	End-point of follow-up: 6 hours – 53 days For how many participants were no complete outcome data available? 0 – 36%	Outcome measure-1 **Pain intensity** Methadone has similar analgesic efficacy to morphine Pooled effect not measured Outcome measure-2 **Adverse effects**	Methadone has similar efficacy to morphine in the treatment of cancer pain. Methadone is no more effective than morphine for cancer-related nerve pain. Methadone has a similar side effect profile as morphine, but side-effects may be more prominent with repeated dosing

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Setting and Country: United kingdom Source of funding: Not reported	4. Patients in their home, outpatient or inpatient setting Exclusion criteria SR: 1. Patients taking methadone for the suppression of cough 2. Patients taking, or have reported to have previously taken, methadone for rehabilitation from opioïd dependence *9 studies included*				Withdrawal due to adverse side effects is higher in patients treated with methadone than in patients treated with morphine	
Pigni, 2011	SR and meta-analysis of RCT's and observational studies *Literature search up to 31 July 2009* Study design: RCT's and observational studies Setting and Country: Italy	Inclusion criteria: 1) chronic adult patients in chronic cancer pain 2) data in efficacy and/or sude effects of hydromorfon 3) written in English Exclusion criteria: -	Intervention: Hydromorphone, any route of drug administration	Control: Not specified	Follow-up: Not specified For how many participants were no complete outcome data available? Not specified	Outcome measure-1: Pain relief: similar for hydromorphone and other opioïds Outcome measure-2: Adverse events Minor, inconsistent differences in side-effects profile across studies	Author's conclusion: There is evidence to support the efficacy and tolerability of hydromorphone for moderate to severe cancer pain as an alternative to morphine and oxycodone, while there is no evidence to demonstrate its superiority or inferiority in comparison with morphine as the first choice opioïd for the same indication.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Source of funding: Non-commercial						Pooling of results was not possible due to heterogeneity of studies
Reid, 2006 *4 RCT's included*	SR and meta-analysis of RCT's *Literature search up to April 2005* Study design: RCT Setting and Country: United Kingdom Source of funding: Commercial	Inclusion criteria: 1) RCT's 2) comparing oxycodone with placebo or active analgesic drug 3) patients with cancer –related pain 4) all routes of drug administration Exclusion criteria: 1) combinations of oxycodone preparation	Intervention: oxycodone	Control: Placebo or active analgesic drugs	Follow-up: Not Specified For how many participants were no complete outcome data available? 5% – 25% 13% overall	Outcome measure-1: Main difference in pain scores: Pooled standardized mean difference: 0.04 (95% CI: -0.29 – 0.36, p=0.08, I^2=62%) Outcome measure-2: Adverse effects: Similar in oxycodone and control groups. Pooled odds ratio (OR) favoured oxycodone versus morphine for 1) dry mouth: OR: 0.56 (95% CI: 0.38 – 0.83) 2) drowsiness: OR: 0.72 (95% CI: 0.47 – 1.1) 90% of patients experience opioïd-related adverse events in each trial	Author's conclusion: The efficacy and tolerability of oxycodone are similar to morphine, supporting its use as an opioïd for cancer-related pain.
Tassinari 2008	SR and meta-analysis of phase 3 RCT's	Inclusion criteria: 1) randomized controlled clinical trial	Intervention: Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl	Control: Slow release oral morphine	Follow-up: Not Specified	Outcome measure-1: Side effects: 1) overall side effects	Author's conclusion:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
4 phase 3 RCT's included	*Literature search up to June 2006* Study design: RCT, phase 3 Setting and Country: Italy Source of funding: Not reported	2) patients with cancer 3) trial comparing slow release oral morphine with transdermal opioids 4) patients with moderate-severe cancer pain with a defined need for an opiate at the time of entering the trial Exclusion criteria: 1) randomized phase 2 trial 2) trial comparing outcomes with a historical arm or literature data 3) patients with non-cancer pain 4) not reporting safety data 5) not reporting adequate information about randomization process in methods or results section			For how many participants were no complete outcome data available? Not specified	2) overall gastrointestinal side effects 3) nausea 4) constipation 5) overall neurological side effects 6) somnolence 7) hypoventilation Outcome measure-2: Patients'preference Outcome measure-3: Changes in treatment Outcome measure-4: Trial withdrawal	Although overall efficacy and overall safety are equivalent between transdermal opioids and oral morphine, the meta-analysis supports the increasing use of transdermal opiates in clinical practice based on less constipation and patient preference.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		6) patients treated with analgesic approaches other than oral morphine or transdermal opioids 7) patients needing opioïd titration at the time of entering the trial					
Tassinari, 2011 *13 RCT's included*	SR and meta-analysis of RCT's *Literature search up to December 2009* Study design: RCT [parallel / cross-over] Setting and Country: Italy Source of funding: none	Inclusion criteria SR: 1) randomized phase III trials comparing transdermal fentanyl or transdermal buprenorphine with placebo, oral morphine or other strong opioids 2) study population: adult patients with moderate to severe pain directly due to cancer and never treated with strong opioids 3) study outcomes: analgesic effect	Describe intervention: Treatment with transdermal opioids	Describe control: Slow release oral morphine	End-point of follow-up: Not reported For how many participants were no complete outcome data available? (intervention/control) Not reported	Outcome measure-1 Defined as pain intensity No significant difference between transdermal opioids and slow release oral morphine Outcome measure-2 Adverse effects Significantly lower constipation rate in patients treated with transdermal opioids Outcome measure-3 Patient preference Results not reported	Facultative: Brief description of author's conclusion: The use of slow release oral morphine probably remains the preferred approach for these patients, with the use of transdermal opioids to be reserved for selected patients. Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues: Study addresses mainly the quality of RCT's (including GRADE assessment), description of individual studies is very limited Level of evidence: GRADE Low

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		(primary), safety and patient preferences (secondary outcome) Exclusion criteria SR: - *13 studies included*					No pooling or sensitivity analyses were performed due to high heterogeneity in study design.
Wang, 2011	SR and meta-analysis of RCT's *Literature search up to August 2011* Study design: RCT Setting and Country: China Source of funding: Not reported	Inclusion criteria: 1) clinical RCT's that address the efficacy and tolerability of oxycodone in moderate-severe cancer-related pain in China 2) cancer patients with moderate-sever cancer pain 3) all routes of drug administration, all formulations of oxycodone 4) studies that included sufficient genotype data for extraction Exclusion criteria:	Intervention: Oxycodone (any formulation and route of drug administration)	Control: Not specified	Follow-up: Not Specified For how many participants were no complete outcome data available? Not specified	Outcome measure-1: Pain intensity scores superior in oxycodone group: weighed mean difference: -1.30 (-1.55 to -1.05, p<0.001) Outcome measure-2: Adverse events: (odds ratio = OR in favor of oxycodone) Nausea: OR=0.52 (95% CI: 0.32 – 0.85, p=0.009) Constipation: OR=0.55 (95% CI: 0.35 – 0.87, p=0.01) No difference between oxycodone and control for:	Author's conclusion: This meta-analysis confirms the efficacy and tolerability of oxycodone are superior to those of other strong opioids, including morphine sulphate, codeïne and tramadol, supporting its use as an opioïd for cancer-related pain.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		1) not RCT's 2) studies on combinations of oxycodone preparations 3) based on incomplete raw data (no usable data reported) 4) duplicate publications				dizziness, vomiting, sleepiness, pruritus, anorexia and dysuria.	
Wiffen, 2013 *62 RCT's included*	SR and meta-analysis of RCT's *Literature search up to June 2013* Study design: RCT Setting and Country: United Kingdom Source of funding: Not reported	Inclusion criteria: 1) RCT's of any duration 2) adults and children with cancer pain requiring treatment with opioids 3) oral morphine preparations compared with either placebo, an alternative presentation of morphine or an active control Exclusion criteria: 1) quasi-randomized studies	Intervention: oral morphine preparations	Control: placebo, an alternative presentation of morphine or an active control	Follow-up: 3 days – 6 weeks For how many participants were no complete outcome data available? Not specified	Outcome measure-1: Pain relief: 90% of morphine users reported no worse than mild pain Outcome measure-2: Adverse events: Not specifically described 6% of patients stop using morphine due to adverse side effects	Author's conclusion: Morphine is an effective analgesic for cancer pain. Adverse effects were common and approximately 6% of participants discontinued treatment because of intolerable adverse events. Pooling of results was not possible due to heterogeneity of studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		2) studies with <10 participants 3) non cancer related pain 4) no assessment of pain as outcome					
Wiffen, 2014 *77 RCT's included*	SR and meta-analysis of RCT's *Literature search not performed. Publications were obtained from Cochrane reviews published 2010 - 2013* Study design: RCT Setting and Country: United Kingdom Source of funding: Not reported	Inclusion criteria: 1) studies included in Cochrane reviews of opioids for cancer pain 2) RCT's using single or multiple doses 3) parallel or cross-over design 4) any duration Exclusion criteria: 1) studies not stating that they were randomized or quasi-randomized studies 2) studies with <10 participants 3) studies with high risk of bias	Intervention: Morphine, fentanyl, oxycodone or codeine	Control: Placebo, alternative formulation of morphine or active control	Follow-up: Not Specified For how many participants were no complete outcome data available? Not specified	Outcome measure-1: Patient consciousness appetite and/or thirst: Direct measures of these adverse events were not apparent (multiple major problems with adverse events reporting) Outcome measure-2: Surrogate measures of patient consciousness appetite and/or thirst (such as somnolence, anorexia, dry mouth) incidence rates: 25% constipation 23% somnolence 21% nausea 17% dry mouth 13% vomiting	Author's conclusion: We found no direct evidence that opioids affected patient consciousness, appetite or thirst when used to treat cancer pain. However somnolence, dry mouth and anorexia were common adverse events in people with cancer pain treated with morphine, fentanyl, oxycodone or codeine. Pooling of effectiveness outcome was not possible due to heterogeneity of studies
Yang, 2010	SR and meta-analysis of cohort studies	Inclusion criteria:	Intervention: transdermal fentanyl	Control:	Follow-up: At least 15 days	Outcome measure-1: Remission rate of pain	Author's conclusion:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
32 prospective cohort studies included	*Literature search up to 31 December 2009* Study design: RCT, observational Setting and Country: China Source of funding: Not reported	1) prospective cohort study, patients matched for age, sex, performance status and type of tumor 2) Chinese patients suffering from moderate sever cancer pain 3) patients with adequate hematological, renal, cardiac and hepatic function 4) treatment duration f at least 15 days Exclusion criteria: 1) patients receiving radiotherapy, chemotherapy or immunotherapy in 30 days prior to analgesics administration 2) patients with hypersensitivity to opioids or history of opioïd abuse		sustained release oral morphine	For how many participants were no complete outcome data available? Not specified	No difference between fentanyl and morphine: relative risk (RR): 1.13, 95% CI 0.92 – 1.38, p=0.23 Outcome measure-2: Adverse events Lower risk of adverse events in fentanyl patients: Constipation: RR: 0.35 (95% CI: 0.27 – 0.45, p<0.001) Nausea/vomiting: RR: 0.57 (95% CI: 0.49 – 0.67, p<0.001) Vertigo/somnolence: RR: 0.59 (95% CI: 0.51 – 0.68, p<0.001)	The present study supports that transdermal fentanyl and sustained release oral morphine were effective for maintenance therapy of moderate-sever cancer pain in the Chinese population, and the former might have less adverse effects. Pooling of results was not possible due to heterogeneity of studies

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)
Research question:

Study reference (first author, publication year)	**Describe method of randomisation[1]**	**Bias due to inadequate concealment of allocation?[2]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to loss to follow-up?[5]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to violation of intention to treat analysis?[6]** (unlikely/likely/unclear)
Imanaka, 2014	Not described	Likely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Likely	Unclear
Imanaka, 2013	Computer-generated randomization list	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Kress, 2014	Computer generated randomization lists (1:1)	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

1. **Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.**
2. **Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..**
3. **Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignement influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft"(subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear**

6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies [cohort studies, case-control studies, case series])1
This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Imanaka, 2014	Type of study: open-label RCT Setting: outpatients Country: Japan Source of funding: commercial	Inclusion criteria: 1) ≥20 years of age 2) diagnosed with cancer 3) receiving around-the clock opioïd therapy for moderate to severe chronic malignant tumor-related cancer pain 4) opioïd doses stable 3 days prior to randomization Exclusion criteria: Listed in supplementary material N total at baseline: Intervention: 50 Control: 50 Important prognostic factors[2]: *For example age ± SD:*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Tapentadol extended release 50 – 250 mg/twice daily orally Rescue medication: 5 mg morphine	Describe control (treatment/procedure/test): Morphine sustained release 20 – 140 mg / day orally Rescue medication: 5 mg morphine	Length of follow-up: 8 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 22 (44%) Reasons: 9 progressive disease, 5 adverse event, 3 lack of efficacy, 2 withdrawal of consent, 1 physician decision, 2 other Control: 21 (42%) Reasons: 11 progressive disease, 8 adverse event, 1 lack of efficacy, 1 physician decision Incomplete outcome data:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (0-10 NRS) No significant difference between I and C Adverse events: Less gastrointestinal events in I versus C I: 38% C: 54% Constipation: I: 12% C: 20% Vomiting: I: 6%	Author's conclusion: Overall, results indicate that conversion from previous strong opioids to tapentadol extended release (20 – 250 mg twice daily) was successful and resulted in safe and effective pain control with improved gastrointestinal tolerability versus morphine sustained release in patients with moderate to severe cancer-related pain that was well-controlled on their previous opioïd.

		I:66 ± 9 *C: 64 ± 10* *Sex:* *I: 50% M* *C: 54% M* Groups comparable at baseline? Yes			Unclear	C: 26%	
Imanaka, 2013	Type of study: double-blind RCT Setting: outpatients Country: Japan And Korea Source of funding: commercial	Inclusion criteria: 1) age ≥20 years 2) diagnosis of any type of cancer 3) chronic malignant tumor-related pain 4) average pain intensity ≥4 on 0-10 scale 5) had not used opioïd analgetics except for codeine phosphate 6) dissatisfied with pain relief achieved on their current analgesic schedule Exclusion criteria: 1) controlled and clinically significant arrhythmia 2) a history of or a current disease that could result in intracranial pressure, disturbance of consciousness, lethargy, respiratory problems 3) any disease for which opioids are contraindicated	Describe intervention (treatment/procedure/test): Oral tapentadol extended release 25 – 250 mg twice daily	Describe control (treatment/procedure/test): Oral oxycodone controlled release 5-40 mg twice daily	Length of follow-up: 4 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 55 (33%) Reasons: 12 adverse events, 11 progressive disease, 8 withdrawal of consent, 8 physician decision, 5 protocol violation, 4 lack of efficacy, 1 noncompliance with study drug, 6 other Control: 49 (29%) Reasons: 14 adverse events, 15 progressive disease, 8 withdrawal of consent, 1 physician decision, 5 protocol violation, 1 lack of efficacy, 4 noncompliance with study drug, 1 death	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (0-10 NRS) No significant difference between I and C in pain intensity between groups: -0.06 (95% CI: -0.51 – 0.39) Adverse events: Overall no significant difference between I and C: I: 88% C: 90% Gastrointestinal adverse effects: incidence significantly lower in I compared to C I: 66% C: 67%	Author's conclusion: Tapentadol extended release (50 – 250 mg twice daily) provides analgesic efficacy that is non-inferior to that provided by oxycodone controlled release (5-40 mg twice daily) for the management of moderate to severe chronic malignant tumor-related pain, and is well tolerated overall, with a better gastro-intestinal tolerability profile than oxycodone extended release.

		4) history of surgery intended for the cure of primary disease or for the treatment of cancer pain within 28 days of a study 5) radiation therapy within 7 days before screening 6) psychiatric disorder or concurrent symptoms which could interfere with efficacy or safety evaluations 7) white blood cell count ≤3000 /µl 8) platelet count ≤10.0 x 10^4/µL 9) haemoglobin ≤ 9.5 g/dL 10) corrected total serum calcium level >12.5 mg/dL 11) alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase ≥3 times the upper limit of normal 12) total bilirubin ≥1.5 times the upper limit of normal 13) creatinine ≥2 mg/dL <u>N total at baseline</u>: Intervention: 168 Control: 172 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *For example* *age ± SD:* *I:66 ± 11*			<u>Incomplete outcome data</u>: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe)		

		C: 65 ± 12 *Sex:* *I: 54% M* *C: 58% M* Groups comparable at baseline? Yes					
Kress, 2014	Type of study: double-blind RCT Setting: outpatients Country: Austria Source of funding: commercial	Inclusion criteria: 1) age ≥18 years 2) malignant tumor-related pain 3) pain intensity score ≥5 on 0-10 NRS 4) opioïd naïve or dissatisfied with prior opioïd treatment Exclusion criteria: 1) received experimental drug or used experimental medical device within 30 days before planned start of treatment 2) concurrently participating in another study 3) participated in previous tapentadol study 4) history of alcohol and/or drug abuse 5) life-long history of seizure disorder or epilepsy 6) mild or moderate traumatic brain-injury, stroke or transient ischemic attack within 1 year	Describe intervention (treatment/procedure/test): Tapentadol300 mg per day orally	Describe control (treatment/procedure/test): 1) Morphine sulphate Continuous release 120 mg per day 2) placebo orally	Length of follow-up: 4 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 17 (16%) Reasons : 5 adverse event, 6 patient choice, 3 death, 2 lack of efficacy Control: 16 (15%) Reasons: 6 adverse event, 7 patient choice, 2 lack of efficacy Placebo: 17 (15%) Reasons: 6 adverse events, 3 patient choice, 2 death, 4 lack of efficacy, 1 study drug non-compliant, 1 resolution of pain Incomplete outcome data:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: NRS 0-10 No significant difference between I and C, significantly lower pain intensity in I compared to P. Adverse events: Significantly less gastrointestinal disorders (constipation, vomiting, dry mouth and nausea) in I compared to C.	Author's conclusion: Results obtained during maintenance indicate that tapentadol (100-250 mg bid) is effective compared with placebo for managing moderate to severe chronic malignant tumor-related pain. Based on results obtained during titration, tapentadol PR provides comparable efficacy to that of morphine sulphate CR (40 – 100 mg bid) but is associated with better gastrointestinal tolerability.

		7) severe traumatic brain injury within 15 years 8) history and/or presence of cerebral tumor or cerebral metastases 9) chronic hepatitis B or C or active hepatitis B or C within 3 months 10) human immunodeficiency virus infection 11) moderately or severely impaired hepatic function 12) alanine transaminase or aspartate transaminase levels >3 times the upper limit of normal 13) severely impaired renal function (creatinine clearance <30 mL/min) 14) hypercalcemia 15) uncontrolled hypertension 16) inadequate baseline bone marrow reserve 17) any scheduled surgery or painful procedure during study 18) any clinical significant disease other than cancer that could affect efficacy or safety assessments <u>N total at baseline</u>: Intervention: 106 Control: 109			Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe)		

		Placebo: 112 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 59 ± 10* *C: 61 ± 10* *P: 61 ± 11* *Sex:* *I: 56% M* *C: 54% M* *P: 50% M* Groups comparable at baseline? Yes					

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders**

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Bedard 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria
Caraceni 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria
Christie 1998	Voldoet niet aan selectiecriteria
Curtiss 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Davies 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria
Davies 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
England 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Escobar 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria
Hanks 2004	Alleen abstract beschikbaar
Jandhyala 2012	Alleen abstract beschikbaar
Jandhyala 2013	Bevat zelfde studies als geincludeerde Cochrane studie, deze is echter minder volledig
Kuo 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria
Lennernas 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria
Mercadante 2009	Niet opgenomen; kwaliteit van de data ter discussie gesteld
Nalamachu 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
Nwosu 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
Paech 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
Palanisamy 2012	Voldoet niet naar vraagstelling ; Onduidelijke studie
Radbruch 2012	Onderdeel van grotere studie van Taylor, 2013

Smith 2012	Bevat zelfde studies als geincludeerde Cochrane studie, deze is echter minder volledig
Taylor 2010	Geëxcludeerd door de systematische reviews
Uberall 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Vissers 2010	Bevat zelfde studies als geincludeerde Cochrane studie, deze is echter minder volledig
Vissers 2010	Dubbel
Vissers 2009	Alleen abstract beschikbaar
Vissers 2009	Dubbel
Walker 2003	Voldoet niet aan selectiecriteria
Zarth 2008	Voldoet niet aan selectiecriteria
Zeppetella 2011	Bevat zelfde studies als geincludeerde Cochrane studie, deze is echter minder volledig
Zeppetella 2011	Bevat zelfde studies als geincludeerde Cochrane studie, deze is echter minder volledig
Zeppetella 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria

Study First author, year	**Appropriate and clearly focused question?1** Yes/no/unclear	**Comprehensive and systematic literature search?2** Yes/no/unclear	**Description of included and excluded studies?3** Yes/no/unclear	**Description of relevant characteristics of included studies?4** Yes/no/unclear	**Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5** Yes/no/unclear/not applicable	**Assessment of scientific quality of included studies?6** Yes/no/unclear	**Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7** Yes/no/unclear	**Potential risk of publication bias taken into account?8** Yes/no/unclear	**Potential conflicts of interest reported?9** Yes/no/unclear
Zeppetella, 2013	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?1 Yes/no/unclear	Comprehensive and systematic literature search?2 Yes/no/unclear	Description of included and excluded studies?3 Yes/no/unclear	Description of relevant characteristics of included studies?4 Yes/no/unclear	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5 Yes/no/unclear/not applicable	Assessment of scientific quality of included studies?6 Yes/no/unclear	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7 Yes/no/unclear	Potential risk of publication bias taken into account?8 Yes/no/unclear	Potential conflicts of interest reported?9 Yes/no/unclear
Zeppetella, 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Table of quality assessment for systematic reviews of RCT's and observational studies Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

1. **Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined**
2. **Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched**
3. **Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons**
4. **Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported**
5. **Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCT's)**
6. **Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)**
7. **Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I2)?**
8. **An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes"if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.**
9. **Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes,"source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.**

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

A) Wat is de effectiviteit van snel werkende opioïden voor de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker en doorbraakpijn?

Study reference (first author, publication year)	**Describe method of randomisation[1]**	**Bias due to inadequate concealment of allocation?[2]** (unlikely/likely/ unclear)	**Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/ unclear)	**Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/ unclear)	**Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/ unclear)	**Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4]** (unlikely/likely/ unclear)	**Bias due to loss to follow-up?[5]** (unlikely/likely /unclear)	**Bias due to violation of intention to treat analysis?[6]** (unlikely/likely /unclear)
Kosugi, 2013	During the double-blind period, subjects were randomly allocated to a prearranged administration sequence of nine tablets (six FBTs of the determined effective dose and three placebo tablets) and one tablet was administered for each of nine episodes of BTP. The prescribed order was blinded to both the subjects and the investigators.	unlikely	unlikely	unlikely	Unclear	unclear	unlikely	unlikely
Novotna, 2014	Once the optimal dose had been established, patients were randomized into the double-blind crossover treatment period by using an Interactive Web Response System. During this double-blind period, patients were randomly assigned to 1 of the 13 prespecified dose sequences with 9 tablets: 6 tablets of FE at the optimal dose identified during the open-label period and 3 matching placebo tablets.	unlikely	unclear	unclear	unclear	unclear	unlikely	unlikely

1. **Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.**
2. **Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..**

3. **Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignement influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)
Research question: B) Wat zijn mogelijke bijwerkingen op lange termijn van snel werkende opioïden voor de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker en doorbraakpijn?

Study reference (first author, year of publication)	**Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?**[1] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?**[2] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?**[4] (unlikely/likely/unclear)
Payne, 2001	Unlikely	Likely	Likely	Unlikely
Taylor, 2013	Unlikely	Likely	Likely	Unlikely
Weinstein, 2009	Unlikely	Likely	Likely	Unlikely

1. **Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.**
2. **2 Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.**
3. **Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.**

Evidence table for systematic review of RCT's and observational studies (intervention studies)
Research Question A) Wat is de effectiviteit van snel werkende opioïden voor de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker en doorbraakpijn?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Zeppetella, 2013 Zeppetella, 2014 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCT's *Literature search up to February 2013* **A**: Christie 1998 **B**: Coluzzi 2001 **C**: Farrar 1998 **D**: Portenoy 1999a **E**: Fallon 2011 **F**: Kress 2009 **G**: Lennernäs 2010 **H**: Mercadante 2007 **I**: Mercadante 2009 **J:** Portenoy 2006 **K:** Portenoy 2010 **L:** Rauck 2009 **M:** Rauck 2010 **N:** Rauck 2012 **O:** Slatkin 2007 Study design: **A**: multicentre, randomised, double-blind dose-titration study **B**: Multicentre, randomised,	Inclusion criteria SR: All forms of RCT's, cancer patients and BTP in any setting; patients (both male and female) of all ages treated with opioids for cancer pain, all studies that compared opioid analgesics versus placebo or other opioid analgesics, or both, or other active controls regardless of the dose (single or multiple doses) or mode of administration for the relief of BTP. Exclusion criteria SR: Not reported *15 studies included* *Important patient characteristics at baseline:* Number of participants: **A**: 62	Describe intervention: **A**: participants were randomised to start with either 200 or 400 µg of oral transmucosal fentanyl citrate and titrated to the effective dose, defined as the dose that was adequate to treat a single episode of pain with a single unit of oral transmucosal fentanyl citrate, and the performance of the drug was then evaluated. **B**: oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) **C**: oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) **D**: oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC). **E**: fentanyl pectin nasal spray (FPNS)	Describe control: **A**: usual dose of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) **B**: oral morphine **C**: placebo **D**: usual dose of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) **E**: oral morphine **F**: placebo **G**: placebo **H**: intravenous morphine (IV-MO) **I**: oral transmucosal fentanyl citrate (OFTC) **J**: placebo **K**: placebo **L**: placebo **M**: placebo **N**: placebo **O**: placebo	End-point of follow-up: • Not reported • • For how many participants were no complete outcome data available? **A**: no losses **B**: n = 44; 41 withdrew during OTFC titration phase, n=4 withdrew due adverse events **C**: N=38, intention to treat (ITT) population **D**: **E**: N=31,modified ITT population **F**: N=9, intention-to-treat (ITT) population **G**: N=15, inability to fill patient diary, n=2; and incorrect administration of study drug, n=2); insufficient number of pain episodes (n=1); withdrawal at patient's request (n=3); deterioration of medical status (n=4); serious AEs (n = 2); or death (n = 1)	Pain intensity difference (PID): Defined as mean differences and standard deviations, subtracting the value at each time point from the baseline pain score. T (min):Pooled mean PID, (fixed model, 95% CI) *INFS vs. placebo (**F**):* 10 min: 1.28 [95% CI 0.90, 1.66] 15min:1.68 [95% CI 1.40, 1.96] 30 min: 1.95 [95% CI 1.86, 2,27] 45 min: 1.95 [95% CI 1.50, 2,39 60 min: 1.94 [95% CI 1.47, 2.41] favoring treatment *FPNS vs. Placebo **(K):*** 10 min 0.39 [95% CI -0.03, 0,81] 15min: 0.56 [95% CI 0.13, 0.99] 30 min: 1.13 [95% CI 0.56, 1.69]	Since the last review, none of the new relevant studies have provided additional information to change the conclusions. The literature suggests that breakthrough pain (BTP) in cancer patients is a common and heterogeneous phenomenon. Patients with cancer pain should, therefore, be assessed for the presence of BTP and, if present, BTP should be specifically assessed; the subsequent management should be individualised based on the assessment. With

	double-blind, double-dummy, multiple-cross-over **C**: Multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled tria **D**: Multicentre, randomised double-blind **E**: double-blind, double-dummy, multiple-cross-over study **F**:multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over **G**: phase II randomised, double-blind, cross-over study **H**: randomised, cross-over, controlled study **I**: Open-label, randomised, cross-over comparison **J**: Randomised, placebo-controlled study	**B**: 134 **C**: 130 **D**: 67 **E**: 110 **F**: 120 **G**: 38 **H**: 105 **I**: 196 **J**: 139 **K**: 139 **L**: 136 **M**: 152 **N**: 130 **O**: 129 <u>Morphine background dose, BTP experience:</u> **A**: Stable background pain and Fentanyl-TTS 50-300 µg/h for ATC medication **B**: Patients using an oral opioid equivalent to 60-100 mg oral morphine per day or 50-300 µg/h of Fentanyl-TTS **C**: Relatively stable background pain requiring at least the equivalent of 60 mg morphine daily or at least 50 µg/h of Fentanyl-TTS	**F**: Interasal fentanyl spray (INFS) **G**: fentanyl sublingual tablet (FST) **H**: 4 oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) **I**: 3 Interasal fentanyl spray (INFS) **J**: fentanyl buccal tablet (FBT) **K**: fentanyl pectin nasal spray (FPNS) **L**: fentanyl sublingual tablet (FST) **M**: fentanyl buccal soluble film (FBSF) **N**: fentanyl sublingual spray (FSS) **O**: fentanyl buccal tablet (FBT)		**H**: N=15, four patients were unable to use OTFC, two patients had more than two episodes between 0700 and 1900, nine patients had just one episode to treat. **I**:N=57, intention-to-treat (ITT) population **J**:N=52 **K**: N=66, modified ITT population **L**: N=70 **M**:N=79, modified ITT population **N**: N=35, 32 patients didn't enter the double-blind period. • **O**:N=49,intention-to-treat population	45 min: 1.30 [95% CI 0.67, 1.92] 60 min: 1.55 [95% CI 0.88, 2.21] favoring treatment *FST vs. Placebo **(L):*** 10 min: 0.26 [95% CI -0.15, 0.67] 15min: 0.53 [95% CI -0.06, 1.12] 30 min: 0.83 [95% CI 0.21, 1.46] 45 min: 0.88 [95% CI 0.40, 1.37] 60 min: 0.93 [95% CI 0.19, 1.68] favoring treatment *FBSF vs. placebo **(M):*** 10 min: 0.10 [95% CI -0.11, 0.31] 15min: 0.21 [95% CI -0.07, 0.48] 30 min: 0.61 [95% CI 0.26, 0.96] 45 min: 0.71 [95% CI 0.30, 1.12] 60 min: 0.90 [95% CI 0.47, 1.33] favoring treatment *FBT vs. placebo **(J, O):*** 10 min: 0.39 [95% CI 0.12, 0.66]	respect to the utility of opioid pharmacotherapy, the practice of delivering a fixed proportion of the around-the-clock 'ATC' dose as rescue medication is not supported by this review, neither is the recommendation that the same opioid is used for the treatment of background and BTP, but in different formulations. This review suggests that the dose of rescue medication should be titrated in the same way that ATC medication is titrated for background pain. Furthermore, transmucosal fentanyl can be used in patients taking a variety of oral or transdermal

	K: multicentre, placebo-controlled, double-blind, multiple-cross-over study **L**: Randomised, placebo-controlled, multicentre, multiple-dose study **M**:Randomised, double-blind, placebo-controlled study **N**:Randomised, double-blind, placebo-controlled study **O**:Randomised, placebo-controlled study <u>Setting and Country</u>: **A**: USA **B**: USA **C**: USA **D**: USA **E**: U.K., Europe, India **F**: Austria, Germany, Denmark, France, Poland	**D**: using an oral opioid equivalent to 60-100 mg oral morphine daily **E**: experiencing 1-4 episodes daily of BTP while taking ≥60 mg/d oral morphine (or equivalent) for background pain **F**: a stable dose of background opioid medication equivalent to 60-500 mg/d of oral morphine or 25-200 µg/h of transdermal fentanyl **G**: experiencing at least 4 episodes of BTP and taking a fixed-schedule opioid regimen equivalent to 30-1000 mg/d oral morphine or 25-300 µg /h transdermal fentanyl recruited **H**: receiving opioids regularly at doses >60 mg of oral morphine equivalents **I**: a stable dose of background opioid medication equivalent to 60-500 mg/d of oral morphine or 25-200 µg/h of Fentanyl-TTS				15min:0.51 [95% CI 0.29, 0.73] 30 min: 0.96 [95% CI 0.62, 1.30] 45 min: 1.41 [95% CI 1.07, 1.76] 60 min: 1.68 [95% CI 1.30, 2.05] favoring treatment *OTFC vs. placebo **(C):*** 10 min: not reported 15min:0.46 [95% CI 0.12, 0.81] 30 min: 1.01 [95% CI 0.57, 1.44] 45 min: 1.32 [95% CI 0.82, 1.82] 60 min: 1.52 [95% CI 0.95, 2.09] favoring treatment *FSS vs. placebo **(N)*** 10 min:0.39 [95% CI 0.12, 0.66] 15min: 0.77 [95% CI 0.38, 1.16] 30 min:1.18 [95% CI 0.76, 1.60] 45 min: not reported 60 min: not reported favoring treatment *OTFC vs. oral morphine (**B**)* 10 min: not reported	opioids for background pain.

	G: Sweden **H**: Italy **I**:Italy, Austria, France, Germany, Poland, Spain, U.K. J:USA **K**: USA, Costa Rica, Argentina **L**: USA **M**: USA **N**: USA **O**: USA <u>Source of funding:</u> No funding is reported	**J**: using an oral opioid equivalent to 60-100 mg oral morphine daily **K**: receiving a fixed-schedule opioid regimen at a total daily dose equivalent ≥60 mg oral morphine per day for background pain, and had 1-4 episodes of moderate-to-severe BTP per day **L**: experiencing 1-4 episodes of BTP daily, while receiving a fixed-schedule oral opioid regimen equivalent to 60-1000 mg oral morphine per day or transdermal fentanyl equivalent to 50-300 µg/h screened **M**: experiencing 1-4 episodes of BTP daily, while receiving a fixed-schedule oral opioid regimen equivalent to 60-1000 mg oral morphine per day or transdermal fentanyl equivalent to 50-300 µg/h screened **N**: experiencing 1-4 episodes of BTP daily at least partially controlled by				15min: 0.40 [95% CI -0.09, 0.89] 30 min: not reported 45 min: not reported 60 min: not reported favoring treatment *FPNS vs. oral morphine (**E**)* 10 min: not reported 15min: 0.33 [95% CI -0.21, 0.87] 30 min: not reported 45 min: not reported 60 min: not reported favoring treatment	

		supplemental medication equivalent to ≥5 mg NR-morphine, while receiving a fixed-schedule oral opioid regimen equivalent to at least 60 mg oral morphine for at least 1 week. **O**: using an oral opioid equivalent to 60-100 mg oral morphine daily. Groups comparable at baseline? Not clear					

Evidence table for prognostic studies
Research question B: Wat zijn mogelijke bijwerkingen op lange termijn van snel werkende opioïden voor de behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker en doorbraakpijn?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Payne, 2001	Type of study: multicenter open-label study Setting: Open-label, multi-center Country: USA Source of funding:	Inclusion criteria: Administered OTFC. if they had successfully completed a previous short-term study of OTFC within the previous month and were expected to be able to comply with study procedures over an ensuing four-month period. 1) patients must have required either a scheduled oral opioid regimen equivalent to 60–1000 mg oral morphine per day or transdermal fentanyl (50–300 µg/hr) for control of persistent pain; 2) patients must have experienced at least one episode of breakthrough pain per day; and 3) patient must have achieved at least partial relief of breakthrough pain by use of an opioid in the past.	Describe prognostic factor(s) and method of measurement: Adverse events: somnolence, constipation, nausea, dizziness, dry	Endpoint of follow-up: 1 year • For how many participants were no complete outcome data available? N (%):	Adverse events: Common adverse events associated with OTFC were somnolence (9%), 14/151 constipation (8%), 13/151 nausea (8%), 12/151 vomiting (5%), 8/151	There were no reports of abuse and no concerns about the safety of the drug raised by patients or families. OTFC was used safely and effectively during long-term treatment of breakthrough

	supported by a grant from Anesta Corporation, Salt Lake City, Utah, USA.	Exclusion criteria: 1) uncontrolled or rapidly escalating pain; 2) recent history or current evidence of substance abuse; 3) neurologic or psychiatric impairment sufficient to compromise data collection; 4) major organ impairment that would increase the risk of supplemental opioids for treating breakthrough pain; or 5) recent therapy that could potentially alter pain or response to analgesics during the study. Patients who had moderate to severe oral mucositis were also excluded. N=155 (confounders and effect modifiers): Mean treatment days: 93 (range 1 – 423)	mouth and vomiting.	Six patients (4%) discontinued therapy due to an OTFC-related adverse event	dry mouth (2%), 3/151	pain in cancer patients at home.
Taylor, 2013	Type of study: open-label long-term study Setting: Open-label, multi-center Country: Argentina, Costa Rica, Czech Republic, The Netherlands, France, Spain, Germany, India, Italy, Poland, and the U.S. Source of funding: This study was funded by	Inclusion criteria: dministered fentanyl pectin nasal spray (FPNS) Patients eligible to enter the extension study were those who had completed the initial 16-week study and were deemed (by the study investigators) suitable to continue FPNS treatment. All patients were adults who were taking at least 60 mg oral morphine/day, or equivalent, to manage background cancer pain, yet continued to experience one to four episodes of moderate-to-severe BTPc a day. Exclusion criteria: Not reported. N=401 (confounders and effect modifiers): See table 1	Describe prognostic factor(s) and method of measurement: Adverse events: somnolence, constipation, nausea, dizziness, dry mouth and vomiting. During the extension study, patients visited the clinic every four weeks for	Endpoint of follow-up: Maximum of 44 months The mean duration of use was 325 days • For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 230 (56%)	Adverse events: Common adverse events associated with FPNS were: Nineteen (11.1%) patients reported FPNS-related AEs, with constipation being the most common (4.1%); no other FPNS-related AEs occurred in more than 1% of patients.	With up to 44 months of use, no clinically significant safety signals related to the use of FPNS were identified. In addition, FPNS appeared to provide sustained benefit and was well tolerated during the long-term treatment of BTPc in opioid-tolerant patients.

	Archimedes Development Ltd, Nottingham, UK. D. T. is on the speakers' bureaus of INSYS Therapeutics and Reckitt Benckiser Pharmaceuticals.		assessment and reporting of adverse events (AEs).			
Weinstrein, 2009	Type of study: open-label long-term study Setting: Open-label, multi-center Country: Argentina, Costa Rica, Czech Republic, The Netherlands, France, Spain, Germany, India, Italy, Poland, and the U.S. Source of funding: This study was sponsored by Cephalon, Inc. Writing assistance was provided by Embryon. Drs. Messina and Xie are both employees of Cephalon, Inc.	Inclusion criteria: Inclusion criteria included the use of a fixed-dose ATC opioid regimen (ie, morphine at a dose of 60-1000 mg/day, transdermal fentanyl at a dose of 25-300 µg/hour, or the morphine equivalent) for persistent cancer-related pain for ≥1 week and the occurrence of an average of 1 to 4 episodes of BTP per day that were treated with a previously identified dose of FBT (rollover patients) or other supplemental opioids (FBT-naive patients). Exclusion criteria: Exclusion criteria included sleep apnea or active brain metastases with increased intracranial pressure, chronic obstructive pulmonary disease, renal or hepatic function test results outside prespecified limits, a recent history of substance abuse or neurologic or psychiatric impairment that might compromise data collection, receipt of therapy ≤30 days before entering the study that would alter pain or responses to analgesics (eg, nerve blocks, anesthetic procedures), a primary source of BTP not related to cancer or cancer treatment, and the use of concomitant medications that might increase the risk of opioid-related adverse events (AEs). Women were excluded if they were pregnant or lactating, or were unwilling to practice a reliable form of contraception during the study. N=232 (confounders and effect modifiers): See table 1	Describe prognostic factor(s) and method of measurement: Adverse events: somnolence, constipation, nausea, dizziness, dry mouth and vomiting. During the extension study, patients visited the clinic every four weeks for assessment and reporting of adverse events (AEs).	Endpoint of follow-up: More than 12 months • For how many participants were no complete outcome data available? N (%): See figure 2	Adverse events: Common adverse events associated with FPNS were: the most common AEs (≥10%) considered to be related to treatment by the investigators during maintenance treatment were nausea (10%), constipation (8%) and somnolence (6%)	To our knowledge, the current study is the first to follow a large patient population with chronic cancer pain for ≥12 months in the evaluation of FBT for the management of BTP. FBT was generally well tolerated and had a favorable safety profile. Unexpected AEs did not occur, thus confirming and extending the findings of previous short-term studies. Response to FBT was maintained

						over the period ≥12 months.

Submodule: Adjuvante analgetica

Anti-epileptica

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Arai 2012	Reeds geïncludeerd in systematische review (Jongen 2013)
Argyriou 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria
Baharvand 2010	Niet van toepassing op Nederlandse klinische praktijk
Bar 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria
Bennett 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Challapalli 2005	Voldoet niet aan selectiecriteria
Dudgeon 2007	Niet van toepassing op Nederlandse klinische praktijk
Garassino 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria
Hoseinzade 2008	Twijfels aan kwaliteit artikel (niet peer reviewed)
Keskinbora 2007	Reeds geïncludeerd in systematische review (Jongen 2013)
Li 2010	Artikel niet te vinden
Maida 2008	Voldoet niet aan selectiecriteria
Manas 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Moore 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Patarica Huber 2011	Artikel niet te vinden
Rao 2007	Reeds geïncludeerd in systematische review (Jongen 2013)

Rao 2008	Reeds geïncludeerd in systematische review (Jongen 2013)
Ross 2005	Reeds geïncludeerd in systematische review (Yan 2014)
Sjölund 2013	Studie vroegtijdig afgebroken
Takahashi 2010	Reeds geïncludeerd in systematische review (Yan 2014)
Tsavaris 2008	Reeds geïncludeerd in systematische review (Yan 2014)
Vadalouca 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
Wiffen 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Wiffen 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria

Antidepressiva

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	**Redenen van exclusie**
Gewandter 2014	Niet relevant voor de Nederlandse klinische praktijk
Kerns 2006	Voldoet niet aan selectiecriteria
Matsuoka 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
McGeeney 2008	Voldoet niet aan selectiecriteria
Mustafa 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria
Qaseem 2008	Voldoet niet aan selectiecriteria
Saravanan 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria
Uzaraga 2012	Niet relevant voor de Nederlandse klinische praktijk
Verdu 2007	Voldoet niet aan selectiecriteria
Vorobeychik 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria

Yang 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria

NMDA receptor antagonisten

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Cherny 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Fredheim 2008	Voldoet niet aan selectiecriteria
Gewandter 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria
Hershman 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria
Ishizuka 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria
Kuyyalugunta 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
Legge 2006	Voldoet niet aan selectiecriteria
Mercadante 2008	Twijfels aan betrouwbaarheid studie
Odijk 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
Quigley 2008	Voldoet niet aan selectiecriteria
Soto 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
Visser 2006	Voldoet niet aan selectiecriteria

Overige adjuvante analgetica

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Bar-Sela 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria
Bauss 2008	Voldoet niet aan selectiecriteria
Chaparro Gomez 2010	Artikel in het Spaans
Choudhury 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Cleeland 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
Davis 2008	Niet relevant voor de Nederlandse klinische praktijk (middel niet in Nederland verkrijgbaar)
Fallon 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria
Farquhar Smith 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria
Ford 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria
George 2007	Voldoet niet aan selectiecriteria
Henry 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria
Johnson 2013	Niet relevant voor de Nederlandse klinische praktijk (middel niet in Nederland verkrijgbaar)
Johnson 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria
Kuchuk 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria

Lluch 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria
Lopez-Olivio 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria
von Moos 2013	Bevat zelfde studies als geïncludeerde health technology assessment (Ford 2013), dit artikel is echter minder volledig
Mystakidou 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
Peddi 2013	Bevat zelfde studies als geïncludeerde health technology assessment (Ford 2013), deze is echter minder volledig
Russo 2008	Voldoet niet aan selectiecriteria
Russo 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Saad 2008	Voldoet niet aan selectiecriteria
Searle 2008	Voldoet niet aan selectiecriteria
Sittig 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
Shapiro, 2013	Bevat zelfde studies als geïncludeerde health technology assessment (Ford 2013), dit artikel is echter minder volledig
Shi 2013	Artikel in het Chinees
Sun, 2013	Bevat zelfde studies als geïncludeerde health technology assessment (Ford 2013), dit artikel is echter minder volledig
Toila 2014	Bevat zelfde studies als andere systematische review (Zhu 2013), deze is echter minder volledig
Ueno 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria
Vadhan-Raj 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
Valdalouca 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
Westhoff 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria
Wang 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria
Wong 2012	Bevat zelfde studies als andere systematische review (Zhu 2013), deze is echter minder volledig
Wong 2001	Voldoet niet aan selectiecriteria
Zhornnitsky 2012	Niet relevant voor de Nederlandse klinische praktijk (middel niet in Nederland verkrijgbaar)
Zhy 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria

Anti-epileptica

Table of quality assessment for systematic reviews of RCT's and observational studies Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study **First author, year**	**Appropriate and clearly focused question?[1]** **Yes/no/unclear**	**Comprehensive and systematic literature search?[2]** **Yes/no/unclear**	**Description of included and excluded studies?[3]** **Yes/no/unclear**	**Description of relevant characteristics of included studies?[4]** **Yes/no/unclear**	**Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5]** **Yes/no/unclear/notapplicable**	**Assessment of scientific quality of included studies?[6]** **Yes/no/unclear**	**Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7]** **Yes/no/unclear**	**Potential risk of publication bias taken into account?[8]** **Yes/no/unclear**	**Potential conflicts of interest reported?[9]** **Yes/no/unclear**

Anticonvulsants									
Jongen, 2013	Yes	Yes	No	Yes	Unclear	No	Unclear	No	Yes for review, no for included studies
Gabapentin									
Yan, 2014	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	Not applicable	No	No
Pregabalin									
Bennett, 2013	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	No	Not applicable	No	Yes for review, no for included studies

1. **Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined**
2. **Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched**
3. **Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons**
4. **Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported**
5. **Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCT's)**
6. **Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)**
7. **Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I2)?**
8. **An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.**
9. **Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.**

Evidence table for systematic review of RCT's and observational studies (intervention studies)

Research question: Wat is het effect van gabapentin op de pijnintensiteit bij patiënten met pijn bij kanker in vergelijking met een placebo of één van de volgende middelen; pregabalin, valproate, phenytoin, carbamazepine, lamotrigin, topiramate, levetiracetam en oxcarbazepine?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Anticonvulsants							
Jongen, 2013	SR and meta-analysis of RCT's / cohort studies	Inclusion criteria SR: 1) original studies on the efficacy of	Describe intervention:	Describe control: **A**: placebo	<u>End-point of follow-up</u>: **A**: 9 weeks **B**: 4 weeks	<u>Outcome measure-1</u> Defined as absolute risk	<u>Facultative</u>: Author's conclusion: Once a diagnosis of

PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	*Literature search up to August 2012* *Only RCT's on anticonvulsants mentionedin this table* **A**: Vilholm 2008 **B**: Mishra 2012 **C**: Caraceni 2004 **D**: Rao 2007 **E**: Rao 2008 **F:** Keskinbora 2007 **G:** Arai 2010 <u>Study design</u>: RCT, cohort [prospective / retrospective] <u>Setting and Country</u>: the Netherlands <u>Source of funding:</u> none	adjuvant analgesics, alone or in combination with opioids, or opioids only 2) patients with cancer and neuropathic pain caused by a tumor or purely neuropathic pain Exclusion criteria SR: 1) purely nociceptive cancer pain 2) non-English articles 3) articles dealing with non-human subjects 4) patients <18 years 5) non-cancer patients 6) patients using non-oral medication 7) trials on prevention of neuropathy during neurotoxic chemotherapy 8) articles not dealing with treatment of	**A**: levetiracetam, 1500 mg twice daily **B**: pregabaline 75 – 300 mg twice daily **C**: gabapentin 300 mg twice daily to 600 mg thrice daily **D**: gabapentin 900 mg thrice daily **E**: lamotrigine 150 mg twice daily **F:** gabapentin 100-1200 mg thrice daily **G:** gabapentin 200 mg thrice daily plus imipramine 10 mg twice daily	**B**: gabapentin 300-600 mg thrice daily; amitriptyline 50 – 100 mg 4 times daily; placebo **C**: placebo **D**: placebo **E**: placebo **F:** opioids only **G:** gabapentin 200 or 400 md thrice daily and imipramine 10mg twice daily	**C**: 1.5 weeks **D**: 14 weeks **E**: 10 weeks **F:** 2 weeks **G:** 7 weeks <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) **A:** 2 (7%) **B**: 0 (0%) **C**: 32 (26%) **D**: 47 (41%) **E**: 45 (36%) **F:** 12 (16%) **G:** 3 (6%)	benefit (ARB): the number of patients with a defined degree of pain relief divided by the total number of patients in the treatment group Or when ARB cannot be computed % of pain reduction (PRD) in treatment group **A**: 8/26 **B**: PRD: 68% **C**: 50/79 **D**: PRD: 26% **E**: PRD: 7% **F:** PRD: 97% **G:** PRD: 71% Weighed mean ARB: 0.57 (95% CI: 0.44 – 0.70) <u>Outcome measure-2</u> Defined as absolute risk of harm (ARH): the fraction of patients that dropped out due	neuropathic pain has been established in patients with cancer antidepressants, anticonvulsants or other adjuvant analgesics should be considered in addition to or instead of opioids. Level of evidence: GRADE very low: all studies small (<50 patients), high percentage of dropout in most studies, heterogeneity of studies No pooling of data performed due to heterogeneity of studies.

		neuropathic cancer pain *23 studies included, 5 RCT's regarding antidepressants (only these are described in the evidence table)*				to adverse events **A**: 0/26 **B**: 0/30 **C**: 6/79 **D**: 6/91 **E**: 6/63 **F:** 6/63 **G:** 0/14 Weighed mean ARH: 0.05 (95% CI: 0.02 – 0.16)	
Gabapentin							
Yan, 2012 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR of RCT's and observational studies *Literature search up to June 2012* **A**: Caraceni, 2004 **B**: Ross, 2005 **C**: Takahashi, 2010 **D**: Anghelescu, 2011 **E**: Keskinbora, 2007 **F**: Tsavaris, 2008 **G**: Arai, 2010 **H**: Mishra, 2012 **I**:Loprinzi, 2009 **F:** Guttuso, 2003 Study design: **A:** randomized, double-blind, placebo controlled study	Inclusion criteria SR: 1) patients with cancer pain or perioperative pain treated with gabapentin Exclusion criteria SR: 1) nonhuman studies *10 studies included (in cancer patients)* Important patient characteristics at baseline:	Describe intervention: **A**: gabapentin 600-1800 mg/day **B**: gabapentin 300-1800 mg/day **C**: gabapentin 200-2400 mg/day **D**: gabapentine, average start dose 15.5 mg/kg/days **E**: gabapentine 100-3600 mg/day **F**: gabapentine 800 mg/day	Describe control: **A**: placebo **B**: placebo **C**: placebo **D**: no gabapentine **E**: uptitrating opioids by WHO analgesic ladder **F**: naproxen 500 mg plus 30/50 0 mg codeine/acetaminophen **G**: 10 mg/day imipramine **H**: 1) placebo 2) amitriptyline 50, 75, 100 mg/day 3) pregabaline 150, 300, 600 mg/day **I**: placebo **F:** venlafaxine 37.5 mg, 75 mg/day	End-point of follow-up: **A**: 10 days **B**: 15 days **C**: 15 days **D**: not reported **E**: 14 days **F**: not reported **G**: 7 days **H**: 4 weeks **I**: 4 weeks **F:** 7 days, washout period of 2-4 weeks, then again 7 days For how many participants were no complete outcome data available? (intervention/control) **Not reported**	Outcome measure-1 Defined as pain (intensity and/or relief) Effect measure: RR, RD, mean difference [95% CI]: **A**: less average pain and dysthesias in gabapentine group **B**: reduced average pain in gabapentine group **C:** reduced average, least and worst pain in	Facultative: Brief description of author's conclusion: Overall, gabapentin seems to have significant benefit in neuropathic and non-neuropathic pain associated with the perioperative period and cancer. Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question Level of evidence: GRADE:

	B: randomized, open-label controlled study **C:** randomized, open-label controlled study **D:** retrospective case-series **E:** open-label, non-placebo-controlled trial **F:** open-label, non-placebo-controlled trial **G:** randomized, non-blinded trial **H:** randomized, double-blind, placebo-controlled trial **I:** randomized, double-blind, placebo-controlled trial **J:** open-label randomized cross-over trial <u>Setting and Country</u>: United States <u>Source of funding:</u> Not reported	<u>N</u> **A**: 121 **B:** 62 **C:** 24 **D:** 498 **E:** 75 **F:** 75 **G:** 52 **H:** 120 **I:** 214 **J:** 66 Groups comparable at baseline? unclear	**G**: gabapentine 400 mg/day + 10 mg/day imipramine; gabapentine 400 mg/day, gabapentine 800 mg/day **H**: gabapentine 900, 1200 and 1800 mg/day, increased per week **I**: gabapentine 300, 600, 900 mg/day **F:** gabapentine 300, 600, 900 mg/day			gabapentine group **D:** >66% patients in gabapentine group did not have pain recurrence **E:** similar pain intensity but less dysthesias and allodynia in gabapentine group **F:** more patients experienced complete and partial symptom resolution in gabapentine group **G:** less pain incidence in in gabapentine plus imipramine group **H:** similar pain reduction in all groups **I:** less hot flash distress in gabapentine group **J:** same pain intensity in in gabapentine and venlafaxine group	high Due to a large variation in study design pooled analyses were not performed.

						Due to a large variation in study design pooled analyses were not performed.	
Pregabalin							
Bennett, 2013 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCT's / cohort / case-control studies / case reports *Literature search up to 22 February 2012* **A**: Mishra, 2012 **B**: Saif, 2010 **C**: Toelle, 2012 **D**: Maňas, 2011 **E**: Sendra, 2011 <u>Study design</u>: RCT A: RCT B: single-arm open label study C: prospectiveobservational study D: retrospective observational study E: case-report <u>Setting and Country</u>: United Kingdom <u>Source of funding:</u> commercial	Inclusion criteria SR: 1) adult (>18 yrs) patients with cancer 2) neuropathic pain examined 3) neuropathic pain due to cancer or due to treatment for cancer Exclusion criteria SR: 1) review articles *5 studies included* *Number of patients at baseline:* *A: 120 (30 in I group)* *B: 23* *C: 345* *D: 273* *E: 1*	Describe intervention: **A**: pregabalin 150 mg/day in week 1, 300 mg/day in week 2, 600 mg/day in week 3 Divided in two doses **B**: pregabalin 50 mg 3times daily, escalated to 150 mg 3times daily max **C**: pregabalin 150-600 mg/day **D**: pregabalin (dose not reported) **E**: pregabalin (dose not reported)	Describe control: **A**: 1) amitriptyline, 50mg/day in week 1 75mg/day in week 2 140mg/day in week 3 Divided in two doses 2) gabapentin 900mg/day in week 1 1200mg/day in week 2 1800mg/day in week 3 Divided in two doses 3) placebo **B**: not applicable **C**: not applicable **D**: no pregabalin **E**: not applicable	<u>End-point of follow-up</u>: **A**: 4 weeks **B**: 4 weeks **C**: 6 weeks **D**: 8 weeks **E**: 14 days <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) **A:** not reported **B**: 2 dropped out **C**: 58/345 **D**: not reported **E**: 1/1	<u>Outcome measure-1</u> Defined as pain intensity Effect measure: RR, RD, mean difference [95% CI]: **A**: Mean VAS scores lower in pregabalin group compared to gabapentin from week 3 (p=0.024) and week 4 (p=0.042) **B**: National Cancer insititute common toxicity criteria 11/23 patients dropped 1 grade in the criteria **C:** NRS (0-10) 85% of patients had at least 30% reduction in pain scores	<u>Facultative</u>: Brief description of author's conclusion: Due to limitation within the studies included in this review it is not possible to draw any conclusions on the descriptive summary of pregabalin for the treatment of cancer-related neuropathic pain, and further studies are required. Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question Level of evidence: GRADE pain intensity: Low Pooling was not possible due toe

		Groups comparable at baseline? Unclear				**D:** BPI scores comparable in pregabalin and non-pregabalin group, however baseline score s were sign higher in pregabalin group at baseline **E:** not reported <u>Outcome measure-2</u> Adverse events **A:** dizziness, dry mouth, nausea, constipation, incidence not reported **B:** dizziness (57%), headache (26%), somnolence (22%), dry mouth (17%), ataxia (17%), tremor (13%), weight gain (13%), blurred vision (13%) **C:** 10.4% patients in intervention group reported adverse events (not specified)	heterogeneity of studies

						D: not reported **E:** hepatic toxicity, treatment discontinued	

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)
Research question:

Study reference (first author, publication year)	**Describe method of randomisation[1]**	**Bias due to inadequate concealment of allocation?[2]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to loss to follow-up?[5]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to violation of intention to treat analysis?[6]** (unlikely/likely/unclear)
Gabapentin								
Banerjee, 2013	Computer-generated random number list	Likely	Likely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely
Rao, 2007	Dynamic allocation procedure that balanced marginal distribution of stratification factors between treatment groups	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear	Unlikely
Lamotrigine								
Rao, 2008	Not described	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Likely	Unclear
Levetracetam								
Vilholm, 2008	Computer-generated randomization code with a block size 4	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

	and a 1:1 ratio in the treatment sequences							
Pregabalin								
Garassino, 2013	Computer-generated randomization	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unclear
Mercadante, 2013	Computer-generated randomization	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Likely	Unclear
Mishra, 2012	Computerized random list	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear
Nishihara, 2013	Computer-generated random numbers	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unclear	Unclear
Raptis, 2013	Randomization software (www.randomizer.org)	Likely	Likely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely
Sjölund, 2013	Not reported	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely

1. **Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.**
2. **Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..**
3. **Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignement influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Evidence table for systematic review of RCT's and observational studies (intervention studies)
Research question:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
			Gabapentin				
Banerjee, 2013	Type of study: RCT Setting: outpatient Country: India Source of funding: none	Inclusion criteria: 1) age 18-70 years 2) neuropathic pain in primary recurrent site 3) palliative setting stage III disease 4) at least one of the signs in painful area: burning, shooting/lancinating, dysesthesias, allodynia 5) neoplastic leasion confirmed by histopathology 6) imaging studies compatible with neurological pain syndrome 7) Karnofsky performance scoe >40 8) life expectancy >3 months Exclusion criteria: 1) disorder of liver, kidney or bone marrow 2) pregnant and lactating females 3) significant cardiac conduction defects 4) hypersensitivity to study drugs 5) participation in other clinical trial in the last month N total at baseline: Intervention: 36 Control: 40 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SEM:* *I:52 ± 1.6* *C: 55 ± 1.7*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Oral amitriptyline titrated from 25-100 mg and oral tramadol 150-200 mg	Describe control (treatment/procedure/test): Oral gabapentin titrated from 600 – 1800 mg and oral tramadol 150-200 mg	Length of follow-up: 6 months Loss-to-follow-up: Intervention: 4 (10%) 2 lost to follow-up, 1 died, 1 took nonpermitted medication Control: 8 (17%) 2 lost to follow-up, 4 did not complete medication schedules, 2 unsatisfactory compliance	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity as measured by VAS (0-10) No significant difference between I and C at any time point Adverse effects similar between groups although more postural hypotension (9/36 vs. 2/40, p=0.02) and dry mouth (8/36 vs. 2/40) in amitriptyline group	Author's conclusion: Amitriptyline may be a suitable alternative for the management of neuropathic pain in cancer patients although gabapentin is widely used for this purpose.

		Sex: *I: 56% M* *C: 53% M* Groups comparable at baseline? yes					
Rao, 2007	Type of study: cross-over RCT Setting: outpatients Country: United States Source of funding: Not reported	Inclusion criteria: 1) adult patients 2) >1 months of symptomatic chemotherapy induced peripheral neuropathy 3) pain ≥4 on 0-10 NRS 4) serum creatinine ≤1.5 times the upper limit of normal 5) life expectancy >6 months Exclusion criteria: 1) pre-existing symptomatic neuropathy 2) pregnant or lactating 3) use of antidepressants, opioids, adjuvant analgesic agents, topical analgesics and amifostine. N total at baseline: Intervention: Control: Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I:* *C:* *Sex:* *I:% M* *C:% M* Groups comparable at baseline?	Describe intervention (treatment/procedure/test): Gabapentin orally, start dose 300 mg/day Uptitrated to 2700 mg/day over 3 weeks	Describe control (treatment/procedure/test): Placebo	Length of follow-up: 6 weeks 2 week washout period 6 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: First period: 14/57 Second period: 7/43 Reasons not described Control: First period 11/58 Second period: 9/41 Reasons not described Incomplete outcome data: As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Symptom severity did not differ between gabapentin an d placebo group. Adverse events similar in both groups.	Author's conclusion: This trial failed to demonstrate any benefit to using gabapentin to treat symptoms caused by chemotherapy induced peripheral neuropathy
Lamotrigine							

Rao, 2008	Type of study: Randomized double-blind placebo-controlled design Setting: Outpatients / inpatients Country: United States Source of funding: Non-commercial	Inclusion criteria: 1) adult patients with chemotherapy induced peripheral neuropathy ≥1 month duration 2) "average" daily pain ≥4 (NRS 0-10), or >1 using ENS (0-3) 3) serum creatinine ≤1.5 times the upper limit of normal 4) estimated life expectancy ≥6 months Exclusion criteria: 1) pre-existing symptomatic neuropathy due to other causes 2) using antidepressants, opioids, adjuvant analgesic agents, topical analgesics and amifostne at baseline N total at baseline: Intervention: 63 Control: 62 Important prognostic factors[2]: *For example* *age (range):* *I: 62 (29-84)* *C:59 (34-82)* *Sex:* *I:43% M* *C: 39% M* Groups comparable at baseline? Yes	Describe intervention (treatment/procedure/test): Lamotrigine 25mg at bedtime for 2 weeks Then 25 mg twice daily for 2 weeks Then 50 mg twice daily for 2 weeks Then 100 mg twice daily for 2 weeks Then 150 mg twice daily for 2 weeks (patients were tapered off the drug/placebo in 4 weeks)	Describe control (treatment/procedure/test): Placebo	Length of follow-up: 10 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 29 (44%) Reasons 13 refused to continue 7 adverse events 9 other Control: 16 (26%) Reasons 10 refused to continue 1 adverse events 5 other Incomplete outcome data: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity (NRS 0-10): Pain symptoms decreased in both groups, no significant differences between groups. Adverse events: Equivalent in intervention and control group, However more patients went off-study in intervention group (33% vs. 18%, p=0.06)	Author's conclusion: The results suggest that lamotrigine is not effective for relieving neuropathic symptoms in patients because of chemotherapy induced peripheral neuropathy.
Levetracetam							
Vilholm, 2008	Type of study: Randomized double-blin placebo-	Inclusion criteria: 1) age >18 years 2) characteristical symptoms corresponding to postmastectomy pain syndrome (PMPS) 3) pain located in breast, axilla and/or arm	Describe intervention (treatment/procedure/test): Levetiracetam	Describe control (treatment/procedure/test): Placebo	Length of follow-up: 9 weeks: 4 weeks treatment 1	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):	Author's conclusion: Levetiracetam apparently

	controlled cross-over study Setting: Inpatients / outpatients Country: Denmark Source of funding:: commercial	4) at least 6 months after sugery for breast cancer 5) >3 months of pain duration, pain present at least 4 days a week 6) peripheral nerve lesion confirmed by abnormal neurological examination and/or quantitative sensory tests 7) when 1 week off medication: at least 4 points on 0-10 NRS <u>Exclusion criteria</u>: 1) other causes of pain then PMPS 2) previous allergic reaction to levetiracetam 3) pregnancy and lactation 4) severe systemic disease 5) widespread cancer disease 6) reduced kidney function <u>N total at baseline</u>: First 4 weeks: Intervention: 15 Control: 12 Second 4 weeks: Intervention: 11 Control: 14 <u>Important prognostic factors[2]</u>: (not described per group) *age (range):* *60 (38-80)* *Sex: 0%M* Groups comparable at baseline? unclear	Starting dose 500 mg/day Increased every second day by 500 mg, to 3000 mg/day Divided over 2 doses a day		1 week washout 4 weeks treatment 2 <u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: 1(7%) N (%) Reason: compliance failure Control: 1 (8%) Reasons: side effects (worsening of pain) <u>Incomplete outcome data</u>: Complete patient population analysed, dropout described above	Pain relief (measured by NRS, 0-10) No difference in rating of pain relief (median and range): I : 0 (0-9) C: 2 (0-9) P=0.83 Similar use of analgesic medication in both groups Adverse events: More tiredness in intervention group 10/25 vs. 2/25, Overall no difference in incidence of side-effects between treatment groups (p=0.58)	does not relieve peripheral neuropathic pain in postmastectomy pain syndrome.
Pregabalin							

Garassino, 2013	Type of studye: RCT Settings: outpatients, multicentre trial Country: Italy Source of funding: Non-commercial	Inclusion criteria: 1) at least 18 years 2) pain that occurred within 24 hours preceeding the screening visit and rated ≥4 on NRS 0-10 rating scale 3) pain with neuropathic component 4) Performance status <3 Eastern Cooperative Oncology Group toxicity and response criteria Exclusion criteria: 1) serum creatinine >2 mg/ml or creatinine clearance <40 ml/min 2) previous or current pregabalin use 3) mild or severe hepatic insufficiency 4) iatrogenic neuropathy caused by chemotherapeutic agents 5) previous allergic reactions to oxycodone and pregablin 6) pregnancy or breastfeeding N total at baseline: I: 38 C: 37 Important prognostic factors[2]: Age (median; range): I: 68 (51-85) C: 67 (39-80) Sex: I: 46% M C: 55% M Groups comparable at baseline? Yes	Describe intervention (treatment/procedure/test): Oxycodone controlled release 20 mg/day Plus Increasing doses of pregabalin Starting at 50 mg/day and increasing by 50mg up to max 300 mg/day	Describe control (treatment/procedure/test): Pregabalin 50 mg/day Plus Increasing doses of oxycodone starting at 20 mg/day increased in increments of <50% of previous dose	Length of follow-up: 2 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 6 (19%) Reasons: 3 deteriorated condition, 1 patient refused, 1 death, 1 toxicity Control: 2 (6%) Reasons: 1deteriorated condition, 1 patient refused Incomplete outcome data: Same as above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: 33% reduction in baseline pain (NRS 0-10) I: 77% C: 64% Odds ratio: 1.84 (95%CI: 0.65 – 5.22, p=0.25) Adverse effects: No difference between study arms (constipation, drowsiness, confusion, itching, nausea)	Author's conclusion: Both strategies effectively controlled neuropathic pain, but according to the adopted selection a set dose of oxycodone plus an increasing dose of pregabalin is preferable for pain control

Mercadante, 2013	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: Italy Source of funding: not reported	Inclusion criteria: 1) advanced cancer patients who received opioids for mild- to moderate pain (including tramadol and codeine, at least 300 mg and 180 mg respectively) unsuccessfully Exclusion criteria: 1) relevant coexistent liver or renal disease 2) cognitive impairment 3) expected survival <3 months 4) requiring a new course of radiotherapy or chemotherapy for incident pain N total at baseline: Intervention: 26 Control: 34 Important prognostic factors[2]: *Only reported for whole group* *Age: 66 ±10* *Sex: 28%M* Groups comparable at baseline? Yes according to authors	Describe intervention (treatment/procedure/test): Sustained release oral morphine 60 mg/day Plus Pregabalin 25 mg/dag – 150 mg/day, increased in 1 week	Describe control (treatment/procedure/test): Sustained release oral morphine 60 mg/day	Length of follow-up: 4 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 6 (33%) Reasons: 3 died, 2 discontinued due to adverse events, 1 dropout for poor compliance Control: 4 (13%) Reasons: 2 died, 1 switch to other opioids due to melena, 1 switch to other opioid Incomplete outcome data: Same as above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: NRS 0-10 scale: No difference between treatment groups Adverse events: No difference in treatment groups in the incidence of: Nausea, drowsiness, confusion, dry mouth, constipation.	Author's conclusion: The use of low doses of pregabalin added to morphine therapy in advanced cancer patients does not seem to provide advantageous analgesic effects, despite limitations of the present study due to the number of drop-outs.
Mishra, 2012	Type of study: RCT Setting: Inpatients/outpatients Country: India	Inclusion criteria: 1) patients with neuropathic cancer pain Exclusion criteria: - N total at baseline: Intervention: 30 Control: 3x30 (90)	Describe intervention (treatment/procedure/test): Amitriptyline 50 mg /day week 1 75 mg/day week 2 100 mg/day week 3 orally	Describe control (treatment/procedure/test): All orally 1) pregabalin 150 mg/day week 1, 300 mg/day week 2,	Length of follow-up: 3 weeks Loss-to-follow-up: Not reported Incomplete outcome data: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity measured with VAS (0-10) score:	Author's conclusion: Our results suggest that all antineuropathic drugs are effective in relieving cancer-

	Source of funding: non-commercial	Important prognostic factors[2]: *Age and gender not reported* Groups comparable at baseline? Regarding pain scores: yes Other patient characteristics not reported		600 mg/day week 3 2) gabapentin: 900 mg/day week 1, 1200 mg/day week 2, 1800 mg/day week 3 3) placebo capsules for 3 weeks		Significant decrease in VAS in all four groups. Pregabalin pain score significantly lower after 3 and 4 weeks than the other 3 groups Adverse events: No difference in incidence of adverse events between the four groups	related neuropathic pain. There was statistically and clinically significant morphine sparing effect of pregabaline in relieving neuropathic cancer pain and neuropathic symptoms as compared to other anti-neuropathic drugs.
Nishihara, 2013	Type of study: RCT Setting: not described Country: Japan Source of funding: none	Inclusion criteria: 1) patients with intractable pain due to bone metastases (confirmed by bone scintigraphy and computer tomography) 2) pain not adequately relieved by opioids and NSAIDs or opioid dose restricted by side effects Exclusion criteria: - N total at baseline: P+I: 12 P+M: 13 P:12 Important prognostic factors[2]:	Describe intervention (treatment/procedure/test): P+I: pregabaline 25mg every 8 hours and imipramine 5mg every 12 hours Both orally P+M: pregabaline 25mg every 8 hours and mirtazapine 7.5mg every 12 hours Both orally	Describe control (treatment/procedure/test): P: pregabaline 50mg every 8 hours orally	Length of follow-up: 14 days Loss-to-follow-up: Not described Incomplete outcome data: Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain measured by numerical rating scale (NRS) 0-10 Total pain scores were significantly lower in the P+I and in the P+M group from day 3 when compared to the P group.	Author's conclusion: Low-dose pregabalin-antidepressant combinations with opioids were effective in the management of painful bone metastases.

		For example *age (range):* *P+I: 54 (40-77)* *P+M: 64 (37-72)* *P: 64 (47-71)* *Sex:* *P+I: 67%M* *P+M: 62%M* P: 67%M Groups comparable at baseline? yes				Adverse events: dizziness and drowsiness, numbers and distribution between groups not reported	
Raptis, 2013	Type of study: RCT Setting: in- and outpatients referred to cancer center Country: Greece Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) patients on the 2nd step of the WHO analgesic ladder ande resistant to a combination of codeine, NSAID and paracetamol 2) neuropathic pain 3) estimated survival expectancy ≥2 months 4) normal renal function 5) VAS >4 Exclusion criteria: 1) diagnosis of neuropathic pain prior to cancer diagnosis 2) <18 years old 3) pregnant or nursing 4) serious psychiatric disease 5) possible hypersensitivity to fentanyl or pregabalin 6) liver dysfunction 7) already receiving other drug for treatment of neuropathic pain N total at baseline: Intervention: 60 Control: 60	Describe intervention (treatment/procedure/test): Pregabalin 75 mg/day, uptitrated in 75mg increments every 3rd day, max 600 mg/day In 2 divided daily doses	Describe control (treatment/procedure/test): Transdermal fentanyl 25 µg/hour, escalated every 72 hours up to a max of 150 µg/hour	Length of follow-up: 4 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 3 (50%) Discontinued due to adverse events Control: 11 (18%) 10 due to adverse events, 1 dropped out for unknown reasosn Incomplete outcome data: 0 in both groups	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity (VAS 0-10 scale) At least 30% reduction in VAS Pregabalin: 73% (60-84%) Fentanyl: 37% (25-50%) P<0.001 % mean change of pain score from baseline: Pregabalin: 46% (40-53%) Fentanyl: 22% (15-30%) P<0.001 Adverse effects:	Author's conclusion: Prompt use of a neuropathic pain-specific adjuvant such as pregabalin in neuropathic cancer pain may lead to better control of the neuropathic component with opioid-sparing effects.

		Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I:61.2 ± 9.3* *C: 63.2 ± 11.8* *Sex:* *I: 47% M* *C:50% M* Groups comparable at baseline? Yes				Pregabalin: 27% Fentanyl: 57% P<0.001 Discontinuation due to adverse events: Pregabalin: 5% Fentanyl: 17% P=0.04	
Sjolund, 2013	Type of study: RCT Setting: international multi-centre study Country: Sweden Source of funding: commercial	Inclusion criteria: 1) ≥18 yrs 2) malignant solid tumors metastasized to bone 3) ≥4 pain on NRS 0-10 rating scale 4) life expectancy ≥3 months Exclusion criteria: 1) use of anti-epileptics, barbituates, monoamine oxidase inhibitors, retinotoxins and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists) 2) other significant clinical disease or psychiatric disorder 3) mechanical or radicular back pain 4) invasive intervention in 15 days prior to study N total at baseline: Intervention: 72 Control: 80 Important prognostic factors[2]: *For example*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Pregabalin orally start 100 mg/day titrated up to 600 mg/day in 14 days	Describe control (treatment/procedure/test): Placebo (orally)	Length of follow-up: 4 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 13 (18%) Reasons: 3 died, 8 in relation to study drug (not defined), 2 insufficient clinical response, 2 adverse event unrelated to study drug Control: 21 (26%) Reasons: 4 died, 10 relation to study drug (not defined), 4 insufficient clinical response, 2 adverse event related to	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Worst pain: Mean change in NRS 0-10 score: I: -1.53 (SD: 1.81) C: -1.23 (SD: 1.74) P value not reported Average pain Mean change in NRS 0-10 score: I: -1.24 (SD1.65) C: -0.85 (SD: 1.59) Adverse events: Pregabalin top 3: somnolence (25%), dizziness (15%), nausea (10%)	Trial discontinued early due to slow enrolment (power analysis aimed at inclusion of 108 patients per group) Author's conclusion: Data from this study indicate that pregablin use may reduce metastatic bone pain. Due to incomplete analysis, further study

		age distribution similar in both groups (mean and sd not reported) *Sex:* *I: 50% M* *C: 48% M* Groups comparable at baseline? Yes			study drug, 5 adverse event unrelated to study drug <u>Incomplete outcome data</u>: None	Discontinuation due to adverse events: I: 4% C: 14%	of pregabalin in the management of cancer-induced bone pain is required.

ENS: Eastern European Oncology Group neuropathy scale; NRS: numerical rating scale

Anti-depressiva

Table of quality assessment for systematic reviews of RCT's and observational studies Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study **First author, year**	**Appropriate and clearly focused question?[1]** **Yes/no/unclear**	**Comprehensive and systematic literature search?[2]** **Yes/no/unclear**	**Description of included and excluded studies?[3]** **Yes/no/unclear**	**Description of relevant characteristics of included studies?[4]** **Yes/no/unclear**	**Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5]** **Yes/no/unclear/notapplicable**	**Assessment of scientific quality of included studies?[6]** **Yes/no/unclear**	**Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7]** **Yes/no/unclear**	**Potential risk of publication bias taken into account?[8]** **Yes/no/unclear**	**Potential conflicts of interest reported?[9]** **Yes/no/unclear**
Antidepressants									
Bennett, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	No	Yes for review, no for included studies

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?[1] Yes/no/unclear	Comprehensive and systematic literature search?[2] Yes/no/unclear	Description of included and excluded studies?[3] Yes/no/unclear	Description of relevant characteristics of included studies?[4] Yes/no/unclear	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5] Yes/no/unclear/notapplicable	Assessment of scientific quality of included studies?[6] Yes/no/unclear	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7] Yes/no/unclear	Potential risk of publication bias taken into account?[8] Yes/no/unclear	Potential conflicts of interest reported?[9] Yes/no/unclear
Jongen, 2013	Yes	Yes	No	Yes	Unclear	No	Unclear	No	Yes for review, no for included studies

- **Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined**
- **Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched**
- **Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons**
- **Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported**
- **Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCT's)**
- **Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)**
- **Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I2)?**
- **An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.**
- **Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.**

Evidence table for systematic review of RCT's and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Antidepressants							
Bennett, 2010	SR and meta-analysis of RCT's	Inclusion criteria SR:	Describe intervention:	Describe control:	End-point of follow-up:	Outcome measure-1	Facultative:

PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	*Literature search up to 31 July 2009* **A**: Mercadante, 2002 **B**: Walsh, 1986 <u>Study design</u>: RCT cohort <u>Setting and Country</u>: United Kingdom <u>Source of funding:</u> none	Exclusion criteria SR: *8 studies included, 2 describing antidepressants* Number of patients: **A:** 16 **B:** 69	**A**: opioid + amitriptyline 50 mg/day **B**: opioid + imipramine 50-75 mg/day	**A**: opioid + placebo **B**: opioid alone	**A**: 14 days **B**: 7 days <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) **A:** 1(6%) **B**: 22 (32%)	Defined as pain intensity, mean outcomes on 0-10 numerical scale **A**: worst pain, I: 7.0; C: 7.9, p=0.035 Average pain, I: 4.7, C: 5.4, p>0.05 **B**: "pain scores were similar" (no data reported) <u>Outcome measure-2</u> Defined as pain relief score on 0-10 scale **A**: I: 3.5, C: 2.3, p>0.05 **B**: not reported <u>Outcome measure-3</u> **A**: p-value for incidence in intervention vs. control: Drowsiness (p=0.036) Confusion (p=0.003) Dry mouth (p=0.034) **B**: not reported	Author's conclusion: Included studies suggested that adjuvants improve pain control within 4-8 days when added to opioids for cancer pain, the strongest evidence supporting gabapentin. However, a reduction in pain intensity of greater than 1 point on a 0-10 numerical rating scale is unlikely, but an increase in adverse events is likely. Level of evidence: GRADE very low: all studies small (<50 patients), high percentage of dropout in most studies, heterogeneity of studies No pooling of data performed due to heterogeneity of studies.
Jongen, 2013 PS., study characteristics and results are extracted	SR and meta-analysis of RCT's / cohort studies *Literature search up to August 2012*	Inclusion criteria SR: 1) original studies on the efficacy of adjuvant analgesics, alone or in combination with opioids, or opioids only	Describe intervention: **A**: trazodone 75-225 mg once daily **B**: amitriptyline 25-100 mg once daily	Describe control: **A**: amitriptyline 25-75 mg once daily **B**: placebo **C**: placebo **D**: placebo	<u>End-point of follow-up</u>: **A**: 2 weeks **B**: 10 weeks **C**: 10 weeks **D**: 2 weeks **E**: 8 weeks	<u>Outcome measure-1</u> Defined as absolute risk benefit (ARB): the number of patients with a defined degree of pain relief divided by the total	<u>Facultative</u>: Author's conclusion: Once a diagnosis of neuropathic pain has been established in patients with cancer

from the SR (unless stated otherwise)	**A**: Ventafridda, 1988 **B**: Kalso, 1996 **C**: Tasmuth, 2002 **D**: Mercadante, 2002 **E**: Kautio, 2008 <u>Study design</u>: RCT, cohort [prospective / retrospective] <u>Setting and Country</u>: the Netherlands <u>Source of funding:</u> none	2) patients with cancer and neuropathic pain caused by a tumor or purely neuropathic pain Exclusion criteria SR: 1) purely nociceptive cancer pain 2) non-English articles 3) articles dealing with non-human subjects 4) patients <18 years 5) non-cancer patients 6) patients using non-oral medication 7) trials on prevention of neuropathy during neurotoxic chemotherapy 8) articles not dealing with treatment of neuropathic cancer pain *23 studies included, 5 RCT's regarding antidepressants (only these are described in the evidence table)*	**C**: venlafaxine 18.75 mg 4 times daily **D**: amitriptyline 15-50 mg once daily **E**: amitriptyline 10-50 mg once daily	**E**: placebo	<u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) **A:** 14 (31%) **B**: 5 (25%) **C**: 2 (13%) **D**: 1 (6%) **E**: 9 (21%)	number of patients in the treatment group **A**: 7/23 **B**: 8/15 **C**: 11/13 **D**: 3/16 **E**: 8/26 Weighed mean ARB: 0.55 (95% CI: 0.40 – 0.69) <u>Outcome measure-2</u> Defined as absolute risk of harm (ARH): the fraction of patients that dropped out due to adverse events **A**: 6/23 **B**: 4/20 **C**: 1/15 **D**: 1/16 **E**: 0/26 Weighed mean ARH: 0.12 (95% CI: 0.07 – 0.21)	antidepressants, anticonvulsants or other adjuvant analgesics should be considered in addition to or instead of opioids. Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question: Imipramine and duloxetine not included in search terms Level of evidence: GRADE very low: all studies small (<50 patients), high percentage of dropout in most studies, heterogeneity of studies No pooling of data performed due to heterogeneity of studies.

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)
Research question:

Study reference (first author, publication year)	**Describe method of randomisation[1]**	**Bias due to inadequate concealment of allocation?[2]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to loss to follow-up?[5]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to violation of intention to treat analysis?[6]** (unlikely/likely/unclear)
Amitriptyline								
Banerjee, 2013	Computer-generated random number list	Likely	Likely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely
Kautio, 2008	Computer-generated randpmization schedule	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear	Likely
Mishra, 2012	Computerized random list	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear
Duloxetine								
Smith, 2013	Randomization provided by the CALBG/Alliance Statical Center	Unlikely	Unlikelu	Unlikelu	Unlikely	Unlikely	Likely	Unclear
Imipramine								

Young-Chang, 2009	Computer-generated random numbers	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unclear	Unclear
Nishihara, 2013	Computer-generated random numbers	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unclear	Unclear
Venlafaxine								
Durand, 2011	Not described	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear
Amr, 2010	Sealed envelopes with group assignments	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear	Unclear

1. **Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.**
2. **Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..**
3. **Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignement influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies [cohort studies, case-control studies, case series])1
This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.
Research question:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Amitriptyline							
Banerjee, 2013	Type of study: RCT Setting: outpatient Country: India Source of funding: none	Inclusion criteria: 1) age 18-70 years 2) neuropathic pain in primary recurrent site 3) palliative setting stage III disease 4) at least one of the signs in painful area: burning, shooting/lancinating, dysesthesias, allodynia 5) neoplastic lesion confirmed by histopathology 6) imaging studies compatible with neurological pain syndrome 7) Karnofsky performance score >40 8) life expectancy >3 months Exclusion criteria: 1) disorder of liver, kidney or bone marrow 2) pregnant and lactating females 3) significant cardiac conduction defects 4) hypersensitivity to study drugs 5) participation in other clinical trial in the last month N total at baseline: Intervention: 36 Control: 40	Describe intervention (treatment/procedure/test): Oral amitriptyline titrated from 25-100 mg and oral tramadol 150-200 mg per day	Describe control (treatment/procedure/test): Oral gabapentin titrated from 600 – 1800 mg and oral tramadol 150-200 mg per day	Length of follow-up: 6 months Loss-to-follow-up: Intervention: 4 (10%) 2 lost to follow-up, 1 died, 1 took non-permitted medication Control: 8 (17%) 2 lost to follow-up, 4 did not complete medication schedules, 2 unsatisfactory compliance	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity as measured by VAS (0-10) No significant difference between I and C at any time point Adverse effects similar between groups although more postural hypotension (9/36 vs. 2/40, p=0.02) and dry mouth (8/36 vs. 2/40) in amitriptyline group	Author's conclusion: Amitriptyline may be a suitable alternative for the management of neuropathic pain in cancer patients although gabapentin is widely used for this purpose.

		Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SEM:* *I:52 ± 1.6* *C: 55 ± 1.7* *Sex:* *I: 56% M* *C: 53% M* Groups comparable at baseline? yes					
Kautio, 2008	Type of study: RCT Setting: inpatients/out patients Country: Norway Source of funding: Non-commercial	Inclusion criteria: 1) cancer patients 20-65 years with chemotherapy-induced neuropathy 2) expected survival time at least 3 months 3) duration of neurotoxic chemotherapy et least 2 months Exclusion criteria: 1) neurological disease which could confuse assessment of symptoms 2) other possible causes of neuropathy than chemotherapy 3) concomitant medication for neuropathic symptoms or medications that inhibits norepinephrine uptake 4) contraindications for amirtriptyline 5) pregnant or lactating women	Describe intervention (treatment/procedure/test): Amitriptyline orally, starting with 10 mg/day, titrating up to 50 mg/day	Describe control (treatment/procedure/test): placebo	Length of follow-up: 8 weeks Loss-to-follow-up: Not described whether it's in I or C group: 11/44 (25%) 1 died, 1 withdrew consent, 7 terminated prematurely during titration faze, 3 stopped due to adverse effects (all in placebo group), 4 due to cessation of neurotoxic chemotherapy (2 per group), 2 non-compliance (1 per group) Incomplete outcome data: As shown above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: Verbal rating scale (VRS) 0-5 No significant difference between global improvement of VRS in I and C: I: 3.4 ±3.6 C: 1.9 ± 3.1 Adverse events: Not specifically reported 3 patients left the study early due to adverse events, and 0 in intervention group	Author's conclusion: The results demonstrated that amitriptyline did not improve sensory neuropathic symptoms, although there was a trend toward global improvement and improved quality of life in favor of the amitriptyline group.

		N total at baseline: Intervention: 17 Control:16 Important prognostic factors[2]: *For example* *age (range):* *I: 52 (37-67)* *C: 54 (35-67)* *Sex:* *I: 18% M* *C: 31% M* Groups comparable at baseline? Except for sex, yes					
Mishra, 2012	Type of study: RCT Setting: Inpatients/out patients Country: India Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) patients with neuropathic cancer pain Exclusion criteria: - N total at baseline: Intervention: 30 Control: 3x30 (90) Important prognostic factors[2]: *Age and gender not reported* Groups comparable at baseline? Regarding pain scores: yes Other patient characteristics not reported	Describe intervention (treatment/procedure/test): Amitriptyline 50 mg /day week 1 75 mg/day week 2 100 mg/day week 3 orally	Describe control (treatment/procedure/test): All orally 1) pregabalin 150 mg/day week 1, 300 mg/day week 2, 600 mg/day week 3 2) gabapentin: 900 mg/day week 1, 1200 mg/day week 2, 1800 mg/day week 3 3) placebo capsules for 3 weeks	Length of follow-up: 3 weeks Loss-to-follow-up: Not reported Incomplete outcome data: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity measured with VAS (0-10) score: Significant decrease in VAS in all four groups. Pregabalin pain score significantly lower after 3 and 4 weeks than the other 3 groups Adverse events: No difference in incidence of adverse events between the four groups	Author's conclusion: Our results suggest that all anti-neuropathic drugs are effective in relieving cancer-related neuropathic pain. There was statistically and clinically significant morphine sparing effect of pregabaline in relieving neuropathic cancer pain and

							neuropathic symptoms as compared to other anti-neuropathic drugs.
Duloxetine							
Smith, 2013	Type of study: RCT Setting: inpatients and outpatient Country: United States Source of funding: commercial and non-commercial	Inclusion criteria: 1) patients ≥25 years 2) at least grade 1 sensory pain (based on NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 grading scale 3) average 4 point (on 0-10 scale) neuropathic pain for ≥3 months after completing chemotherapy 4) any cancer diagnosis Exclusion criteria: 1) documented medical history of neuropathy 2) leptomeningeal carcinomatosis 3) severe depression 4) suicidal ideation 5) bipolar disease 6) alcohol abuse 7) major eating disorder 8) markedly abnormal liver or renal function N total at baseline: Intervention: 109 Control: 111	Describe intervention: Duloxetine 60 mg once daily	Describe control: Placebo	Length of follow-up: Initial (1-5) weeks and crossover (weeks 8-12) treatment periods Loss-to-follow-up: Intervention: First period 21/88 (24%) 12 toxic effects,5 withdrew consent, 1 other, 3 unknown Second period 12/81 (15%) 5 toxic effects, 2 withdrew consent, 2 disease progression, 3 other Control: First period: 12/99 (12%) 1 toxic effects, 6 withdrew consent, 2 disease progression, 3 unknown Second period: 11/74 (15%)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Duloxetine group: larger decrease in average pain (mean change score 1.06 (0.72 – 1.40) vs. placebo 0.34 (0.01 – 0.66), p=0.003)	Author's conclusion: Among patients with painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy, the use of duloxetine compared with placebo for 5 weeks resulted in greater reduction of pain.

		Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I:60 ± 10* *C:59 ± 11* *Sex:* *I: 35% M* *C:44% M* Groups comparable at baseline? Yes			2 toxic effects, 4 withdrew consent, 1 received alternate treatment, 4 other Incomplete outcome data: Intervention: First period 1/87 (1%) Reasons not reported Second period: 7/74 (9%) Reasons not reported Control: First period 12/81 (15%) Reasons not reported Second period: 7/67 (10%) Reasons not reported		
Imipramine							
Nishihara, 2013	Type of study: RCT Setting: not described Country: Japan	Inclusion criteria: 1) patients with intractable pain due to bone metastases (confirmed by bone scintigraphy and computer tomography) 2) pain not adequately relieved by opioids and NSAIDs or opioid dose restricted by side effects	Describe intervention (treatment/procedure/test): P+I: pregabaline 25 mg every 8 hours and imipramine 5 mg every 12 hours	Describe control (treatment/procedure/test): P: pregabaline 50 mg every 8 hours orally	Length of follow-up: 14 days Loss-to-follow-up: Not described Incomplete outcome data: Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain measured by numerical rating scale (NRS) 0-10	Author's conclusion: Low-dose pregabalin-antidepressant combinations with opioids were effective in the

	Source of funding: none	Exclusion criteria: - N total at baseline: P+I: 12 P+M: 13 P:12 Important prognostic factors[2]: *For example* *age (range):* *P+I: 54 (40-77)* *P+M: 64 (37-72)* *P: 64 (47-71)* *Sex:* *P+I: 67%M* *P+M: 62%M* P: 67%M Groups comparable at baseline? yes	Both orally P+M: pregabaline 25 mg every 8 hours and mirtazapine 7.5 mg every 12 hours Both orally			Total pain scores were significantly lower in the P+I and in the P+M group from day 3 when compared to the P group. Adverse events: dizziness and drowsiness, numbers and distribution between groups not reported	management of painful bone metastases.
Young-Chang, 2009	Type of study: RCT Setting: not reported Country: Japan Source of funding: not reported	Inclusion criteria: 1)cancer patients diagnosed as having neuropathic pain that was not completely controlled with opioid analgesics and NSAIDs Exclusion criteria: - N total at baseline: Intervention: 14 / 12 Control: 14 / 12 Important prognostic factors[2]:	Describe intervention (treatment/procedure/test): 1) gabapentin 200 mg + imipramine 10 mg every 12 hours orally 2) imipramine 10 mg every 12 hours orally	Describe control (treatment/procedure/test): 1) gabapentin 200 mg every 12 hours orally 2) gabapentin 400 mg every 12 hours orally	Length of follow-up: 7 days Loss-to-follow-up: Not reported Incomplete outcome data: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity after 1 week assessed by 0-10 numerical scale I: 1) 2 (2-3) 2) 5 (3-6.5) C:1) 4.5 (3-6) 2) 4 (3-5) P=0.005	Author's conclusion: Low-dose gabapentin-antidepressant combination with opioids was effective in managing neuropathic cancer pain without severe adverse events.

		For example *age (range):* *I:1) 65 (58-73)* *2) 65 (61-79)* *C:1) 68 (64-70)* *2) 69 (66-72)* *Sex:* *I: 1) 65% M* *2) 50% M* *C: 1) 71% M* 2) 75%M Groups comparable at baseline? Yes				Pain score sign lower in the gabapentine + imipramine group Adverse events: Incidence of total adverse events similar in 4 groups Gabapentin 800mg group sign higher incidence of mild and severe dizziness	
Venlafaxine							
Amr, 2010	Type of study: RCT Setting: inpatients Country: Egypt Source of funding: not reported	<u>Inclusion criteria</u>: 1) patients scheduled for either partial or radical mastectomy <u>Exclusion criteria</u>: 1) ASA physical status >2 2) patients taking antidepressant or anticonvulsant medication, NSAIDs or opioids 3) patients with hepatic or renal impairement 4) history of diabetes or other neuropathic disease 5) allergies for any used drugs <u>N total at baseline</u>: Intervention: 50 Control: 50 + 50 (gabapentin + placebo)	Describe intervention (treatment/procedure/test): Venlafaxine 37.5 mg once daily for 10 days orally	Describe control: Gabapentin 300 mg once daily or placebo for 10 days orally	<u>Length of follow-up</u>: 6 months <u>Loss-to-follow-up</u>: none <u>Incomplete outcome data</u>: none	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain measured with Visual Analogue Score (VAS) 0-10 Pain scores with movement after 6 months were lower in the venlafaxine group: Placebo: 22±9 Gabapentin: 21 ±12 Venlafaxine: 12 ± 5	Author's conclusion: Venlafaxine 37.5mg extended release or gabapentin 300mg have equipotent effects (except on first day in venlafaxine group) in reducing analgesic requirements. Venlafaxine significantly reduced the incidence of

		Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I:45 ± 6* *C:43 ± 5 and 44 ± 8* *Sex:* *I: 0% M* *C: 0% M and 0%M* Groups comparable at baseline? yes					postmastectomy pain syndromes after 6 months in women having breast cancer surgery. Gabapentin had no effect on chronic pain except decreasing incidence of burning pain.
Durand, 2011	Type of study: RCT Setting: inpatients or outpatients Country: France Source of funding: commercial	Inclusion criteria: 1) patients >18 years 2) Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 2 or less 3) histologically proven cancer 4) receiving oxaliplatin-based regimen every 2 weeks Exclusion criteria: 1) patients with brain or leptomeningeal metastasis 2) previous cisplatinum based chemotherapy 3) history of alcoholic intoxication 4) diabetes 5) pre-existing neuropathy 6) unstable psychological conditions 6) calcium/magnesium concomitant infusions	Describe intervention Venlafaxine hydrochloride 50 mg 1 hour prior to oxiplatin infusion And venlafaxine extended release 37.5 mg once daily from day 2-11	Describe control Placebo 1 hour prior to oxiplatin infusion And placebo once daily from day 2-11	Length of follow-up: 12 days Loss-to-follow-up: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe) Incomplete outcome data: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Full relief of neurotoxicity: 31% in intervention and 5% in control group (p=0.03) At 3 months: more patients with grade 0 toxicity in intervention versus placebo group: 39% versus 6%, p=0.06, And significantly less patients with grade 3 toxicity (0% versus 33%, o=0.03) Adverse events: No grade 3-4 adverse events reported Grade 1-2 adverse events:	Author's conclusion: Venlafaxine has clinical activity against oxiplatin-induced neurosensory toxicity. Randomization procedure unclear.

		7) use of anti-epileptics, anti-depressants and lithium N total at baseline: Intervention: 24 Control:24 Important prognostic factors[2]: *For example* *Age: median (range)* *I:68 (32 – 83)* *C: 67 (45 – 85)* *Sex:* *I: 63% M* *C: 50% M* Groups comparable at baseline? yes				Nausea (43%) Asthenia (39%)	

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders**

NMDA antagonisten

Table of quality assessment for systematic reviews of RCT's and observational studies Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question?[1]	Comprehensive and systematic literature search?[2]	Description of included and excluded studies?[3]	Description of relevant characteristics of included studies?[4]	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5]	Assessment of scientific quality of included studies?[6]	Enough similarities between studies to make combining	Potential risk of publication bias taken into account?[8]	Potential conflicts of interest reported?[9]

First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	them reasonable?[7] Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Ketamine versus placebo (as adjuvant to opioids)									
Bell 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	No, thus no pooling of data was performed	No	No
Bredlau 2013	Yes	Yes	Included studies: yes Excluded studies: no	Yes	Not applicable	No	No	No	Yes (no conflicts of interest)

10. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
11. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
12. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
13. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
14. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCT's)
15. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
16. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I2)?
17. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
18. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Evidence table for systematic review of RCT's and observational studies (intervention studies)
Research question: What is the effectiveness of ketamine as an adjuvant to opioids in the treatment of cancer pain.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Ketamine versus placebo (as adjuvant to opioids) or versus other adjuvant analgetics							
Bell et al, 2012 individual study characteristics deduced from **A**: Mercadente, 2000	SR and meta-analysis of RCT's of adult patients with cancer pain being treated with an opioid and receiving either	Inclusion criteria SR: 1.randomized, placebo- or active-controlled trials with or without crossover	Describe intervention: **A**: 1. Ketamine bolus 0.25 mg/kg (intravenous)	Describe control: **A**: saline (intravenous) **B**: morphine (intrathecal)	<u>End-point of follow-up</u>: **A**: 180 minutes **B**: not defined	<u>Outcome measure-1</u> **Pain intensity** Measured by Numeric rating scale (0-10) **A**: Significant reduction in pain intensity after	<u>Facultative</u>: Current evidence is insufficient to assess the benefits and harms of ketamine as an adjuvant to opioids for

B: Yang, 1996	ketamine or placebo as an active control *Literature search up to May 2012* **A**: Mercadente, 2000 **B**: Yang, 1996 Study design: Randomized trial (but procedure not described Setting and Country: **A:** hospital, Italy **B:** hospital, Taiwan Source of funding: Non-commercial	2. inpatient or outpatient settings 3. adult (>18 yrs) patients with cancer and pain treated by an opioid agonist in any dose by any route Exclusion criteria SR: 1.patients on an established NMDA-receptor antagonist treatment 2. Size fewer than 10 participants 3. volunteer studies *2 studies included* Important patient characteristics at baseline: N, mean age **A**: 10, 57 **B**: 20, 54 *Sex:* **A**: 70% Male **B**: 50% Male	2. Ketamine bolus 0.5 mg/kg (intravenous) **B**: ketamine 1.0 mg/kg + morphine (intrathecal)		For how many participants were no complete outcome data available? (intervention/control) **A:** 0/0 **B**: 0/0	30min, diminishing afterwards but continuing for 3 hours in both ketamine groups as compared to placebo. **B**: Ketamine administration reduced the dose of morphine required and was as effective as morphine alone. Pooled effect not measured Outcome measure-2 **Adverse events** **A**: Increased drowsiness in both ketamine groups **B:** unclear if adverse effects were present prior to inclusion. 1 patient receiving ketamine reported hallucinations.	the relief of cancer pain. Both studies had a very small size: **A:** n=10 **B:** n=20 It was not possible to perform a quantitative meta-analysis because of the small number of patients and heterogeneity of data. Level of evidence: GRADE **A**: very low **B:** very low Sensitivity analyses: not applicable Heterogeneity: no pooling of data performed due to high heterogeneity

		Groups comparable at baseline? Yes					
Bredlau et al, 2013 individual study characteristics deduced from **A**: Mercadente 2000 **B**: Yang 1996 **C:** Lauretti 1999 **D:** Lauretti, 1999	SR of RCT's and observational studies of both adult and pediatric patients with cancer pain being treated with ketamine *Literature search up to February 2013* **A**: Mercadente 2000 **B**: Yang 1996 **C:** Lauretti, 1999 **D:** Lauretti, 1999 <u>Study design</u>: Randomized trial or observational study (only the trials are sujmmarized in this table) <u>Setting and Country</u>: **A:** hospital, Italy **B:** hospital, Taiwan **C:** outpatients, Brazil	Inclusion criteria SR: 1. Ketamine studies for children and adults 2. Available in English 3. Original reports on humans Exclusion criteria SR: 1.Focus on procedural or postoperative pain control 2.For case series: less than 10 patients *4 trials included (all in adults)* <u>Important patient characteristics at baseline</u>: <u>N, mean age</u> **A**: 10, 57 **B**: 20, 54 **C:** 60, 56 **D:** 48, 54	Describe intervention: **A**: 1. Ketamine bolus 0.25 mg/kg (intravenous) 2. Ketamine bolus 0.5 mg/kg (intravenous) **B**: ketamine 1.0 mg/kg + morphine (intrathecal) **C:** 0.5 mg/kg ketamine (oral) every 12 hours **D:** 0.2 mg/kg ketamine (epidural bolus) every 12 hours	Describe control: **A**: saline (intravenous) **B**: morphine (intrathecal) **C:** 1) 20 mg oral morphine 2) 500 mg oral dypyrone 3) 5 mg nitroglycerin (patch) **D:** epidural bolus 1) 2 mg morphine / 12 hours 2) 100 µg neostigmine/ 12 hours 3) 500 µg midazolam / 12 hours	<u>End-point of follow-up</u>: **A**: 180 minutes **B**: not defined **C:** 30 days **D:** 25 days <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) **A:** 0/0 **B**: 0/0 **C:** 0/1 **D:** not reported	<u>Outcome measure-1</u> **Pain intensity** Measured by Numeric rating scale (0-10) **A**: Significant reduction in pain intensity after 30min, diminishing afterwards but continuing for 3 hours in both ketamine groups as compared to placebo. **B**: Ketamine administration reduced the dose of morphine required and was as effective as morphine alone. **C:** ketamine and nitroglycerine group had reduced need for oral morphine compared to control group and had adequate pain control **D:** no sign difference in VAS pain intensity between placebo and ketamine group Pooled effect not measured	<u>Facultative</u>: Current evidence is insufficient to assess the benefits and harms of ketamine as an adjuvant to opioids for the relief of cancer pain. It was not possible to perform a quantitative meta-analysis because of the small number of patients and heterogeneity of data. Level of evidence: GRADE **A**: very low **B:** very low **C:** very low **D:** very low Sensitivity analyses: not applicable Heterogeneity: no pooling of data performed due to high heterogeneity

	D: hospital, Brazil <u>Source of funding:</u> Unfunded	*<u>Sex</u>:* **A**: 70% Male **B**: 50% Male **C:** 62% Male **D:** 63% Male Groups comparable at baseline? Yes				<u>Outcome measure-2</u> **Adverse events** **A**: Increased drowsiness in both ketamine groups **B:** unclear if adverse effects were present prior to inclusion. 1 patient receiving ketamine reported hallucinations. **C:** More somnolence in morphine group vs. ketamine, no difference in other adverse events between groups **D:** no sign difference in incidence of adverse events between study groups	

Risk of bias tabel RCT

Study reference	Describe method of randomisation[1]	Bias due to inadequate concealment of allocation?[2]	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3]	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3]	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3]	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4]	Bias due to loss to follow-up?[5]	Bias due to violation of intention to treat analysis?[6]	
Ketamine vs. placebo									
Hardy, 2012	Randomization tables from an independent central registry. Double blinded. Stratification by pain type (nociceptive or neuropathic)	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely Loss to follow-up described in detail and similar in both placebo and treatment group.	Unlikely	For the power calculation (85% power to detect a 25% response rate) a total of 150 participants were required. However only 74 completed 5 days of treatment.
Salas, 2012	Computer-generated randomized list	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	

7. **Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.**
8. **Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomization process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomization (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomization procedures or open allocation schedules.**
9. **Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
10. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
11. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear**

12. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Evidencetabel RCT

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Ketamine versus placebo							
Hardy 2012	Type of study: RCT Setting: Palliative-care services in metropolitan settings Country: Australia Source of funding: Australian Government (had no role in trial design, data analysis, or writing of report)	Inclusion criteria: Refractory chronic pain secondary or cancer or its treatment. BPI≥3 despite ongoing treatment with opioids and conalgesics. Age: 18 or older. Exclusion criteria: Patients had received ketamine for chronic pain within 6 months. Radiotherapy to pain site within 2 weeks. Other procedure/therapy likely to affect pain during the trial period. Comorbidities contraindicating use of ketamine. N total at baseline: 187 Intervention: 93 Control: 92 Deleted from analysis: 2 Important prognostic factors[2]: *age ± SD:* *I: 63.0 ±13.7* *C: 64.3 ± 9.9*	Ketamine infused subcutaneously at three dose levels (100, 300 or 500mg) in a 5 day schedule, starting at the first dose level. If average pain did not improve by ≥2 BPI than dose was increased	Placebo (subcutaneous infusions)	Length of follow-up: 5 days Loss-to-follow-up: Intervention: N=54 Reasons: did not receive ketamine n=2, discontinued n=16, treatment failure n=36 Control: N=57 Reasons: Did not receive placebo n=2, discontinued placebo n=16,	**Pain (**BPI**):** No difference in outcome (p=0.23) ≥2 point improvement in BPI score is response I:33% response C: 26% response No difference in response between treatment arms stratified by baseline pain (p=0.15) **Worst pain:** better in treatment group (p=0.034), however difference is <2 points BPI so not clinically relevant I: 5.30 (95% CI: 4.74 – 5.86) C: 6.01 (95% CI: 5.44 – 6.59) **Average pain:** no difference (p=0.15) I: 3.11 (95% CI: 2.65 – 3.57) C: 3.49 (95% CI: 3.02– 3.95) **Least pain:** no difference (data not shown) **Number of breakthrough analgesic**: no difference I: 2 (1-4) C: 3 (1-4)	For the power calculation (85% power to detect a 25% response rate) a total of 150 participants were required. However only 74 completed 5 days of treatment. Therefore decrease of precision. What is considered a clinically relevant decrease in pain score on BPI scale? See Editorial: Jackson et al. J Clin Oncol. 2013 Apr

		Male gender (%): *I: 55* *C: 58* Groups comparable at baseline? yes			treatment failure n=39 <u>Incomplete outcome data</u>: Not described.	**Adverse events:** Higher incidence in treatment group, incidence ration 1.95, 95% CI: 1.46 – 2.61 (p<0.001) More severe grade of adverse event in treatment group: OR: 1.09, 95% CI: 1.00 – 1.18 (p=0.039). Injection site reactions more likely in treatment group: OR: 2.85, 95% CI: 1.77 – 4.73 (p<0.001). **Psychotoxicity:** treatment group more likely to report psychotoxicity, difference significant after day 3: OR: 2.53, 95% CI 1.11 – 5.78 (p=0.027)	1;31(10): 1373-4. How is ketamine prescribed in common practice in the Netherlands? How long is ketamine treatment continued before effectiveness is evaluated (24h vs. 1 week)?
Salas, 2012	Type of study: Randomized, double-blind, placebo-controlled study Setting: Inpatients Country: France Source of funding: non-commercial	<u>Inclusion criteria</u>: 1) age ≥18 years 2) cancer pain refractory to standard opioids: Numeric Pain Intensity Scale ≥4/10 after 24h of continuous intravenous morphine administration 3) histological diagnosis of cancer with locally advanced or metastatic disease 4) hospitalization in a specific palliative care unit <u>Exclusion criteria</u>: 1) contraindication of ketamine use 2) sleepiness score >16 on the Epworth Slumber Scale 3) WHO performance status >3 <u>N total at baseline</u>: Intervention: 11	Describe intervention (treatment/procedure/test): Ketamine intravenously Initial dose 0.5mg/kg per day, then 1mg/kg day after 24 hours if the Numeric Pain Intensity Score remained ≥1 Plus morphine treatment as in control group	Describe control (treatment/procedure/test): Morphine chlorhydrate intravenously (iv) For patients already taking oral morphine: 1/3 of oral dose iv Otherwise 1mg/kg/day, Or in case of renal insufficiency or in elderly 0.25mg/kg/day or 0.5mg/kg/day	<u>Length of follow-up</u>: 48 hours <u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: 0 (0%) Control: 0 (0%) <u>Incomplete outcome data</u>: Intervention: 0 (0%) Control:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (Numeric Pain Intensity Score 0-10) No difference between intervention and control group Adverse events: No difference in the following side effects between the ketamine and placebo group: Pain, tiredness, nausea, depression, anxiety, drowsiness, lack of apetite, well-being, shortness of breath, sleepiness	Author's conclusion: The present study did not confirm the efficacy of the ketamine-morphine combination in refractory cancer pain.

		Control: 9 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 64 ± 12* *C:55 ± 13* *Sex:* *I: 18% M* *C: 44% M* Groups comparable at baseline? Yes			0 (0%)		

Overige analgetica

Table of quality assessment for systematic reviews of RCT's and observational studies Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

1. **Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined**
2. **Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched**
3. **Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons**
4. **Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported**
5. **Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCT's)**
6. **Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)**
7. **Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?**
8. **An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.**
9. **Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.**

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?[1] Yes/no/unclear	Comprehensive and systematic literature search?[2] Yes/no/unclear	Description of included and excluded studies?[3] Yes/no/unclear	Description of relevant characteristics of included studies?[4] Yes/no/unclear	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5] Yes/no/unclear/not applicable	Assessment of scientific quality of included studies?[6] Yes/no/unclear	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7] Yes/no/unclear	Potential risk of publication bias taken into account?[8] Yes/no/unclear	Potential conflicts of interest reported?[9] Yes/no/unclear
Cannabinoids									
Campbell, 2001	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	Not applicable	No	Yes for review, no for included studies
Corticosteroids									
Paulsen, 2013	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	Not applicable	Yes	Yes for review, no for included studies

Evidence table for systematic review of RCT's and observational studies (intervention studies)
Research question:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Cannabinoids							
Campbell, 2001 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of [RCT's / cohort studies] *Literature search up to October 1999* *NB: only the studies on patients with cancer pain*	Inclusion criteria SR: 1) data in any language 2) full publications in peer-reviewed journals Exclusion criteria SR: 1) review articles, case-reports, abstracts and letters	Describe intervention: (oral administration unless otherwise described) **A**: benzopyranoperidine 4 mg of 2 mg 1dd **B**: 9-delta-tetrahydrocanna	Describe control: (oral administration unless otherwise described) **A**: codeine 60 mg or 120 mg once daily or placebo once daily **B**: placebo 1dd **C**: codeine 60 mg or 120 mg once daily or placebo	<u>End-point of follow-up</u>: **A**: 6 hours **B**: 6 hours **C**: 7 hours **D**: 6 hours **E**: 6 hours <u>For how many participants were no complete</u>	<u>Outcome measure-1</u> Defined as.pain intensity Effect measure: RR, RD, mean difference [95% CI]: **A**: Total pain relief similar in intervention and placebo **B**: Total pain relief similar in intervention and placebo **C:** Pain relief better (p<0.05) in THC and codeine group compared to placebo	<u>Facultative</u>: The best that can be achieved with single dose cannabis in nociceptive pain is analgesia equivalent to single dose codeine 60mg, which rates poorly on relative efficacy compared with non-steroidal anti-inflammatory drugs or

	included in this evidence table **A**: Jochimsen 1978 **B**: Noyes 1975 **C**: Noyes 1975 **D**: Staquet 1978 **E**: Staquet 1978 Study design: RCT [cross-over] Setting and Country: United Kingdom Source of funding: non-commercial	*9 studies included, 5 on patients with cancer pain* **A**: n=37 **B**: n=10 **C**: n=36 **D**: n=26 **E**: n=15	bidol (THC), 5, 10, 15 and 20mg once daily **C**: THC: 10 or 20 mg once daily **D**: nitrogen analogue THC (NIB) **E**: NIB 4 mg once daily	**D**: codeine 50 mg once daily or placebo once daily **E**: secobarbital 50 mg once daily, placebo once daily	outcome data available? **A:** 2 **B**: 1 **C**: 2 **D**: 4 **E**: 0	**D:** Pain relief better (p<0.05) in NIB and codeine group compared to placebo **E:** Pain relief better (p<0.05) in NIB and secobarbital group compared to placebo Outcome measure-2 Defined as: adverse effects Effect measure: RR, RD, mean difference [95% CI]: **A**: no difference in psychotomimetic effect and sedation between intervention and codeine **B**: progressive sedation and mental clouding **C:** Reduced blood pressure with THC **D:** Drowsiness in codeine and placebo group E: increased drowsiness in NIB (40%) and secobarbital (33%), versus placebo (21%) Meta-analyses not performed and thus pooled effects not reported	simple analgesics. Increasing the cannabinoid dose to increase analgesia will increase adverse effects. Level of evidence: GRADE very low, due to small groups, duration of follow-up, heterogeneity of study designs Due to heterogeneity of study designs pooling was not possible
Corticosteroids							
Paulsen, 2013 PS., study	SR and meta-analysis of RCT's *Literature search up to December 6, 2011*	Inclusion criteria SR: Exclusion criteria SR:	Describe intervention: **A**: methylprednisolone 16 mg, twice daily	Describe control: **A**: placebo **B**: placebo **C**: placebo **D**: placebo	End-point of follow-up: **A**: 5 days in each period, 3 days washout period	Outcome measure-1 Defined as pain intensity Effect measure: RR, RD, mean difference [95% CI]:	Facultative: Brief description of author's conclusion:

characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	**A**: Bruera 1985 **B**: Bruera 2004 **C**: Della Cuna 1989 **D**: Popiela, 1989 <u>Study design</u>: RCT: parallel / cross-over <u>Setting and Country</u>: Norway <u>Source of funding:</u> Non-commercial	*4 studies included* <u>Important patient characteristics at baseline</u>: Not reported in review Groups comparable at baseline? unclear	**B**: dexamethasone 10 mg twice daily **C**: methylprednisolone, 125 mg i.v. once daily **D**: methylprednisolone, 125 mg i.v. once daily		**B**: 7 days **C**: 8 weeks **D**: 8 weeks <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) **A:** 9 (12%) **B**: 8 (20%) **C**: 49% / 35% **D**: 87 (50%)	**A**: VAS (0-100): treatment: 37 ±14, control: 50 ±15, p<0.01 **B**: … Meta-analyses not performed and thus pooled effects not reported <u>Outcome measure-2</u> Adverse events A: 2 cushingoid faces, 2 anxiety B: I/C: 2/3 ankle edema, 1/2insomnia, 1/2restlessness, 3/4 discontinued C: 38% treatment group, 28% placebo group (p<0.05), vomiting, hypocalcemia, anemia, hyperglycemia D: gastrointestinal >11% treatment, 2% placebo, p<0.05 Cardiovascular 8% treatment, 1% placebo, p<0.05 All: 64% treatment, 53% placebo Discontinued: 16 treatment, 12 placebo	Corticosteroids may have a moderate analgesic effect in cancer patients. The paucity of relevant studies was striking, consequently the evidence was graded as very low. Level of evidence: GRADE including reasons for down/upgrading 1) pain intensity: very low (small sample size, heterogeneity of studies, failure to report outcomes in 2 studies, no intention to treat analyses, allocation concealment unclear in 2 studies) 2) adverse events: very low (same reasons as for pain intensity) Due to heterogeneity of study designs pooling was not possible

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)
Research question:

Study reference (first author, publication year)	**Describe method of randomisation[1]**	**Bias due to inadequate concealment of allocation?[2]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to loss to follow-up?[5]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to violation of intention to treat analysis?[6]** (unlikely/likely/unclear)
Cannabinoids								
Johnson, 2013	Not reported	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Likely	Unclear
Corticosteroids								
Mahmoud 2014	Not described	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unclear	Unclear
Paulsen, 2014	Computerized randomization	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Yousef, 2014	Random numbers using sealed envelopes	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Local analgesics								
Sharma, 2009	Pre-sealed envelopes numbered in a random order (using a random number table) opened imediatley before infusion by research coordinator who prepared the solutions	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear	Unlikely

1. **Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.**

2. **Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..**
3. **Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignement influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)
Research question:

Study reference (first author, year of publication)	**Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?**[1] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?**[2] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?**[4] (unlikely/likely/unclear)
Cannabinoids				
Maida, 2008	Unlikely	Unclear	Unlikely	Unlikely

1. **Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.**
2. **2 Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.**
3. **Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.**

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies [cohort studies, case-control studies, case series])1
This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Cannabinoids							
Johnson, 2013	Type of study: randomised controlled trial Setting: inpatients Country: United Kingdom Source of funding: commercial	Inclusion criteria: 1) adult patients who had been using strong opioids for at least one week to relieve pain associated with incurable malignancy 2) written informed consent Exclusion criteria: 1) cancers affecting oral cavity or radiotherapy on the floor of the mouth 2) major psychiatric and cardiovascular disorders 3) epilepsy 4) renal or hepatic impairment 5) pregnant, lactating or not using adequate contraception 6) had received therapies expected to confound the study outcome 7) taking levodopa, sildenafil or fentanyl 8) hypersensitivity to cannabinoids N total at baseline: Intervention (THC/CBD : THC): 60:58:	Describe intervention tetrahydrocannabidiol : cannabidiol (THC:CBD) (2.7 mg / 2.5 mg per dose) or THC (2.7 mg/dose) delivered by oramucosal spray max. 8 actuations in any 3-hour period and 48 actuations in any 24 hour period	Describe control placebo delivered by oramucosal spray max. 8 actuations in any 3-hour period and 48 actuations in any 24 hour period	Length of follow-up: 20 days Loss-to-follow-up: Intervention THC/CBD: 12 (20%): adverse events (10), consent withdrawal (1), other (1) Intervention THC: 13 (22%): adverse events (7), consent withdrawal (2), sponsor decision (1), protocol violation (1), other (2) Control: 8 (14%): adverse events (3), consent withdrawal (2), other (3)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Adjusted mean reduction in Numeric Rating Score in the THC:CBD, THC and placebo groups at the end of the treatment were -1.37, -1.01 and -0.69, with a significant (p=0.014) difference between the THC:CBD and placebo group.	

		Control: 59 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I:59±12 : 61±13* *C:60±12* *Sex:* *I: 55% M : 52%M* *C: 54% M* Groups comparable at baseline: yes					
Maida, 2008	Type of study: prospective observational Setting: outpatients Country: Canada Source of funding: commercial	Inclusion criteria: 1) patients with cancer diagnosis 2) survive at least 48 hours after initial consultation 3) complete Edmonton Symptom Assessment System (EAS) at baseline and at least once within 60 days 4) informed consent Exclusion criteria: - N total at baseline: Intervention: 47 Control: 65 Important prognostic factors[2]: *For example*	Describe intervention: Nabilone Titrated dose (start 0.5 – 1mg at bedtime in first week, titrated in increments of 0.5 – 1 mg thereafter and divided into 2-daily schedule)	Describe control: No nabilone	Length of follow-up: 3 – 54 days Loss-to-follow-up: Not described Incomplete outcome data: Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Lower pain (ESAS) score in nabilone group Nabilone: 3.0 Untreated: 5.5 P<0.001 (95% CI not reported) Lower morphine sulphate equivalent use in nabilone group Nabilone: 3.7 Untreated: 4.3 P<0.001 Lower nausea in nabilone group Nabilone: 2.0 Untreated: 3.9 P<0.001 Lower appetite in nabilone group	Author's conclusion: This study demonstrated that patients who use nabilone enjoyed significantly improved management of pain, nausea, total distress and anxiety when compared with untreated patients.

		age ± SD: *I:67 ± 13* *C: 72 ± 12* *Sex:* *I: 62% M* *C:55% M* Groups comparable at baseline?				Nabilone: 5.2 Untreated: 6.1 P=0.052 Lower total distress in nabilone group Nabilone: 38.1 Untreated: 43.8 P=0.021 Side effects: Dizziness, confusion, drowsiness and dry mouth 6.4% discontinued nabilone due to side effects	
Corticosteroids							
Chow, 2007	Type of study: prospective observational study one-arm study Setting: inpatients / outpatients Country: Canada Source of funding: non-commercial	<u>Inclusion criteria</u>: <u>Exclusion criteria</u>: <u>N total at baseline</u>: Intervention: Control: <u>Important prognostic factors[2]</u>: *For example* *Age median: 74* *Sex: 70%M* Groups comparable at baseline? Not applicable	Describe intervention (treatment/procedure/test): Dexamethasone 8 mg orally at least 1 hour before radiotherapy	Describe control (treatment/procedure/test): Not applicable	<u>Length of follow-up</u>: 10 days <u>Loss-to-follow-up</u>: Not reported <u>Incomplete outcome data</u>: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Pain Intensity:</u> (BPI 0-10) Worst pain: Baseline: 7.8 ± 2.1 10th day: 4.6 ± 2.9 Average pain: Baseline: 5.2 ± 2.3 10th day: 3.4 ± 2.5 Current pain: Baseline: 4.0 ± 2.6 10th day: 3.1 ± 2.6	Authro's conclusion: Dexamethasone might be effective in the prophylaxis of radiation-induced flare after palliative radiotherapy for bone metastases. Randomized trials are required to confirm the finding.

						p-values not reported, significance of findings not reported 8/33 (24%, 95% CI: 10-39%) experienced pain flare Adverse events: No gastrointestinal upset, no functional interferences with mood or sleep.	
Hird, 2009	Type of study: prospective observational study one-arm study Setting: inpatients / outpatients Country: Canada / Australia Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) >18 years old 2) able to speak English 3) written informed consent 4) radiological evidence of bone metastases 5) treatment with a single 8 Gy fraction 6) Karnofsky performance status (KPS) ≥40 Exclusion criteria: 1) concurrent use of corticosteroid medication 2) medical contrainidications to corticosteroids 3) pathological fracture at irradiated site 4) spinal cord compression 5) immediate plan to change regular medication were excluded N total at baseline:	Describe intervention (treatment/procedure/test): Dexamethasone 8 mg orally at least 1 hour before radiotherapy And 8 mg orally for 3 consecutive days after the completion of radiotherapy	Describe control (treatment/procedure/test): Not applicable	Length of follow-up: 6 weeks Loss-to-follow-up: 21 (34%) Lost to follow-up or excluded from analysis (numbers not reported) Incomplete outcome data: As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain Intensity: (EORTC QLQ-C30) Decrease 6 weeks after radiotherapy Baseline 63.4 ± 24.8 After 6 weeks: 45.6 ± 30.0 p=0.01 9/41 (22%, 95% CI: 11-38%) patients experienced pain flare (in an earlier study by same group, where no dexamethasone was administered, incidence of pain flare was 33%) Adverse events: No gastrointestinal upset	Author's conclusion: Dexamethasone is effective in the prophylaxis of radiotherapy-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases. Randomisation studies are needed to confirm this finding.

		Intervention: 62 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *Sex:* Groups comparable at baseline? Not applicable					
Mahmoud 2014	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: Egypt Source of funding: not reported	Inclusion criteria: 1) age >18 years 2) histologically or cytologically proven malignancy and the presence of painful bone metastases documented by radiological imaging 3) diagnosis within 6 months prior to commencing the treatment 4) ECOG performance statusof 0, 1 or 2 5) ability to state pain score at most painful site of bony metastases Exclusion criteria: 1) haematological malignancies 2) concurrent use of steroid medication within 7 days of commencing radiotherapy other than topical or inhaled preparations	Describe intervention (treatment/procedure/test): Dexamethason 8 mg orally prior to radiotherapy and once daily for 3 days after the last radiotherapy treatment	Describe control (treatment/procedure/test): No dexamethasone prior to treatment	Length of follow-up: 10 days after last radiotherapy treatment Loss-to-follow-up: Not reported Incomplete outcome data: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0/10) Pain flare incidence I: 11 (16%) C: 30 (38%) p=0.0033 Adverse events: None reported	Author´s conclusion: Administration of 8 mg of dexamethasone an hour prior to irradiation for the treatment period and three days afterwards is effective in significantly decreasing the incidence of pain flare. Dexamethasone is well tolerated and may be recommended for all adult patients who undergo palliative bone irradiation who have no contraindications

		3) medical contraindications to steroids 4) previous pathological fractures at study area or radiological evidence of high/risk lesions 5) planned to receive cytotoxic treatment during study period N total at baseline: Intervention: 68 Control: 79 Important prognostic factors[2]: *For example* *age (range):* *I: 55 (26-74)* *C: 54 (23-71)* *Sex:* *I: 44% M* *C: 44% M* Groups comparable at baseline? Yes					to this treatment. Large phase 3 randomized trials are needed to confirm these findings.
Paulsen, 2014	Type of study: RCT Setting: in- and outpatients Country: Norway	Inclusion criteria: 1) patients with cancer 2) Age >18 years 3) average pain ≥4 NRS (0-10) in last 24 hours 4) expected survival >4 weeks	Describe intervention: Methylprednisolone 16mg 2dd	Describe control (treatment/procedure/test): placebo	Length of follow-up: 7 days Loss-to-follow-up: Intervention: 1 (4%) Withdrew due to malignant bowel obstruction	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity mean difference : NRS (0-10) Treatment: -1.16 (-1.96 to -0.35) Placebo: -0.68 (-1.28 to -0.08) P=0.50	Author's conclusion: This study found no difference of an analgesic effect of methylprednisolone 32mg daily in

	Source of funding: non-commercial	5) receiving opioid for moderate or severe cancer pain <u>Exclusion criteria</u>: 1) excruciating pain ≥8 NRS (0-10) in last 24 hours 2) use of corticosteroids in last 4 weeks 3) diabetes mellitus 4) peptic ulcer disease 5) concurrent medication with non-steroid anti-inflammatory drugs 6) radiotherapy or systemic cancer treatment planned <4 weeks after inclusion in study 7) spinal cord compression 8) need of bone surgery 9) severe cognitive impairement <u>N total at baseline</u>: Intervention: 26 Control: 23 <u>Important prognostic factors[2]</u>: *For example* *age (95% CI):* *I: 63 (59-66)* *C: 66 (61-71)* *Sex:* *I: 50% M* *C: 52% M*			Control: 1 (4%) Patient died due to disease progression on day 4 <u>Incomplete outcome data</u>: Intervention: 1 (4%) Withdrew due to malignant bowel obstruction Control: 0 (0%)	Adverse events: No difference in adverse events	patients with advanced cancer treated with opioids. Patients who receive corticosteroids had clinically significant reduced fatigue and increased appetite, as well a significantly higher level of treatment satisfaction, suggesting a symptomatic benefit from the treatment.

		Groups comparable at baseline?					
Yousef, 2014	Type of study: RCT Setting: outpatients / inpatients Country: Egypt Source of funding: none	Inclusion criteria: 1) Patients with Class I-III Harrington classification of vertebral metastases 2) bone metastases based on history takings, presence of symptoms and medical imaging studies Exclusion criteria: 1) patients with any medical contraindications to corticosteroids 2) pathological fracture at the irradiated site 3) other bone metastases 3) visceral metastases N total at baseline: Intervention: 60 Control: 60 Important prognostic factors[2]: *For example* *age (range):* *I: 65 (45-78)* *C: 62 (50-79)* *Sex:* *I:58% M* *C: 55% M*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Methylprednisolone 5 mg/kg intravenous administration A day before radiotherapy	Describe control (treatment/procedure/test): Saline intravenous administration A day before radiotherapy	Length of follow-up: 4 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 0 (0%) Control: 0 (0%) Incomplete outcome data: Intervention: 0 (0%) Control: 0 (0%)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain Intensity: (NRS 0-10) No significant difference in worst, average or current pain between groups after 2 and 4 weeks. However significantly lower incidence of pain flair in I group (7%) versus placebo (20%) p=0.025 Adverse effects: Were registered, but none were reported	Author's conclusion: Pre-emptive methylprednisolone infusion is an effective prophylactic agent in the prevention of radiation-induced pain flare and improves the functional motor status after short-term radiotherapy in patients with vertebral metastases.

		Groups comparable at baseline? Yes					
Local analgesics							
Sharma, 2009	Type of study: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study Setting: unclear Country: India Source of funding: not reported	Inclusion criteria: 1) patients >18 years suffering from opioid-refractory cancer pain Exclusion criteria: 1) serious neurological or cardiovascular comorbidity 2) allergy to lidocaine N total at baseline: 50 (cross-over) Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD: 67 ± 16* *Sex: 56% M* Groups comparable at baseline? Not applicable	Describe intervention (treatment/procedure/test): Lidocaine intravenous administration 2 mg/kg in 20 minutes Followed by 2 mg/kg in one hour (4 mg/kg in total)	Describe control (treatment/procedure/test): Placebo (intravenous administration of saline solution)	Length of follow-up: 2 x 2 weeks Loss-to-follow-up: 88 patients screened 26 refused consent 12 (19%) opted out of study after 1 infusion (not included in analysis) Reasons not reported 1 (2%) dropped out due to side effects Incomplete outcome data: See above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: Numeric Analog Scale (0-10) Decrease in pain score after infusion: Lidocaine: 6.34 ± 1.73 Placebo: 2.30 ± 2.40 P<0.001 for difference Duration of pain relief: Lidocaine: 9.34 ± 2.58 days Placebo: 3.82 ±1.87 days P<0.001 for difference Adverse effects: Incidence: Lidocaine: 52% Placebo: 36% P=0.20 for difference Two or more side effects: Lidocaine: 20% Placebo: 4% P=0.006 for difference 1 patient (2%) terminated study duet o side effects (lidocaine group)	Author's conclusion: Intravenous lidocaine seems to be a useful adjunct in achieving significant relief in patients with opioid-refractory pain and the duration of this pain relief, albeit temporary, is much more than the pharmacological half-life of lidocaine in serum.

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls**

For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Submodule: Geneesmiddeleninteracties met opioïden bij pijn bij kanker

Studies die zijn geëxcludeerd op basis van full tekst

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Biancofore 2006	Voldoet niet aan selectiecriteria
Brennan 2005	Voldoet niet aan selectiecriteria
Craig 2005	Voldoet niet aan selectiecriteria
Darwish 2007	Voldoet niet aan selectiecriteria
Davis 2005	Voldoet niet aan selectiecriteria
Ehret 2007	Voldoet niet aan selectiecriteria
Estfan 2005	Voldoet niet aan selectiecriteria
Friedman 2011	Congres abstract
Gudin 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
Kiely 2012	Congres abstract
Kotlinksa-Lemieszek 2009	Congres abstract
Kotlinksa-Lemieszek 2012	Congres abstract
Lai 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Leppert 2009	Artikel in het Pools
Leppert 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Leppert 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Mandala 2006	Voldoet niet aan selectiecriteria
Matsumoto 2007	Voldoet niet aan selectiecriteria
Mystakidou 2006	Voldoet niet aan selectiecriteria
Olkkola 2009	Artikel niet te vinden
Pergozolli 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Prommer 2005	Artikel niet te vinden
Prommer 2006	Voldoet niet aan selectiecriteria
Sutton 2006	Artikel niet te vinden
Toombs 2005	Voldoet niet aan selectiecriteria

Module: Invasieve behandelingen van pijn bij kanker

Submodule: Plexus-coelicusblokkade

Onderzoek	Type onder-zoek	Mate van bewijs	Populatie	N	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
De Oliveira 2004	Prospectief gerandomi-seerd	B	Diverse tumoren	69	8 weken	CPB vroeg (20) CPB laat (20)	Medicamen-teus (20)	NRS Opiaatge-bruik	Na 8 weken: 0 vs 1 vs 9 Na 8 weken: 40% vs 40% vs 170%	Bepaald uit figuren
Eisenberg 1995	Meta-analyse	A1	Diverse tumoren	1.145 (71 in RCT)	1 dag -> 3 mnd	CPB	Nvt	Volledige/ gedeeltelijke/ geen pijnre-ductie	*Na 2 weken:* Volledig 58% Ten minste gedeel-telijk 89% *Na 2-12 weken:* Volledig 51% Ten minste gedeel-telijk 89% *> 12 weken:* Volledig 56% Ten minste gedeel-telijk 90%	
Kawamata 1996	Gerandomi-seerd	B	Pancreascar-cinoom	21	Tot dood	CPB + mor-fine	Morfine	VAS Morfinecon-sumptie	VAS ged. 4 weken significant lager in CPB, daarna gelijk Morfine in CPB-groep 30-50%	Oorsprong van patiënten ondui-delijk Resultaten uit figuren, niet numeriek

									lager gedurende alle weken	
Lillemoe 1993	RCT Dubbelblind	A2	Pancreascar-cinoom	137	Tot dood	CPB (65)	Sham (72)	NRS	Overall: Na 2 mnd: 2,2 vs 3,4 Na 4 mnd: 2,2 Vs 3,8 Na 6 mnd: 2,3 vs 3,5 Bij pijn: Na 2 mnd: 3,6 vs 5,7 Na 4 mnd: 3,1 vs 7,3	Plexusblokkade tijdens operatie

Bewijsklassetabel coeliacusblokkade (vervolg)

Onderzoek	Type onder-zoek	Mate van bewijs	Populatie	N	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
Okuyama 2002	Niet geran-domiseerd, niet geblin-deerd	B	Pancreascar-cinoom	21	Tot dood	CPB + anal-getica	Analgetica	Medicatiege-bruik	Gemiddeld opioïd-gebruik 29,8 vs 73,7 mg/dag van behandeling t/m dood Toename 28,1 vs 179 mg/dag	
Polati 1998	RCT Dubbelblind	A2	Pancreascar-cinoom	24	Tot dood	Neurolytisch CPB	CPB met lok. anesth.	Mate van pijnvermin-dering	*Na 24 uur:* Compleet 9 vs 2 Gedeeltelijk 3 vs 10 *Follow-up:* Interventiegroep 1 pijnvrij, 9 pijn-	

									vrij met med., 2 gedeeltelijk pijnvrij Controle: 7 pijnvrij met med.; 5 deels pijnvrij	

Coeliacusblokkade (vervolg)

Onderzoek	Type onder-zoek	Mate van bewijs	Populatie	N	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
Shulman 2000	Patiëntvoor-keur	B	Pancreascar-cinoom met onvoldoende reactie op p.o. of parent. opio-iden	24	Tot dood	CPB	Epiduraal butamben (lokaal anes-theticum)	> 75% pijn-vermindering Opioïdcon-sumptie	6/11 pat. in CPB-groep succesvol 11/13 pat in epi-durale groep suc-cesvol Geen verschillen in 'baseline'-gebruik en vermindering in gebruik	
Stefaniak 2005	Patiëntvoor-keur	C	Pancreascar-cinoom	59	2 en 8 wk	2 CPB-tech-nieken	39 pat. met conservatieve behandeling als controle	VAS Opioïdcon-	'Effect size' 11 resp 7 voor 2 CPB tech-nieken vs controle Na 8 wk: 45/41/128 mg/24 uur voor 2	Effect size-metingen Onvolledige verslaglegging, 'downgrading

								sumptie	CPB-groepen en controles	, naar C
Wong 2004	RCT Dubbelblind	A2	Pancreascar- cinoom	100	24 weken	CPB (50)	Medicamen- teus, sham-procedure (50)	NRS Opiaatge-bruik	Na 24 weken: 1,5 vs 2,5 Na 24 weken: 204 vs 181 mg	In medicamen-teuze groep 40% 'rescue'-CPB Data o.b.v. LOCF

Submodule: Plexus-hupogastricusblokkade

Onderzoek	Type onder-zoek	Mate van bewijs	Populatie	N	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
Cariati 2003	Casusseries	C	Bekkentumo-ren	10	8-160 dg	Hypogastri-cusblokkade alcohol	n.v.t.	vierpunts effectschaal	Pijnvermin-dering: 4 compleet 3 mild 2 matig 1 geen	Hervatten opi-oïden bij 3 pat. na resp. 8, 17 en 25 dg
De Leon Cas- sasola 1993	Casusseries	C	Bekkenpijn met onvol doende respons op opioïden	26	Max. 6 mnd	Hypogastri-cusblokkade fenol Tweede blok bij < 70% pijnreductie -	n.v.t.	VAS Opioïdge-bruik	69% > 70% pijnreductie (18 pat.; 3 na 2 x blok) 31% 30-70% pijnreductie 67% reductie bij succes, 45% reductie bij 'failure'	'Failure' is < 70% pijnreductie
Erdine	Casusseries	C	Bekkentum	20	n.s.	Hypogastri-	n.v.t.	VAS	VAS voor	15 pat.

2003			o ren			cusblokkade fenol		Pijnmedicatie	7,1 VAS na 4,7 (24 u); 2,8 (1 mnd) Codeïne voor 180 mg/24 u; na 68 mg/24 u	tevreden over resultaat
Mercadante 2002	Casusseries	C	Bekkentumo ren	22	n.s.	?			Geen resulta- ten gemeld	Alleen abstract Hypogastricus- blok is geen panacee
Plancarte 1990	Casusseries	C	Bekkentumo ren, onder buikspijn	28	n.s.	Hypogastri-cusblokkade fenol	n.v.t.	n.s.	Pijnreductie gemiddeld 70%	

Plexus-hypogastricusblokkade(vervolg)

Onderzoek	Type onder-zoek	Mate van bewijs	Populatie	N	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Plancarte 1997	Casusseries	C	Bekkentumo- ren, onder- buikspijn	159	3 weken	Hypogastri-cusblokkade fenol			115 pat. > 70% pijnre-ductie (16 na 2x blok; dit is 72% van 159, maar 51% van 227) 44 pat. 30-70% pijn-reductie (28	227 pat. geëva-lueerd; 159 pos. blokkade

									resp. 20%)	

Submodule: Chordotomie

Onderzoek	Type onder-zoek	Mate van bewijs	Populatie	N	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten	Opm.
Amano 1991	Retrospec-tief?	C	?	60 (bilate-raal) + 161 (unilat.)	?	Unilaterale vs bilaterale chordotomie	n.v.t.	4 maten van pijnverlich-ting (gr 1: compleet t/m gr 4: persisterende ondraaglijke pijn)	Unilateraal: gr 1 64%, gr 2 18%, gr 3 14%, gr 4 4% Bilateraal: gr 1 76%, gr 2 19%, gr 3 3%; gr 4 2%	Alleen abstract Behandelin-gen voor bila-terale pijn
Crul 2005	Retrospectief	C	Diverse tumoren	43	3-1.381 dagen	Chrodotomie	n.v.t.	NRS Opiaatge-bruik	Voor: 7,2 Na 1,1 Laatste 2,9 Voor 252 mg Na 125,1 mg	
Jackson 1999	Retrospectief	C	Mesotheli-oom	53	Niet bekend	Chordotomie	n.v.t.	Opiaatge-bruik	38% stop 37% > 50% reductie 8% 50% reductie	
Nagaro 1994	Vergelijkend	C	Costopleuraal syndroom	23	95 ? 71 dagen	Chordotomie	Subarachnoï-daal fenol	NRS na 1 week	Chordoto-mie: 8,5 > 3,0 Fenol:	

									7,5 > 2,7	
Sanders 1995	Retrospec-tief?	C	Div. tumoren	80	n.s.	Unilat. 62 Bilat. 18	n.v.t.	Pijnverlich-ting	Unilateraal: voldoende 87%, partieel 10%, niet 3% Bilateraal vol-doende 50%, partieel 33%, niet 17%	

Chordotomie (vervolg)

Onderzoek	Type onder-zoek	Mate van bewijs	Populatie	N	Follow-up	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten	Opm.
Slavik 2005	Retrospec-tief?	C	Compressie lumbosacrale plexus	86	6 maanden	Chirurgische chordotomie	n.v.t.	Pijnverlich-ting	Volledige pijnverlich-ting 79%, siginificant 10%, geen effect 10% Na 6 maan-den: totaal 72%, signifi-cant 17%	Resultaten beter bij uni-laterale pijn

Submodule: 'Lower end block'

Voor deze submodule zijn geen evidence tabellen beschikbaar.

Submodule: Perifere zenuwblokkaden

Voor deze submodule zijn geen evidence tabellen beschikbaar.

Hoofdstuk 7 Speciale patiëntengroepen

Module: Patiënten met kanker met nierfunctiestoornissen

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie criteria Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Launay-Vacher J Pain 2005	B	Review, maar te weinig informa- tie over bronnen	onderzoeken, aantal en kwa- liteit per onder-werp onbekend	Patiënten met kanker en nierin- sufficiëntie		Adaptatie van de WHO-3- stapsladder 1. – Paracetamol dose ringsinterval 6-8 uur Paracetamol is dialy seerbaar Paracetamol is het non-opioïd van eerste keus bij patiënten met nierfunctiestoornis - Acetylsalicylzuur ver mijden bij nierinsuff of nierfunctie volgen - NSAID's niet gebruiken tenzij dialyse 2. – Codeïne niet gebruiken, tramadol goed alternatief 3– Geen morfine Fentanyl en methadon goede	Geen vergelijken d onderzoek Lit. onderzoek naar farmakokin etiek en farmacody namiek en nefrotoxici teit van medicatie uit de WHO-3-stapsladde r voor behandelin g van pijn bij kanker Nierinsuff. en nierfalen, dialyse

						alternatieven, hydromorfon eventueel	
Dean J Pain Symptom Manage 2004	B	Review, maar weinig informa-tie over bronnen	onderzoeken N en kwaliteit per onderwerp onbekend	Patiënten met nierinsufficiëntie met of zonder dialyse		Morfine en codeïne niet geven bij nierfunctiestoornis (?) of dialyse Hydromorfon en oxycodon 'close moni toring' Methadon en fentanyl/ sufentanyl lijken veilig(en minst dialyseer-baar)	Verschil nierinsufficiëntie en nierfalen nierfalen dialyse
Patel Lung Cancer 2003	B	Retrospectief vergelijkend onderzoek	N = 107			Klinisch beloop (overleving in mnd) verschilt niet tussen pat. met longkanker (kleincellig en niet-kleincellig) met of zonder nierfunctiestoornis	Patiënten met nierin-sufficiëntie en (long) kanker geen behandeling onthouden

Module: Ouderen met kanker

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie-criteria	Interventie Controle	Resultaat	Opmerkingen
Landi 2001	C	Multicentrum, obser-vationeel	N = 3.046 (totaal) N = 1.341 (pijn) ('Frail elderly living in the com-munity')	65 jr en ouder en thuiszorg		40% van de ouderen Ervoer dagelijks pijn. ¼ hiervan krijgt pijnstilling. Meestal stap 1 WHO-pijnladder 85+ minder vaak pijnstilling Ook bij cogn stoornissen en pijn minder vaak pijnstilling (20%)	Pijn algemeen Niet speciaal kanker
Bernabei 1998	C	Multi-centrum, retrospec-tief, cross-sectioneel	N = 13.635	65 jaar en ouder en kanker verpleeghui-zen		25-40% van ouderen Met kanker ervaart dagelijks pijn Leeftijd, geslacht, ADL, depressie, cognitief functi-oneren: alle onafhankelijk geassocieerd met aanwezig-heid van pijn	Andere predictor voor geen medicatie was slecht cognitief functioneren Er zijn geen fysiologische veranderingen aange-toond bij ouderen die een andere pijnperceptie zouden kunnen onderbouwen Bij ouderen met pijn bij kanker ook comorbi-diteit: artrose, osteoporose, recente fractuur
Mercan-date 2000	B (?)C	Prospectief epidemiolo-gisch	N = 181	Voortge-schreden kanker waar-		Volw < 65 Ouderen 65-74 Zeer ouden > 74	Leeftijd zou meegenomen moeten worden in onderzoeken

				bij opioïden nodig zijn > 4 wkn > 18 jr		Ouderen hebben minder opioïden nodig in de laatste levensweken	naar pijn bij kanker *Door verminderde nierfunctie/klaring? (of toch door onderrapportage van pijn?)
Given 2001	A2	Prospectief, longitudinaal cohort	N = 841	Pas gediagnosticeerde borst-, long-, prostaat- of		Voorspellers van pijn (en moeheid) Leeftijd was geen Voorspeller van meer of minder pijn (en/ of vermoeidheid) Stadium, comorbiditeit > 3, longkanker en elke behande ling < 40 dagen: meer pijn gerapporteerd	Andere tabel: Pat. *algemeen*

Ouderen (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie-criteria	Interventie Controle	Resultaat	Opmerkingen
Cleary 1997	C	Review Descriptief				Ouderen hebben grotere kans om geen goede pijnstilling te krijgen dan jongeren Ouderen nemen minder vaak opioïden, door eigen houding, geloof Voorzieningen van pall zorg bereiken ouderen niet altijd,	

						door professionals, patiënten of gezondheidsstelsel	
Balducci 2000 McDonald 1999	C C	Review Descriptief Review					CGA kan bij ouderen met kanker helpen frailty vast te stellen, comorbiditeit op te sporen om te kunnen behandelen en sociale barrières wegnemen die behandeling in de weg staan Kanker en cognitieve stoornissen komen vaak beide voor bij ouderen; nauwelijks onderzocht 'Dual assesssment', cognitie en pijn; multifactori- ële oorzaak voor pijn en verwardheid bij ouderen Bij pijn en verwardheid: diagnose stellen
Sutton 2003	C	Literatuur- review Descriptief		Terminale kanker bij ouderen		Ouderen 70+ (en minderheids- vrouwen) hebben groter risico op inadequate pijnstilling Combinatie nociceptieve en neuropatische pijn Veel ouderen onder 25% patiënten die therapiegerela- teerde pijn ervaren (bijv. neu- ropathie t.g.v. chemotherapie) Comorbiditeit met pijn bij ouderen komt frequent voor Therapie: individueel aanpassen Lagere dosis of grotere inter-	'Assessment of pain' Formele vragenlijsten geven pijn beter weer dan alleen vragen of er pijn is/was Maar visuele, grafische, numerieke of analoge pijnmaten geven multidimensionale aard van pijn (aan het levenseinde) niet weer Geriatric Pain Measure (Ferrell 2000 JAGS) Effectiviteit van pijnschalen neemt af met de leeftijd Six Item Pain Intensity Scale, McGill wordt waardevol bij ouderen behalve bij ernstig dementen Bij dementie: Facial Action Coding System en Pain Behaviour Measurement Tools of

						vallen Voorkeur voor kortwerkende analgetica (morfine, hydro- morfon, oxycodon) boven langwerkend (methadon) Onbehandelde pijn kan geïn-terpreteerd worden als psych. symptomen	Hospice Approach Discomfort Scale Alle methoden hebben tekortkomingen; diverse aanpak geadviseerd Therapie: let op bijwerkingen: obstipatie, uri-neretentie, ademdepressie

Ouderen (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie-criteria	Interventie Controle	Resultaat	Opmerkingen
Wasil 2000	C	Retrospec-tief	N = 183	80+ Palliatieve (51%) en cura-tieve (49%) radiothe-rapie (geen onder-scheid)		Bij 80% kon therapie worden voltooid Redenen voor afbreken zijn multifactorieel: medisch en sociaal; moeheid; vervoersproblemen	Pijn geen uitkomstmaat Pat. selectie en aandacht voor comorbiditeit kan uitkomst verbeteren
Yennuraja-lingam 2003	C	Review Descriptief		Leeftijd niet genoemd 'Elderly' hebben vaak kanker		Assessment en behandeling van pijn en delier bij ouderen	Niet alleen pat. met kanker Screenen op pijn Bij gebruik VAS bij ouderen ook cognitie (MMSE) en evt. delier beoordelen

							Ter beoordeling pijn FACS, Facial Action Coding System Kost tijd
Wedding 2003	C	Review		Oudere vrouwen Borstkanker	Compr. Geriatric Assess-ment		Meeste onderzoeken < 65 jr 9% van vrouwen in onderzoeken > 65, in populatie 49% > 65 met borstkanker! Comorbiditeit voorspeller van mortaliteit bij mammacarcinoom

Ouderen (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie-criteria	Interventie Controle	Resultaat	Opmerkingen
Winell 2005	C	Review Descriptief		Oudere pat. met kanker	Psychia-trische assess-ment en symp-toombe-handeling	Depressie kan pijn beïnvloe-den; ook gestoorde rouw is depressie, meestal met te weinig ernstige criteria voor major depressie Therapie als gewoonlijk voor depressie Angst niet onderzocht bij ouderen met kanker (moeheid) Pijn: perceptie niet vermin-derd bij ouderen Mogelijk pijntolerantie wel Toch risico op onderbehande-ling t.g.v. onderrapportage, onderschatting van gevoelig-	

						heid voor pijn, geen goede assessement, vrees voor ver- slaving en intolerantie Risico's: depressie, angst, mob. stoornissen, isolement Assessment of pain: 'pat. report' Inschatten intensiteit: VAS en andere tools Bemoeilijkt bij dementie, depressie, visus- en gehoor- stoornissen	
Balducci 2003	C	Review volgens 'evidence' - regels					Richtlijn *Am Ger Society*
Cleeland 1994	B	Cohort	N = 1.308	Gemetas- taseerde kanker		Onder meer: ouderen en vrouwen uit minderheden hebben het grootste risico op onderbehandeling bij pijn bij kanker	

Ouderen (vervolg)

Onderzoek **Mate van bewijs**		**Type onderzoek**	**Populatie**	**Inclusie-criteria**	**Interventie Controle**	**Resultaat**	**Opmerkingen**
Scherder 2005	C	Review				Bij ouderen is de pijndrempel hoger, pijn als waarschuwing voor weeefselschade	Aantal demente ouderen met pijn neemt toe

						normaal en pijntolerantie lager Bij alzheimerdementie min- der pijn dan bij vasc. demen- tie en t.o.v. pat. met geen dementie Pat. met frontotemp. demen- tie ervaren minder pijn (1 onderzoek) Geen onderzoeken naar ver- anderde pijnbeleving bij m. parkinson of MS	
Yates 2002	B	Cohorto n- derzoek	N = 114	Pat. met kanker > 18 jr	Evalu- atie pijn 64-item- vragenlijst	Prevalentie van pijn was gelijk < en > 60 jr, maar ernst pijn sign. hoger bij ouderen Ouderen waren meer bereid pijn te verdragen (trend, niet sign.) Ouderen wisten sign. minder van pijnmedicatie Verzorgenden vroegen oude- ren minder naar pijn	Andere onderzoeken verschillende resultaten (meer, gelijk of minder pijn bij ouderen) Verschillen mogelijk door verschil in ziekte, behandelingg erelateerde factoren, comorbi-diteit
Pautex 2003			N = 42	Gevorder de kanker en pall. zorg		Self assessment van sympto- men is bij cogn. goede oude- ren de gouden	Zie ook Ingram 2002

				nodig 52-88 jr Cogn. goed		standaard	
Hillen 2004		Kanker bij oudere n (boek)				Onder mee prevalentiecijfers kanker bij ouderen	

Module: Patiënten met kanker in de terminale fase

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie-criteria	Interventie	Controle	Resultaat	Opmerkingen
Grond 1991	B	Cohort, prospectief, beschrij- vend	N = 401	Terminaal Laatste dagen en uren van het leven Behandeld in pijnkli- niek, niet terminaal thuis of in andere zie- kenhuizen (= bias)	-	-	3% van stervende patiënten ervoer ernstige pijn, 2% was pijnvrij, 24% had lichte tot matige pijn, 20% kon de mate van pijn niet goed aangeven Pijn in terminale fase van kanker kan adequaat worden bestreden (met WHO-richtlijn) 9% had geen pijnstilling nodig. 70% heeft sterke opioïden nodig met of zonder non-opioïden Bij 90% adjuvante medicatie Invasieve ingrepen niet in laatste fase	Oude referenties Dosisaanpassing nodig (meer of minder)
Higginson 2002	A2	Cohort, prospectief 3 Europese	N = 1.326	Laatste levensweek, kanker			Ernstige communicatieproblemen bij 40% van de patiënten met kanker in de teminale fase	Betreft niet: pijn maar communicatie (indirect gerelateerd aan pijn, pijn- rapportage, pijnbeleving en adequate

		landen						behandeling) Meer communicatieproblemen tussen pat. en familie dan tussen pat. en behandelaars
Keefe 2005	B	Vergelijkend onderzoek	N = 78	Kanker en hospice-'elegible'. Geschatte levensverwachting maximaal 6 mnd	'Partner-guided pain management training'	Gebruikelijke zorg	Partners scoren 'self-efficacy' bij het helpen behandelen van de pijn (en andere symptomen) bij de pat. Ondersteuning van partners van patiënten met kanker in de teminale fase (partner-guided pain management training) helpt de patiënten om de pijn beter te hanteren. De pijn werd als minder ervaren en de kwaliteit van leven werd door naasten en patiënten als beter beoordeeld	Gericht op partners, resultaat op pijn = pijnbeleving en QoL pat. en naaste

Terminale fase (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie-criteria	Interventie Controle	Resultaat	Opmerkingen
Lichter 1990	B	Cohort	N = 200	Pat. in hospice-programma ('in-' en 'out-		Van de patiënten die goede symptoomcontrole hadden, krijgt 36% in de laatste 48 uur 'distress' (ongemak, niet alleen pijn) 51% had pijn in de laatste 48 uur, 40% had een hogere	Toedieningsweg medicatie (als slikken niet meer gaat) 11%, 60% kan oraal medicatie nemen, gerapporteerd in verschillende onder-

				patient’) Laatste 48 uur, tot dat moment goede symptoo m- controle		dosis morfine nodig, 12% een lagere dosis, 39% geen wijziging (91% had morfine), 10% had nog pijn Pijn bij bewegen komt bij 18% voor Verhogen medicatie kan onnodig lei- den tot sufheid Anderen rapporteren minder pijn (overdosering morfine bij achteruit- gang nierfunctie /metabole functie?) Overige symptomen: - verwardheid (haloperidol), - rusteloosheid, agitatie bij 42% - tremoren - slikstoornissen - incontinentie, retentie Meeste van de symptomen zijn het gevolg van ‘organic brain disease’, niet alleen van medicatie	zoeken Niet alleen patiënten met kanker, wel ‘voornamelijk’ geen getallen genoemd
Sutton 2003	C					Referentie Foley ’85: 87% van pat. met kanker heeft pijn aan het eind van het leven	
Yennurara- lingam 2005	B	Review Descriptief		Pat. die palliatieve zorg ont- vangen		Kans op delier bij patiënten met kanker in teminale fase, vooral bij ouderen, is groot Symptomen bij patiënten die pallia- tieve zorg krijgen: pijn 41% depressie 33-40%, angst 57%-68%, misselijk- heid 24-68%, anorexie 85%, constipa-	Niet speciaal pijn. Pijnstillers kunnen wel de kans op een delier vergroten

						tie 65%, sedatie/verwardheid 46-60%, dyspnoe 12-58%, asthenie 90%	

Terminale fase (vervolg)

Onderzoek	Mate van bewijs	Type onderzoek	Populatie	Inclusie-criteria	Interventie Controle	Resultaat	Opmerkingen
Mercan-date 1999	A2	Cohort Prospectief	N = 3.678	Pat. met voortge-schreden kanker, toegewezen aan pro-gramma voor pal-liatieve thuiszorg		Symptomen verergerden in de laatste levensweek In laatste levensweek kreeg 16, 49, 35% non-opioïd stap 1, 'moderate' opioïden stap 2, sterke opioïden stap 3 Een minderheid van patiënten, 2,65%, onderging invasieve behandeling	
Oi-Ling 2005	B	Cohort Prospectief	N = 30	Pat. met kanker Laatste levensweek		Vermoeidheid, cachexie en anorexie zijn meest 'distressful' symptomen Verzorgers en artsen beoordeelden dit niet zoals patiënten (pijn werd wel gelijk beoordeeld)	
Mercan-date 2000	B	Perspectief	N = 181	Patiën-ten met gevorderde kanker die		Opioïddosering steeg met verloop van tijd, maar bleef stabiel in laatste 2 weken, terwijl pijn afnam Andere symptomen namen toe (t.g.v.	

				opioïden nodig heb- ben Laatste 4 levenswe- ken		accumulatie van morfine metabolie- ten is waarschijnlijk, maar vooral ook door de vorderende kanker) Bij mannen meer somatische (?) pijn Zeer oude patiënten hadden in de laatste fase minder opioïden nodig, rapporteerden minder andere symp- tomen en even veel pijn als tevoren.	
Deze richt- lijn Beuken vd- Everdingen v 2006	A1	Review, gepoolde data	N = 9.763			Vraag 2 deze richtlijn: 64% van patiënten met vergevorderde kanker Gemetastaseerde kanker of kanker in de terminale fase, heeft pijn BI 58-96%, 45% in WHO-klasse-3 (‘level of evidence’)	

Hoofdstuk 8 Voorlichting en educatie van patiënten met pijn bij kanker

Module: Voorlichting en educatie van patiënten met pijn bij kanker

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies Based on AMSTAR checklist (Shea, 2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher, 2009; PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Bozcuk, 2003	Voldoet niet aan selectiecriteria
Capewell, 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Chou, 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Ersek, 1999	Voldoet niet aan selectiecriteria
Jahn, 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria
Jerant, 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Kalauokalani, 2007	Voldoet niet aan selectiecriteria
Koller 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria
Kravitz, 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
Langford, 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria
Larsson, 1998	Voldoet niet aan selectiecriteria
Martin, 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria
McDonald, 2005	Voldoet niet aan selectiecriteria
Miaskowski, 2007	Voldoet niet aan selectiecriteria
Du Pen, 2000	Voldoet niet aan selectiecriteria
Street, 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria
Valeberg, 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria
Vallerand, 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria
De Wit, 2011_1	Voldoet niet aan selectiecriteria
De Wit, 2011_2	Voldoet niet aan selectiecriteria

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question:

Study reference (first author, publication year)	**Describe method of randomisation**[1]	**Bias due to inadequate concealment of allocation?**[2] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?**[4] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to loss to follow-up?**[5] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to violation of intention to treat analysis?**[6] (unlikely/likely/unclear)
Anderson, 2004	Not described	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Jahn, 2014	1) Pair-matched randomization of 2 patients on a ward 2) concurrently on all wards prior to study 3) by a reproducible SAS PROC PLAN 4) by an external department	Unlikely	Likely	Likely	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Kim, 2012	Coin toss simulation	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear
Koller, 2012	Computerized permuted blocks procedure, 1:1. Sequentially numbered opaque envelopes	Unlikely	Likely	Unlikely	Unclear	Unlikely	Unclear	Unlikely
Kravitz, 2010	Computer-generated blocked randomization	Unlikely	Likely	Likely	Unclear	Likely	Unlikely	Unlikely
Lai, 2003	Not reported	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unclear	Unclear
Lin, 2006	“randomly assigned”	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Likely	Unclear	Unclear
Lovell, 2010	Central randomization by telephone: random numbers table	Unlikely	Likely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unclear
Miaskowski, 2004	“randomly assigned”	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear

Oldenmenger, 2011	Computer-generated randomization procedure with variable block length (1-4 repetition blocks)	Unlikely	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unclear
Van der Peet, 2009	Computer-generated randomization procedure	Unlikely	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Likely	Unclear
Rustøen, 2012/2013	Randomized by lot	Likely	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely
Smith, 2009	Randomization utility routine in SPSS	Unlikely	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear
Syrjala, 2007	Randomly assigned in blocks based in stratifications	Unlikely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Likely	Likely
Tse, 2012	Not reported	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Likely
Thomas, 2012	Permuted blocks with variable sizes	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely	Unclear
Vallieres, 2006	Randomly assigned (no further description)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unclear	Unclear
Ward, 2008	Excel's RAND function	Unlikely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely	Unclear
Ward, 2009_1	Not reported	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unclear
Ward, 2009_2	Excel's RAND function in repeating blocks of 30	Unclear	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely	Unclear
Wells, 2003	Not reported	Unclear	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unclear	Unclear
De Wit, 1997	Not reported	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Likely	Unclear
Wright Oliver, 2001	Randomization in blocks of 20	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unclear	Unclear
Yates, 2003	Computer-generated table of random numbers	Likely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Yildirim, 2009	Not described	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unclear	Unclear

1. **Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.**
2. **Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..**

3. **Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignement influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders**

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

1. **Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined**
2. **Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched**
3. **Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons**
4. **Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported**
5. **Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)**
6. **Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)**
7. **Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I2)?**
8. **An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.**
9. **Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.**

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies [cohort studies, case-control studies, case series])1

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Anderson, 2004	Type of study: RCT Setting: outpatients, multi center Country: United States Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) outpatient at participating institution 2) member of black/African American or Hispanic minority group 3) socioeconomic disadvantage as indicated by billing code 4) pathologic diagnosis of cancer 5) chronic cancer-related pain 6) pain worst score ≥4 score on BPI 7) no major surgery within past 30 days 8) ECOG performance status of 0, 1 or 2 9) 18 years or older Exclusion criteria: - N total at baseline: Intervention: 50 Control: 51	Describe intervention (treatment/procedure/test): Video (20 minutes) Plus Consultation with research nurse (30 minutes) Plus Phone call from consultation nurse after 48-72 hours to review pain control Plus booklet	Describe control (treatment/procedure/test): Nutritional education package including video Plus Consultation with research nurse (30 minutes) regarding nutrition Plus Phone call from consultation nurse after 48-72 hours to review nutritional status Plus booklet	Length of follow-up: 10 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 13 (26%) Control: 20 (39%) Reasons reported for the two groups combined: Death (31%), being too ill (22%), referral to hospice (8%), moving away (8%), not returning to the clinic (31%) Incomplete outcome data: Same as above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0-10) Worst pain: no significant difference between groups, DNR Pain Knowledge: (SPA) no significant difference between groups, DNR Pain interference: (BPI 0-10) no significant difference between groups, DNR Medication adherence: Self reported 13% higher in intervention group compared to control (p=0.13)	Author's conclusion: Brief education had limited impact on pain outcomes for underserved minority patients, suggesting the more intensive education for patients and interventions for physicians are needed.

		Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 58 ± 12* *C: 55 ± 10* *Sex:* *I: 42% M* *C: 32% M* Groups comparable at baseline? yes					
Jahn, 2014	Type of study: RCT Setting: inpatients, multi-centre study Country: Germany Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) patients on hospital wards that frequently admitted oncological patients (≥10% admitted per year) 2) consent for participation 3) 18-80 years 4) NRS ≥3 for average pain intensity 5) persisting pain for >3 days Exclusion criteria: 1) limited performance status (ECOG<4) 2) documented ongoing drug or alcohol abuse 3) surgery within the last 3 days 4) showing signs of disorientation	Describe intervention (treatment/procedure/test): SCION-PAIN 1) Counselling on pain management (pharmacological, non-pharmacological and pain-related discharge management) on day 1 (30 mins by study nurse) and day 2 (30 minutes by trained nurse) 2) follow-up counselling on every 3rd day (20 mins by trained nurse) 3) day before discharge: pain	Describe control (treatment/procedure/test): Standard pharmacological pain treatment	Length of follow-up: 4 weeks after discharge from hospital Primary outcome: pain intensity after 1 week Loss-to-follow-up: Intervention: 26 (20%) Reasons: 16 withdrew, 10 died Control: 30 (22%) Reasons: 19 withdrew, 11 died Incomplete outcome data: As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: Average and worst pain difference between groups (DNR) Worst and average pain significantly lower in SCION-PAIN group after 4 weeks of follow-up (secondary outcome). Pain knowledge: Perceived pain knowledge (0-10 scale) higher in I group by 1.06 (95%BI: 0.13 – 1.99, p=0.02) Adherence: Better in I group	Author's conclusion: This trial reveals the positive impact of a nursing intervention to improve patients' self-management of cancer pain.

		5) unable to read, write and understand German N total at baseline: Intervention: 128 Control: 135 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I:58 ± 12* *C: 56 ± 13* *Sex:* *I: 59% M* *C: 60% M* Groups comparable at baseline? No, differences in ECOG status, malignancy types, metastases, amount of pain medication, sufficiency of pain management, adherence to pain medication, cognitive barriers	related discharge management (10 mins by study nurse) 4) 2-3 days after discharge: pain related discharge management (20 mins by study nurse)			Odds ratio: 8.58 (95%BI: 1.66 – 44.40, p=0.02)	
Kim, 2013	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: South Korea	Inclusion criteria: 1) 20-80 years old 2) diagnosed with stage IV advanced solid tumour 3) at least moderate level of cancer-related pain (VAS≥ 4) over the last 24 hours	Describe intervention (treatment/procedure/test): Coaching (30 min) + Video +	Describe control (treatment/procedure/test): Coaching (30 min) + Video + Booklet	Length of follow-up: 1 week Loss-to-follow-up: Intervention: 9 (17%) Reasons: 4 died, 5 too ill Control:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0-10)	Author's conclusion: Standardized pain education using nursing specialists is an efficient way to improve not only pain itself but also anxiety, depression, performance and quality of life. The addition of

	Source of funding: commercial	4) life expectancy >1 month Exclusion criteria: 1) cognitive, visual or hearing impairment 2) receiving hospice care or consultation for pain management N total at baseline: Intervention: 54 Control: 54 Important prognostic factors[2]: *For example* *age (median)* *I: 62* *C: 60* *Sex:* *I: 35% M* *C: 38% M* Groups comparable at baseline? yes	Booklet + Telemonitoring		8 (15%) Reasons: 3 died, 5 too ill Incomplete outcome data: As above	Average pain: difference between groups: 0.5 (p=0.24) lower in I group Worst pain: difference between groups: 0.7 (p=0.11) lower in I group Pain interference: (BPI 0-10) difference between groups: 0.3 (p=0.44) lower in I group	telemonitoring helps to improve pain management in the outpatient setting.
Koller, 2012	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: Germany	Inclusion criteria: 1) cancer pain ≥3 on a 0-10 NRS 2) ≥18 years 3) ability to read, write and understand German 4) estimated life expectancy >6 months 5) access to a telephone	Describe intervention (treatment/procedure/test): PRO-SELF education programme	Describe control (treatment/procedure/test): Standard treatment With same number of visits as intervention group	Length of follow-up: 22 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 11 (58%) Reasons not described Control:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (NRS 0-10) Average pain: difference between groups: 0.51,	Author's conclusion: Pain self-management related knowledge improved significantly and effect sizes for pain reduction were determined by this pilot study. Findings from this

	Source of funding: non-commercial	6) living within a 1 hour car ride from the clinic Exclusion criteria: 1) Patients with a family caregiver who was involved substantially in their pain self-management 2) hospitalization for ≥2 weeks during the 10 week intervention period N total at baseline: Intervention: 19 Control: 20 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 61 ± 11* *C: 59 ± 11* *Sex:* *I: 47% M* *C: 55% M* Groups comparable at baseline? Yes	6 visits (max 1 hour) and 4 phone calls (5-10 minutes) over 10 weeks by intervention nurse	But general health was discussed	10 (50%) Reasons not described Incomplete outcome data: Intention to –treat analysis,	95%BI: -0.94 to 1.95 (p=0.89) lower in I group Worst pain: difference between groups: 0.47, 95% BI: -1.87 – 2.87 (p=0.90) lower in I group Pain interference: (0-10 scale) difference between groups: 1.5 (p=0.02) lower in I group Pain knowledge: (PPQ 0-10) Difference between groups: 22% better score in I group, p<0.01 Self-efficacy: (SEQ 0-100) Score 7.3 higher in I group (p=0.21)	pilot RCT provide the basis for planning a larger RCT
Kravitz, 2011/ 2012	Type of study: RCT Setting: outpatients	Inclusion criteria: 1) cognitively intact, English speaking adults with cancer 2) 18-80 years 3) lung, breast, prostate, head or neck,	Describe intervention (treatment/procedure/test): Tailored education and coaching:	Describe control (treatment/procedure/test): Enhanced usual care	Length of follow-up: 12 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 15 (12%)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (0-10 scale)	Author's conclusion: Tailored intervention and coaching, compared with enhanced usual care, resulted in improved pain communication self-efficacy and temporarily

	Country: United States Source of funding: non-commercial	esophageal, colorectal, bladder or gynaecologic cancer 4) worst pain score ≥4 (0-10 scale) for the past two weeks or pain that interfered "moderately" with functioning <u>Exclusion criteria</u>: 1) surgical procedure scheduled within 6 weeks 2) enrolment in hospice 3) followed by pain management specialist beyond a single consultation 4) inability to receive and/or complete mailed enrolment materials <u>N total at baseline</u>: Intervention: 130 Control: 135 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 60 ± 9* *C: 57 ± 10* *Sex:* *I: 22% M* *C: 20% M*	Self-administered questionnaire, followed by conversation with trained health educator And follow-up phone calls at 2, 6 and 12 weeks		Reasons: 2 deceased, 5 too sick, 8 reason unknown Control: 18 (13%) Reasons: 1 deceased, 3 too sick, 14 reason unknown <u>Incomplete outcome data</u>: Intervention: 126 / 157 analysed (80%) Reasons: 27 did not receive intervention, 4 lost to follow-up Control: 132/150 analysed (88%) Reasons: 15 did not receive intervention, 3 lost to follow-up	Composite measurement pain: no significant difference between groups (DNR) <u>Pain barriers:</u> (SBQ) Barriers score 0.02 lower in I groups compared to control (p=0.78) <u>Self-efficacy:</u> (CPSE) Communication score 0.22 higher in I group (p<0.001) Pain control score 0.03 lower in I group (p=0.76)	improvement in pain – related impairment, but no improvement in pain severity.

		Groups comparable at baseline? Yes					
Lai, 2004	Type of study: RCT Setting: inpatients Country: Taiwan Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) >18 years of age 2) cancer-related pain during the 2-week study period 3) could communicate verbally 4) signed informed consent Exclusion criteria: 1) surgery within 2 weeks prior to study N total at baseline: Intervention: 15 Control: 15 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 52 ± 11* *C: 56 ± 14* *Sex:* *I: 47% M* *C: 40% M* Groups comparable at baseline? yes	Describe intervention (treatment/procedure/test): Pain education for 5 days 5-10 minutes from oncology nurse Plus Booklet Plus Standard care	Describe control (treatment/procedure/test): Standard care Plus Daily 10-15 minute visit from research assistant in which non-invasive standard care was provided	Length of follow-up: 5 days Loss-to-follow-up: Not reported Incomplete outcome data: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0-10) Average pain: difference between groups: 1.6 (p<0.05) lower in I group Worst pain: difference between groups: 0.13 (p>0.05) lower in I group Current pain intensity: difference between groups 1.93, p<0.05 Pain interference: (BPI 0-10) difference between groups: 0.76 (p>0.05) lower in I group Pain knowledge: (POABS-CA) difference between groups: 1.09 (p<0.005) lower in I group	Author's conclusion: These preliminary results strongly suggest that structured pain education can effectively improve the pain experience of hospitalized cancer patients and should be further implemented clinically.

Lin, 2006	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: Taiwan Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) patients diagnosed with cancer 2) experiencing cancer pain and currently taking oral analgesics 3) over 18 years of age 4) able to communicate in Mandarin or Taiwanese 5) Family carers: over the age of 18, identified by patient as most involved carer in their lives, able to communicate in Mandarin or Taiwanese Exclusion criteria: - N total at baseline: Intervention: 31 Control: 30 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 60 ± 17* *C:55 ± 15* *Sex:* *I: 38% M* *C: 40% M* Groups comparable at baseline? Yes	Describe intervention (treatment/procedure/test): Pain Education Intervention Session with research assistant (30-40 minutes) Plus booklet Plus follow-up visits at 2 and 4 weeks Family member present during education and allowed to ask questions	Describe control (treatment/procedure/test): Usual care	Length of follow-up: 4 weeks Loss-to-follow-up: Not reported Incomplete outcome data: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0-10) Average pain: DNR Worst pain: difference between groups: 1.5 (p=0.04) lower in I group Pain interference: (BPI 0-10) difference between groups: 1.28 (p=0.03) lower in I group Pain barriers: (BQ-T) difference between groups: 1.17 (p=0.03) lower in I group Medication adherence: (Morisky scale) 1.22 higher score in I group compared to control (p=0.0022)	Author's conclusion: This research provides evidence of the effectiveness of a patients and family education program.

Lovell, 2010	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: Australia Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) cancer pain scores ≥2 in the last week (0-10 scale) 2) English proficiency 3) life expectancy >1 month 4) receiving cancer treatment at participating hospital 5) age >18 years 6) signed informed consent Exclusion criteria: 1) cognitive, visual or hearing impairment 2) previous exposure to educational materials N total at baseline: Video: 51 Booklet: 51 Video and booklet: 61 Control: 54 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *Video: 62 ± 15* *Booklet: 62 ± 12* *Video + Booklet: 63 ± 12* *Control: 61 ± 12:* *Sex:* *Video: 31%*	Describe intervention (treatment/procedure/test): 1) video 2) booklet 3) video plus booklet	Describe control (treatment/procedure/test): Standard care	Length of follow-up: 4 weeks Loss-to-follow-up: Video: 18 (35%) Reasons: 2 died, 3 too ill, 4 withdrew consent, 8 reason unknown Booklet: 17 (33%) Reasons: 2 died, 3 too ill, 1 hospital admission, 1 no pain, 8 reason unknown Video + booklet: 21 (34%) Reasons: 4 died, 4 too ill, 2 hospital admission, 2 failed to attend, 9 reason unknown Control: 21 (39%) Reasons: 5 died, 5 too ill, 3 hospital admission, 8 reason unknown Incomplete outcome data: As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0-10) Average pain: 1.17 points lower in video + booklet group compared to control (p=0.02) Worst pain: 1.12 points lower in video + booklet group compared to control (p<0.05) Pain interference: (0-4 scale) DNR Pain Barriers: (BQ) Barrier score 0.13 lower in booklet + video group (p=0.20) compared to control	Author's conclusion: Provision of a video and/or booklet for people with cancer pain was a feasible and effective adjunct to the management of cancer pain.

		Booklet: 43% *Video + Booklet: 51%* *Control: 44%* Groups comparable at baseline? yes					
Miaskowski, 2004	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: United States Source of funding: commercial and non-commercial	<u>Inclusion criteria</u>: 1) oncology outpatients >18 years old 2) Karnofsky performance scores ≥50 3) average pain intensity scores ≥2.5 4) radiographic evidence of bone metastasis <u>Exclusion criteria</u>: 1) family caregiver who would not participate in the intervention <u>N total at baseline</u>: Intervention: 93 Control: 81 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 60 ± 12* *C: 59 ± 13* *Sex:* *I: 31% M* *C: 27% M*	Describe intervention (treatment/procedure/test): PRO-SELF Visit from research nurse at home in week 1, 3 6 Telephone contact in week 2, 4 and 5 Providing information on cancer pain And teaching patient to manage cancer pain + pill box + booklet + diary	Describe control (treatment/procedure/test): Visit from research nurse at home in week 1, 3 6 Telephone contact in week 2, 4 and 5 Patient version of cancer pain guideline Plus monitoring of patients' adherence to fill in diary	<u>Length of follow-up</u>: 6 weeks <u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: 19% Reasons not described Control: 17% Reasons not described <u>Incomplete outcome data</u>: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Pain intensity:</u> (NRS 0-10) Average pain: 26% lower in intervention group compared to control (p<0.001) Worst pain: 34% lower in intervention group compared to control (p<0.001) Knowledge (FPPQ) 12.7; p<0.001 Adherence: 24.8% vs. 9.0%, NS	Author's conclusion: The use of a psycho-educational intervention that incorporates nurse coaching within the framework of self-care can improve the management of cancer pain.

		Groups comparable at baseline? Yes					
Oldenmenger, 2011	Type of study: RCT Setting: outpatients at cancer clinic Country: the Netherlands Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) ≥18 years of age 2) confirmed diagnosis of cancer 3) diagnosis of nociceptive pan related to cancer or cancer therapy 4) average pain intensity in the last week ≥4 5) life expectancy of at least 3 months 6) able to comprehend, speak or read Dutch 7) signed inform consent Exclusion criteria: 1) residing in nursing home or retirement home 2) invasive pain treatment 3) radiotherapy planned or received within the last 2 weeks before inclusion N total at baseline: Intervention: 35 Control: 38 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 56 ± 10*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Pain consultation (PC) Combined with Pain Education Programs (PEP) Providing information on cancer pain And teaching patient to manage cancer pain + booklet + diary + weekly monitoring on pain and side effects	Describe control (treatment/procedure/test): Standard Care (SC)	Length of follow-up: 8 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 4 (11%) Reasons: 3 too ill, 1 refused Control: 10 (26%) Reasons: 6 too ill, 2 died Incomplete outcome data: As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain Intensity (BPI 0-10): Average pain intensity SC: 1.13 (20%) PC-PEP: 1.95 (31%) P=0.03 Current pain intensity SC: 0.67 (60%) PC-PEP: 1.50 (30%) P=0.016 Worst pain intensity SC: 1.16 PC-PEP: 1.28 P>0.05 Pain knowledge: (Ferrell Patient Pain Questionnaire 0-100) SC: 64 ± 10 PC-PEP: 71 ± 13 P=0.002 Invloed van pain op dagelijks functioneren: 0.80, p=0.01 Adherence to pain medication:	Author's conclusions: PC-PEP improves pain interference and patient adherence in oncology outpatients.

		C: 61 ± 12 *Sex:* *I: 31% M* *C: 38% M* Groups comparable at baseline? yes				Medication event monitoring system version 6 SC: 74% PC-PEP: 85% P=0.028	
Van der Peet, 2009	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: The Netherlands Source of funding: none reported	Inclusion criteria: 1) patients diagnosed with cancer 2) patients informed of their diagnosis 3) ≥18 years of age 4) able to understand and complete questionnaire 5) "present pain" score >4 on 0-10 scale 6) agreed to participate in study Exclusion criteria: 1) completed curative anticancer treatment before 2000 N total at baseline: Intervention: 58 Control: 62 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 62 ± 10* *C: 61 ± 10*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Patient Education Programme: 3 home visits by palliative care nurses (lasting 1-1.5 hour) in week 1, 3 and 6 Plus Pain brochure	Describe control (treatment/procedure/test): Usual Care	Length of follow-up: 8 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 6 (13%) Reasons 2 too ill, 2 died, 2 refused participation Control: 3 (6%) Reasons 2 refused to participate, 1 too ill Incomplete outcome data: As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0-10) Present pain: 0.9 points lower in I group compared to C, p=0.14 Pain knowledge: (FPPQ) Knowledge better in I compared to C, p<0.001, DNR	Author's conclusion: The pain education programme given by nurses lowered pain intensity levels in cancer patients and increased their knowledge of pain. More attention should be paid to patients education and to communication between patients and health professionals regarding pain and pain management.

		Sex: *I: 52% M* *C: 38% M* Groups comparable at baseline? Yes					
Rustøen, 2012 / 2013	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: Norway Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) adult patients (≥18 years old) with cancer 2) able to read / write / understand Norwegian 3) Karnofsky Performance Status ≥50 3) an average pain intensity score ≥2.5 (0-10 NRS) 4) radiographic evidence of bone metastases Exclusion criteria: - N total at baseline: Intervention: 87 Control: 92 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I:64 ± 11* *C:67 ± 11* *Sex:* *I: 47% M* *C: 55% M*	Describe intervention (treatment/procedure/test): PRO-SELF Visit from research nurse at home in week 1, 3 6 Telephone contact in week 2, 4 and 5 Providing information on cancer pain And teaching patient to manage cancer pain + booklet	Describe control (treatment/procedure/test): Folder on cancer pain Plus Visit from research nurse at home in week 1, 3 6 Telephone contact in week 2, 4 and 5 Monitoring adherence of diary	Length of follow-up: 6 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 9 (10%) Reasons not reported Control: 8 (9%) Reasons not reported Incomplete outcome data: As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (NRS 0-10) Average pain: no significant difference between groups (DNR) Worst pain: no significant difference between groups (DNR) Pain knowledge: (PES) Knowledge score 18.5 points higher in intervention groups compared to control (p<0.001)	Author's conclusion: (2012) The use of a knowledge and attitude survey as part of a psycho-educational intervention provides an effective foundation in cancer pain management

		Groups comparable at baseline? Yes					
Smith, 2009	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: United States Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) adult female (≥18 years) 2) confirmed diagnosis of breast cancer 3) self reported persistent pain of ≥4 (on 0-10 BPI) over prior 2 weeks 4) absence of gross cognitive impairment 5) ability to comprehend, speak and read with basic fluency in either English or Spanish Exclusion criteria: - N total at baseline: Intervention: 47 Control: 42 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 52 ± 12* *C: 50 ± 8* *Sex:* *I: 0% M* *C: 0% M*	Describe intervention (treatment/procedure/test): 30 minute pain education / communication skills training regarding cancer pain	Describe control (treatment/procedure/test): 30 minute pain education / communication skills training regarding nutrition	Length of follow-up: 12 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 9 (19%) Reasons: 3 lost to follow-up, 3 withdrew, 3 passed away / hospice Control: 2 (5%) Reasons 1 withdrew, 1 passed away / hospice Incomplete outcome data: Intervention: 9 (19%) Control: 4 (10%) Reasons not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0-100%) Average pain: 5.1% points lower in I compared to control (p>0.05) Pain Barriers: (BQ) Barrier score 10.5 lower in intervention (p=0.03) compared to control	Author's Conclusion: A brief education/communication intervention reduced patients' barriers to pain management but did not impact other patients outcomes.

		Groups comparable at baseline? Yes					
Syrjala, 2007	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: United States Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) cancer diagnosis with disease-related persistent pain 2) ambulatory functional status 3) cancer treatment expected to be stable over the next 6 months 4) age over 18 5) English reading and writing proficiency adequate to participate in intervention and assessment Exclusion criteria: 1) active alcohol or other substance abuse 2) major psychiatric diagnosis N total at baseline: Intervention: 46 Control: 43 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 58 ± 13* *C: 54 ± 12* *Sex:* *I:42% M*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Pain education plus training (30-45) including a 15 minute video and patient could take notes + tf after 72 hrs (10 min)	Describe control (treatment/procedure/test): Nutrition education plus training (30-45) including a 15 minute video and patient could take notes + tf after 72 hrs (10 min)	Length of follow-up: 6 months Loss-to-follow-up: Intervention: 20 (43%) Reasons: 7 too ill, 14 died, 1 voluntarily dropped Control: 20 (47%) Reasons: 6 too ill, 13 died, 2 voluntarily dropped, 1 cognitive impairments Incomplete outcome data: Intervention: 3 (7%) Control: 10 (22%) (Reasons not described)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0-10) Average pain: 0.81 ± 0.36 points lower in video + booklet group compared to control (p=0.03) Worst pain: 0.27 ± 0.38 points lower in video + booklet group compared to control (p=0.5) Pain interference: -0.62 ± 0.38, p=0.1 Pain Barriers: (BQ) Barrier score 0.32 ± 0.09 lower in booklet + video group (p<0.001) compared to control	Author's conclusion: Using video and print materials with brief individualized training, effectively improved pain management over time for cancer patients of varying diagnostic and demographic groups

		C:29% M Groups comparable at baseline? Yes					
Thomas, 2012	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: United States Source of funding: none reported	Inclusion criteria: 1) patients with cancer able to read and understand the English language 2) access to a phone 3) life expectancy >6 months 4) average pain intensity score of ≥2 (NRS 0-10) Exclusion criteria: 1) severe pain unrelated to cancer 2) resided in setting where patient could not self-administer pain medication N total at baseline: Education: 103 Coaching: 105 Control: 109 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *Education: 63 ± 11* *Coaching: 62 ± 11* *Control: 59 ± 12* *Sex:*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Education: Pamphlet and video About pain Coaching: Pamphlet and video plus 30-minute telephone sessions that explored beliefs about pain, use of analgesics and non-pharmacologic pain management strategies (4 calls in total over 6 week time period)	Describe control (treatment/procedure/test): Video on cancer plus standard care	Length of follow-up: 6 months Loss-to-follow-up: Education: 28 (27%) Coaching: 41 (39%) Control: 21 (19%) Reasons not described Incomplete outcome data: As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (BPI 0-10) Worst pain: No significant difference between groups (DNR) Average pain: No significant difference between groups (DNR) Pain interference: Coaching group had significantly lower scores compared to control (p=0.02, DNR) Pain barriers: (BQ) No significant difference between groups (DNR)	Author's conclusion: Although additional evaluation is needed, coaching may be a useful strategy to help patients decrease attitudinal barriers towards cancer pain management and to better manage their cancer pain.

		Education: 95% M *Coaching: 84% M* *Control: 90% M* Groups comparable at baseline? Yes, except in Karnofsky performance status, lowest in Education group					
Tse, 2012	Type of study: RCT Setting: inpatients Country: China (Hong Kong) Source of funding: none reported	Inclusion criteria: 1) patients diagnosed with cancer 2) experiencing pain related to cancer, cancer therapy or illness and currently on analgesic treatment 3) being oriented in time, place or person, having no major sensory deficits 4) being communicable and able to read and understand Chinese 5) willing to join the study and sign the consent Exclusion criteria: 1) surgery in the preceding 2 weeks 2) confusion / cognitive impairment / mental disorder N total at baseline: Intervention: 22 Control: 21	Describe intervention (treatment/procedure/test): Pain management programme: 30 minute session delivered by research team Plus Follow-up sessions on day 3 and 5 (15 minutes) Plus Booklet Plus Routine pain management education (1 page pamphlet)	Describe control (treatment/procedure/test): Routine pain management education (1 page pamphlet) Plus Friendly visit from research team on every 2nd day (15 minutes) without pain education	Length of follow-up: 7 days Loss-to-follow-up: Intervention: 2 (9%) Reasons: 1 died, 1 discharged Control: 3 (14%) Reasons: all discharged Incomplete outcome data: As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain Intensity: (NRS 0-10) 0.72 points lower in intervention group (p>0.05) Pain Barriers: (BQ-T) Less barriers for addiction (0.68 lower, p<0.001), being a good patient (0.41 lower, p<0.001) and side-effects (0.61 lower, p=0.002) in intervention group compared to control Total BQ: DNR, NS	Author's conclusion: Cancer patients should be empowered with pain management education to gain knowledge and correct misconceptions in managing their cancer pain

		Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 62 ± 16* *C: 64 ± 13* *Sex:* *I: 65% M* *C: 61% M* Groups comparable at baseline? Yes					
Vallieres, 2006	Type of study: RCT Setting: outpatients (radiation oncology clinic) Country: Canada Source of funding: pain brochure funded commercially	Inclusion criteria: 1) French speaking patients with cancer 2) >18 years 3) experiencing pain or taking analgesics 4) treated by radiotherapy for more than 1 week (>5 fractions) 5) outpatients Exclusion criteria: - N total at baseline: Intervention: 33 Control: 31 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 57 ± 11*	Describe intervention (treatment/procedure/test): 1) Information brochure on pain management 2) pain diary 3) recommendation to call or visit when moderate/ severe pain	Describe control (treatment/procedure/test): Standard pain management	Length of follow-up: 3 weeks Loss-to-follow-up: 3 weeks Incomplete outcome data: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: Average pain difference: 2.2 (p=0.01) lower pain score in I group Worst pain difference: 1.7 (p=0.066) lower pain score in I group	Author's conclusion: An intervention including pain education, a pain diary and defining a procedure for therapeutic adjustments can be effective to improve pain relief in outpatients with cancer.

		C: 59 ± 11 *Sex:* *I: 55% M* *C: 55% M* Groups comparable at baseline? Yes					
Ward, 2009_1	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: United States Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) callers of the Cancer Information Service (CIS), willing to participate in research 2) able to participate in English 3) age 18 years or older 4) diagnosed with cancer 5) moderate to severe pain related to cancer present in the last week Exclusion criteria: 1) receiving pain education as part of their CIS service 2) called previously during study accrual period N total at baseline: Intervention: TBI: 391 Control: 1) assessment only: 431 2) pure control: 434	Describe intervention (treatment/procedure/test): Tailored barriers intervention (TBI): Determination of participant's barriers, education messages delivered according to responses Delivered by trained Information Specialists Plus tailored print material to take home	Describe control (treatment/procedure/test): 1) Assessment of barriers at baseline 2) No assessment of barriers at baseline, only at follow-up	Length of follow-up: 28 days Loss-to-follow-up: Intervention: 101 (26%) 2 died, 4 refused, 95 unable to contact Assessment only: 99 (23%) 1 died, 8 refused, 90 unable to contact Control: 86 (20%) 2 died, 3 refused, 81 unable to contact Incomplete outcome data: Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity (BPI, 0-10): No significant difference between treatment groups Attitudinal barriers: (brief barriers Questionnaire) Barriers sign lower in the TBI group compared to the control group. (scores not shown, only pooled F-value: t(619)=6.519, p<0.001 Pain interference: 0.1; p>0.05	Author's conclusion: At follow-up the TBI group had significantly lower attitudinal barriers scores compared to assessment-alone and control, but the groups did not differ on the pain outcome variables. The TBI needs to be strengthened to achieve reductions in pain intensity.

		Important prognostic factors[2]: *Reported for whole population:* *Age: 56 ±13* *Sex: 25%M* Groups comparable at baseline? unclear					
Ward, 2009_2	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: United States Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) age 18 years or older 2) diagnosed with cancer 3) moderate to severe pain in the last 2 weeks 4) Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 0-2 5) patient had a significant other who could participate in the study Exclusion criteria: 1) not being able to read or write in English N total at baseline: Intervention: dyad: 51 Solo: 53 Control: 57 Important prognostic factors[2]: *Age only described for whole group:* *59 ± 12*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Individualized educational intervention aimed at reducing pain barriers and making a plan for managing pain 20-80 min session interview Follow-up telephone calls of 5-10 minutes after 2 and 4 weeks 1) dyad intervention (together with significant other) 2) solo intervention	Describe control (treatment/procedure/test): Care as usual	Length of follow-up: 9 weeks Loss-to-follow-up: Intervention, dyad: 15 (30%) 7 died, 3 too ill, 4 did not return questionnaire, 2 significant other (SO) dropped Intervention, solo: 17 (32%) 1 no pain, 9 died, 2 too ill, 4 did not return questionnaire, 1 SO dropped Control: 19 (33%) 9 died, 1 too ill, 5did not return questionnaire, 4 other Incomplete outcome data: Analysed at respectively 5 and 9 weeks:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity (BPI): Change from baseline to 9 weeks Dyad: 0.02 ±13.21 Solo: -1.47 ± 11.44 Control: 1.69 ± 9.83 (no sign difference) Pain barriers (BQ-II); Change from baseline to 9 weeks Dyad: 0.72 ± 0.88 Solo: 0.43 ± 0.64 Control: 0.08 ± 0.75 (p=0.001 vs. dyad and p=0.018 vs. solo) Pain interference: 0.03; P>0.05	Author's conclusion: The intervention was no more efficacious when it was presented to dyads than to patients alone. Conditions under which SOs should be included in interventions need to be determined.

		Sex: *I:dyad: 47% M* *Solo: 42% M* *C: 33% M* Groups comparable at baseline? yes			Intervention, dyad: 41, 35 Intervention, solo: 42, 36 Control: 41, 38		
Ward, 2008	Type of study: RCT Setting: outpatients of cancer clinics Country: United States Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) age ≥21 years 2) diagnosis of metastatic cancer 3) rating of ≥1 on a 0-10 scale for worst cancer-related pain experienced during the past two weeks Exclusion criteria: 1) inability to read English 2) incarceration 3) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 3 or 4 N total at baseline: Intervention: 92 Control: 84 Important prognostic factors[2]: *Age not reported* *Sex:* *I: 40% M* *C: 46% M*	Describe intervention (treatment/procedure/test): A Representational Intervention to Decrease Pain (RIDcancerPAIN) Educational intervention that identifies and deals with misconceptions about cancer pain in 5 steps. Interview 20-60 minutes, Telephone call 2-3 days later by research nurse	Describe control (treatment/procedure/test): Standard Educational Information Booklet about cancer pain, opportunity to ask questions, telephone call 2-3 days later by research nurses	Length of follow-up: 2 months Loss-to-follow-up: 26/176 (15%) 13 per group Reasons not described Incomplete outcome data: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain Intensity (BPI, 0-10): No difference after 2 months I: 1.01 ± 0.78 C: 0.98 ± 0.79 Barriers (BQ-II): Greater decrease of barriers score in intervention group (p<0.0025)	Author's conclusion: RIDcancerPain was efficacious with respect to pain barrier scores.

		Groups comparable at baseline? Yes (although unclear for age)					
Wells, 2003	Type of study: RCT Setting: outpatients, cancer center (tertiary care) Country: United States Source of funding: non-commercial + commercial	<u>Inclusion criteria</u>: 1) patients experiencing cancer pain that was managed with an analgesic 2) onset or escalation of pain within the last 3 months 3) patients who had access to a telephone at home 4) patients who had a primary caregiver who was willing to participate 5) ≥18 years of age <u>Exclusion criteria</u>: 1) documented cognitive impairment 2) life expectancy <6 months <u>N total at baseline</u>: Intervention: 1) pain hotline: 21 2) weekly phone calls: 19 Control: 24 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 1) 55*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Pain education programme: video about pain (15 mins) + individualized discussion regarding videotape (20-30 min) + Printed materials of this discussion + either 1) access to a pain hotline Or 2) weekly telephone calls	Describe control (treatment/procedure/test): Pain education programme: Video about pain (15 mins) + individualized discussion regarding videotape (20-30 min) + Printed materials of this discussion Followed by usual care	<u>Length of follow-up</u>: 1 month <u>Loss-to-follow-up</u>: Not reported per group Total: 10 (16%) Reasons: 8 died, 2 unknown <u>Incomplete outcome data</u>: Not reported per group Total: 6 (9%) (reasons not reported)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Pain intensity:</u> No significant difference in worst pain, averaged pain or pain relief between the 3 groups. <u>Pain education:</u> Improvement in patient beliefs about communication about pain No significant difference in knowledge of analgesic use. <u>Pain interference:</u> DNR; NS	Author's conclusion: A brief pain education program can improve knowledge and beliefs of both patient and primary caregiver. Continued access to pain related information using either a patient- or provider-initiated format did not affect long-term pain outcomes.

		2) 48 *C: 56* *Sex:* *I: 1) 76% M* *2) 68% M* *C: 54% M* Groups comparable at baseline? yes					
De Wit, 1997	Type of study: RCT Setting: inpatients Country: the Netherlands Source of funding: non-commercial	<u>Inclusion criteria</u>: 1) pain related to cancer, cancer therapy or illness 2) a pain duration of at least 1 month 3) life expectancy of at least 3 months 4) able to read and speak Dutch 5) accessible by telephone 6) not residing in nursing home or retirement home <u>Exclusion criteria</u>: - <u>N total at baseline</u>: Intervention: 159 Control: 154 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 61 ± 13*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Patient education programme Individualized information about pain in hospital, plus phone calls on day 3 and 7 after discharge (5-15 minutes) + brochure + diary	Describe control (treatment/procedure/test): Standard care	<u>Length of follow-up</u>: 8 weeks <u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: 43 (27%) Control: 35 (23%) Reasons: not reported <u>Incomplete outcome data</u>: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Pain intensity:</u> (NRS 0-10) Significantly less pain in intervention group compared to control (DNR) Present pain & average pain NS <u>Pain knowledge:</u> (FPPQ) Significantly more pain knowledge in intervention group compared to control (DNR)	Author's conclusion: It can be concluded that the tailored Pain Education Program is effective in cancer patients in chronic pain. The use of the Pain Education Program by nurses should be seriously considered on oncology units.

		C: 58 ± 12 *Sex:* *I: 70% M* *C: 67% M* Groups comparable at baseline? Yes					
Wright Oliver, 2001	Type of study: RCT Setting: outpatients Country: United States Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) 18-75 years 2) experienced at least a moderate level of pain (VAS score of 30 or more (0-100) for average pain) for the past 2 weeks 3) no scheduled major surgical procedures during the follow-up interval Exclusion criteria: 1) patients in hospice 2) patients under care of Pain Management Service N total at baseline: Intervention: 34 Control: 33 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 56 ± 13* *C: 55 ± 13*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Individualized education (20 minutes) based on patient's assessed misconceptions + stimulate self-efficacy + brochure	Describe control (treatment/procedure/test): Standardized education (20 min) on controlling cancer pain	Length of follow-up: 2 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: 5 (15%) Control: 6 (18%) Reasons (described for both groups together): 2 refused participation during trial, 1 entered hospice, 1 referred to pain clinic, 1 emergency surgery during follow-up, 1 died, 1 asked to withdraw, 1 could not be reached for follow-up Incomplete outcome data: As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (VAS 0-100) Difference in average pain: 6.26 lower in intervention group (p>0.05) Pain knowledge: (APSG-Q) No significant difference between groups (DNR) Medication adherence: No significant difference between groups (DNR)	Author's conclusion: Compared with provision of standard educational materials and counselling, a brief individualized education and coaching intervention for outpatients with cancer-related pain was associated with improvement in average pain levels.

		Sex: *I: 35% M* *C: 36% M* Groups comparable at baseline? yes					
Yates, 2003	Type of study: RCT Setting: outpatients, tertiary hospital Country: Australia Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: 1) patients with breast, colorectal, lung- or head and neck cancer attending ambulatory oncology clinics at two tertiary clinics 2) cancer related pain greater than everyday pain during the previous 2 weeks and/or have been ordered an opioid for cancer pain relief 3) an anticipated life expectancy of at least 3 months 4) older than 18 years 5) be well enough to complete study requirements 6) patients able to read an converse in English 7) patients who are alert and orientated to time and place 8) patients should have access to a telephone Exclusion criteria: -	Describe intervention (treatment/procedure/test): Pain Management Intervention (PMI): 1) 30-min session in the outpatient department 2) 15-min session by telephone 3) Booklet "Managing Cancer Pain" Research nurses trained for PMI	Describe control (treatment/procedure/test): General patient education intervention about living with cancer 1) 30-min session in the outpatient department 2) 15-min session by telephone 3) General information booklet on cancer Discussion of general issues associated with living with cancer Research nurses not trained for PMI	Length of follow-up: 2 months Loss-to-follow-up: Intervention: 27 (28%) Reasons: 3 missed intervention, 10 were too sick, 9 refused to participate, 5 died Control: 22 (24%) Reasons: 2 missed intervention, 14 refused to participate, 2 missing data, 5 were too sick, 1 died Incomplete outcome data: See above	Outcome measures and effect size Average pain: Difference in average pain between baseline and measurement after 2 months (T2): Brief pain Intensity Score (0-10) I: -0.7 (SEM: 0.2) C: -0.7 (SEM: 0.2), p>0.05 Pain barriers: Sign difference (p<0.05) in decrease in score between baseline and T2: Pain knowledge: I: 2.6 (SEM: 0.5) C: 3.0 (SEM: 0.5) p>0.05	Author's conclusion: Targeted educational interventions that utilize individualized instructional techniques may alter cancer patient attitudes, which can potentially act as barriers to effective pain management.

		N total at baseline: Intervention: 97 Control:92 Important prognostic factors[2]: *For example* *age group* *I:45-59: 53%* *60-74: 25%* *C: 45-59: 45%* *60-74: 32%* *Sex:* *66% (not reported per group)* Groups comparable at baseline? yes					
Yildirim, 2009	Type of study: RCT Setting: Inpatients Country: Turkey Source of funding: not reported	Inclusion criteria: 1) patients diagnosed with cancer 2) experiencing pain related to cancer, cancer therapy or illness and currently taking at least 2nd step treatment according to WHO 3) pain duration at least 1 month 4) life expectancy at least 3 months 5) no brain metastasis 6) >18 years 7) able to communicate verbally	Describe intervention (treatment/procedure/test): Patient education Programme: -patient information about pain, with slides (30-40 minutes) with opportunity to ask questions -booklet -repetition of explanation on 3rd	Describe control (treatment/procedure/test): Standard care	Length of follow-up: 8 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe) Incomplete outcome data: Intervention: N (%) Reasons (describe)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pain intensity: (NRS 0-10) Present pain difference: -1.55 (p<0.001) lower in I group 0-5 Likert scale Worst pain difference: -0.7 (p>0.05) lower in I group Pain barriers (BQ-r):	Author's conclusion: The findings suggest that the patient education programme decreases pain intensity, improves satisfaction with treatment and decreases barriers about cancer pain management in cancer patients. Incorporation of the patient education programme into the standard care of cancer patients with pain may

		Exclusion criteria: 1) surgery in the preceding 2 weeks N total at baseline: Intervention: 20 Control: 20 Important prognostic factors[2]: *For example* *Age:* *I: 95% >60 years* *C: 76% >60 years* *Sex:* *I: 55% M* *C: 55% M* Groups comparable at baseline? Yes (although presentation of age distribution is peculiar and makes this unclear)	and 7th day (5-10 minutes)		Control: N (%) Reasons (describe)	Score difference: 0.81 (p<0.05) lower in I group	improve the quality of pain management.

APSG-Q: American Pain Society Guidelines for the Treatment of Pain Patient Outcome Questionnaire; BPI: Brief Pain Inventory; BPI-T: Brief Pain Inventory Taiwanese version; BQ: Barriers Questionnaire; BQ-II: Barriers Questionnaire-II; BQ-r: Barriers Questionnaire, revised version; CIS: cancer information service; CPSE: Chronic Pain Self Efficacy Scale; DNR: Data not reported; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NRS: numerical rating scale; FPPQ: Ferrell's Patient Pain Questionnaire; PES: Pain Experience Scale; POABS-CA: Pain Opioid Analgesics Beliefs Scale; PMI: pain management intervention; PPQ: Patient Pain Questionnaire; SBQ: Short Barriers Questionnaire; SEM: standard error of mean; SEQ: Self Efficacy Questionnaire; SO: significant other; TBI: tailored barriers-intervention; VAS: Visual Analogue Scale; WHO: world health organisation

Module: Therapietrouw van patiënten met pijn bij kanker

Voor de relevante evidencetabellen zie hoofdstuk 8 Voorlichting en educatie voor patiënten met pijn bij kanker.

Module: Zelfmanagement van patiënten met pijn bij kanker

Voor de relevante evidencetabellen zie de module: Voorlichting en educatie.

Hoofdstuk 9 Aanpak en behandelplan

Module: Aanpak en behandelplan

Voor deze module zijn geen evidence tabellen beschikbaar.

Hoofdstuk 10 Organisatie van zorg

Module: Dossiervorming

Voor deze module zijn geen evidence tabellen beschikbaar.

Module: Taakverdeling en verantwoordelijkheden

Voor deze module zijn geen evidence tabellen beschikbaar.

Bijlage 8 Zoekverantwoordingen

Hoofdstuk 4 Diagnostiek van pijn bij patiënten met kanker

Module: Multidimensionele benadering van pijn

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) Engels, Nederlands	1 ("total pain" and (saunders or concept)).mp. (25) 2 ("total pain" or palliative).ti,ab. and saunders.mp. (47) 3 1 or 2 (65) 4 limit 3 to (dutch or english) (55) – 51 uniek	125
Web of science	Citaties vanuit 2 index-artikelen: Total pain', disciplinary power and the body in the work of Cicely Saunders, 1958–1967 D Clark - Social science & medicine, 1999 - Elsevier - 63 cited in WoS Understanding of the concept of "total pain": a prerequisite for pain control - Journal of hospice and palliative nursing, 2008 6 cited in WoS 69 referenties – 68 uniek	
Google scholar	"total pain" (saunders or concept) Uit totaal resultaat 9 geselecteerd. Eventueel kan nog verder worden gezocht met genoemde zoektermen. 6 uniek	

Module: Pijnschalen en meetinstrumenten

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) Engels, Nederlands, Frans, Duits 2007-juni 2014 Neuropatische pijn en doorbraakpijn 1994-2007	1 exp Neoplasms/ or exp Neoplasm Metastasis/ (2548466) 2 (cancer* or tumor* or tumour* or oncolog* or carcinoma* or malignan* or metastas?s or neoplasm*).ti,ab. (2235512) 3 1 or 2 (3088743) 4 limit 3 to (yr="2007 -Current" and (dutch or english or french or german)) (908175) 5 pain.ti,ab. (402970) 6 exp Pain/ (304622) 7 Pain Measurement/ (60294) 8 Palliative Care/ (40123) 9 Pain Management/ [MESH-term vanaf 2012,daarvoor Pain] (16949) 10 5 or 6 or 7 or 8 or 9 (583429) 11 3 and 10 (100156) 12 limit 11 to (yr="2007 -Current" and (dutch or english or french or german)) (34659) 13 *Pain Measurement/ or *"Questionnaires"/ (37517) 14 ((rating adj1 scale*) or vas).ti,ab. (60318) 15 ((visual adj3 analog* adj3 scale?) or (VAS adj pain) or (pain adj3 (scale? or monitoring or diar* or intensity or inventor*))).ti. (2016) 16 (((numeric or verbal) adj3 scale*) or (NRS* or VRS*)).ti. (380) 17 (assess* adj2 pain*).ti,ab. (10888) 18 13 or 15 or 16 or 17 (47367) 19 12 and 18 (1083) 20 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (209087) 22 exp "Sensitivity and Specificity"/ (414399) 23 (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. (2837231) 24 (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. (946795) 25 (likelihood or LR*).ti,ab. (111680) 26 exp Diagnostic Errors/ (94168) 27 (inter-observer or intra-observer or validity or kappa or reliability).ti,ab. (228418) 28 reproducibility.ti,ab. (50059) 29 (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. (15878) 30 "Reproducibility of Results"/ (272781) 31 accuracy.ti,ab. (229316) 32 Evaluation*.ti,ab. (839259) 33 Validation Studies.pt. (67252) 34 or/22-33 (4757139) 35 19 and 34 (546) – divers 36 20 and 35 (37) – SR 38 3 and 10 and 18 and 34 (1012) 56 limit 38 to (yr="1994-2007" and (dutch or english or french or german)) (443) Aanvullende search neuropatische pijn en doorbraakpijn (1994-2007) 57 Neuralgia/ or neuropath*.ti,ab. or Neuralgi*.ti,ab. (103351)	541

	58 ((Breakthrough or episodic-breakthrough) adj3 pain).ti,ab. or "Breakthrough Pain'".ti. (734) 59 (Breakthrough or BTP or episodic-breakthrough).ti,ab. and Pain/ (379) 60 57 or 58 or 59 (104054) 61 56 and 60 (33) 62 35 not 36 (509) 63 62 not (animals/ not humans/) (499) 64 35 or 36 (546) 65 61 not 64 (26)	

Hoofdstuk 6 Symptomatische behandeling van pijn bij patiënten met kanker

Submodule: Behandeling van chronische pijn bij patiënten met kanker (opioïden)

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2005-juni 2014	1 exp Neoplasms/ or exp Neoplasm Metastasis/ (2555220) 2 (cancer* or tumor* or tumour* or oncolog* or carcinoma* or malignan* or metastas?s or neoplasm*).ti,ab. (2242041) 3 1 or 2 (3096548) 4 pain.ti,ab. (404049) 5 exp Pain/ (305372) 6 Pain Measurement/ (60495) 7 Palliative Care/ (40205) 8 Pain Management/ [MESH-term vanaf 2012,daarvoor Pain] (17025) 9 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (584813) 10 3 and 9 (100504) 11 limit 10 to yr="2005 -Current" (46039) 12 fentanyl/ or hydromorphone/ or morphine/ or oxycodone/ or Analgesics, Opioid/ (63116) 13 Buprenorphine/ (3743) 14 exp Methadone/ (10449) 15 (fentanyl or hydromorphone or morphine or oxycodone or buprenorphine or methadone).ti,ab. or opioid*.ti. (82917) 16 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (209962) 17 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1369751) 19 12 or 13 or 14 or 15 (104082) 20 11 and 19 (2843) 57 16 and 20 (165) – 158 uniek 58 17 and 20 (865) 74 58 not 57 (765) – 751 uniek	1460
Embase (Elsevier)	'neoplasm'/exp/mj OR 'neoplasm' OR cancer*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR oncolog*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti OR malignan*:ab,ti OR metastasis:ab,ti OR metastases:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti OR 'cancer palliative therapy'/exp/mj OR palliative:ti AND ('pain'/mj OR pain:ab,ti OR 'pain assessment'/exp/mj OR 'analgesia'/exp/mj OR 'cancer palliative therapy'/exp) OR 'cancer pain'/exp/mj AND ('fentanyl'/exp/mj OR 'hydromorphone'/exp/mj OR 'morphine'/exp/mj OR 'oxycodone'/exp/mj OR 'methadone'/exp/mj AND 'buprenorphine'/exp/mj OR 'narcotic analgesic agent'/de OR fentanyl:ab,ti OR hydromorphone:ab,ti OR morphine:ab,ti OR oxycodone:ab,ti OR buprenorphine:ab,ti OR methadone:ab,ti OR opioid*:ti) AND [embase]/lim AND [2005-2014]/py 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)) 183 – 93 uniek ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it 854 – 458 uniek	

Submodule: Behandeling van doorbraakpijn bij patiënten met kanker

Database	Zoektermen	Totaal

Medline (OVID) 1995-apr. 2012	1 exp Neoplasms/ or exp Neoplasm Metastasis/ (2533268) 2 (cancer* or tumor* or tumour* or oncolog* or carcinoma* or malignan* or metastas?s or neoplasm*).ti,ab. (2217631) 3 Palliative Care/ or palliative.ti. (42337) 4 1 or 2 or 3 (3084529) 32 Breakthrough Pain/ [previous indexing Pain (1989-2011)] (82) 33 Pain/ (107832) 34 limit 33 to yr="1995 - 2011" (61063) 35 (Breakthrough or BTP or episodic-breakthrough).ti,ab. (11923) 36 34 and 35 (336) 37 ((Breakthrough or episodic-breakthrough) adj3 pain).ti,ab. or "Breakthrough Pain'".ti. (725) 38 BTP.ti,ab. (345) 39 32 or 36 or 37 or 38 (1029) 40 limit 39 to yr="1995 -Current" (930) 41 "Breakthrough Pain"/dt or (opioid* and "breakthrough pain").ti. (101) 42 Pain/dt [Drug Therapy] (23854) 43 limit 42 to yr="1995 - 2011" (15618) 44 fentanyl/ or hydromorphone/ or morphine/ or oxycodone/ (45915) 45 Buprenorphine/ (3687) 46 exp Methadone/ (10365) 47 (fentanyl or hydromorphone or morphine or oxycodone or buprenorphine or methadone).ti,ab. (65163) 48 ((rapid* or immediate-release or subcutaneous or intravenous) adj5 opioid*).ti,ab. (1183) 49 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 (90844) 50 41 or (40 and 49) (539) 51 41 or (4 and 50) (412) 52 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (205959) 53 50 and 52 (33) – 32 uniek 54 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1353483) 55 51 and 54 (196) 56 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or prospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (1967735) 57 51 and 56 (75) 58 55 or 57 (232) 59 58 not 53 (211) – RCT-Observationeel – 210 uniek	486
Embase (Elsevier)	'breakthrough pain'/exp OR ('cancer pain'/exp/mj AND [1995-2012]/py AND (breakthrough:ab,ti OR btp:ab,ti OR 'episodic breakthrough':ab,ti)) OR (((breakthrough OR 'episodic breakthrough') NEAR/3 pain):ab,ti OR btp:ab,ti AND ('neoplasm'/exp/mj OR cancer*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR oncolog*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti OR malignan*:ab,ti OR metastasis:ab,ti OR metastases:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti OR 'cancer palliative therapy'/exp/mj OR palliative:ti)) AND ('cancer pain'/exp/mj/dm_dt AND [1995-2012]/py) OR 'fentanyl'/exp/mj OR 'hydromorphone'/exp/mj OR 'morphine'/exp/mj OR 'oxycodone'/exp/mj OR 'buprenorphine'/exp/mj OR 'methadone'/exp/mj OR fentanyl:ab,ti OR hydromorphone:ab,ti OR morphine:ab,ti OR oxycodone:ab,ti OR buprenorphine:ab,ti OR methadone:ab,ti OR ((rapid* OR 'immediate release' OR subcutaneous OR intravenous) NEAR/5 opioid*):ab,ti) OR 'breakthrough pain'/exp/dm_dt OR (opioid*:ti AND 'breakthrough pain':ti) AND [embase]/lim AND [1995-2014]/py (878) AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) (49) – 25 uniek AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it) or 'major clinical study'/exp (306) – 158 uniek	
Cochrane (Wiley)	#1 (breakthrough:ab,ti or btp:ab,ti or 'episodic breakthrough':ab,ti) or ((breakthrough or 'episodic breakthrough') near/3 pain):ab,ti or btp:ab,ti and (cancer*:ab,ti or tumor*:ab,ti or tumour*:ab,ti or oncolog*:ab,ti or carcinoma*:ab,ti or malignan*:ab,ti or metastasis:ab,ti or metastases:ab,ti or neoplasm*:ab,ti or palliative:ti) #2 fentanyl:ab,ti or hydromorphone:ab,ti or morphine:ab,ti or oxycodone:ab,ti or buprenorphine:ab,ti or methadone:ab,ti or ((rapid* or 'immediate release' or subcutaneous or intravenous) near/5 opioid*):ab,ti #3 #1 and #2 Publication Date from 1995 to 2014 (152) – 61 uniek	

<u>Submodule: Adjuvante analgetica</u>

Anti-epileptica

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) Engels, Nederlands 2005-mei 2014	1 exp Neoplasms/ or exp Neoplasm Metastasis/ (2546539) 2 (cancer* or tumor* or tumour* or oncolog* or carcinoma* or malignan* or metastas?s or neoplasm*).ti,ab. (2232667) 3 1 or 2 (3085482) 4 pain.ti,ab. (402360) 5 exp Pain/ (304326) 6 Pain Measurement/ (60191) 7 Palliative Care/ (40091) 8 Pain Management/ [MESH-term vanaf 2012,daarvoor Pain] (16910) 9 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (582677) 10 3 and 9 (100031) 11 limit 10 to (yr="2005 -Current" and (dutch or english)) (39458) 19 (antiepileptic* or anticonvulsant* or (anti adj2 (convulsant* or epileptic*)) or gabapentin or pregabalin or valproate or phenytoin or carbamazepine or lamotrigin or topiramate or levetiracetam or oxcarbazepine).ti,ab. (57317) 20 exp Anticonvulsants/ (118214) 21 19 or 20 (137927) 22 11 and 21 (306) 23 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (208534) 24 22 and 23 (21) – 19 uniek 25 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1363903) 26 22 and 25 (91) 27 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or prospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (1985672) 28 22 and 27 (55) 29 26 not 24 (75) – 74 uniek 30 28 not (24 or 26) (27)	189
Embase (Elsevier)	('neoplasm'/exp/mj OR 'neoplasm' OR cancer*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR oncolog*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti OR malignan*:ab,ti OR metastasis:ab,ti OR metastases:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti OR 'cancer palliative therapy'/exp/mj OR 'cancer palliative therapy' OR palliative:ti AND ('pain'/mj OR pain:ab,ti OR 'pain assessment'/exp/mj OR 'analgesia'/exp/mj OR 'cancer palliative therapy'/exp) OR 'cancer pain'/exp/mj) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2005-2014]/py ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) (24) – 15 uniek 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it (89) – 40 uniek ' major clinical study'/exp (32) 9 uniek	
Cochrane (Wiley)	#1 cancer*:ab,ti or tumor*:ab,ti or tumour*:ab,ti or oncolog*:ab,ti or carcinoma*:ab,ti or malignan*:ab,ti or metastasis:ab,ti or metastases:ab,ti or neoplasm*:ab,ti or palliative:ti #2 pain:ti,ab #3 #1 and #2 #4 "cancer pain":ti,ab #5 #3 or #4 #6 antidepressant*:ab,ti or (anti near/1 depressant*):ab,ti or tca:ab,ti or snri:ab,ti or ssri:ab,ti or (serotonin near/3 inhibitor*):ab,ti or amitriptyline:ab,ti or nortriptyline:ab,ti or duloxetine:ab,ti or imipramine:ab,ti or doxepine:ab,ti or venlafaxine:ab,ti or bupropion:ab,ti or citalopram:ab,ti or clomipramine:ab,ti or desipramine:ab,ti or fluoxetine:ab,ti or mirtazepine:ab,ti or paroxetine:ab,ti or sertraline:ab,ti #7 #5 and #6 Publication Date from 2005 to 2014 #8 antiepileptic*:ab,ti or anticonvulsant*:ab,ti or (anti near/2 (convulsant*i or epileptic*)):ab,ti or gabapentin:ab,ti or pregabalin:ab,ti or valproate:ab,ti or phenytoin:ab,ti or carbamazepine:ab,ti or lamotrigin:ab,ti or topiramate:ab,ti or levetiracetam:ab,ti or oxcarbazepine:ab,ti #9 #5 and #8 Publication Date from 2005 to 2014 38 referenties, 1 SR uniek, 4 trials uniek	

Antidepressiva

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2005-mei 2014 Engels, Nederlands	1 exp Neoplasms/ or exp Neoplasm Metastasis/ (2546539) 2 (cancer* or tumor* or tumour* or oncolog* or carcinoma* or malignan* or metastas?s or neoplasm*).ti,ab. (2232667) 3 1 or 2 (3085482) 4 pain.ti,ab. (402360) 5 exp Pain/ (304326) 6 Pain Measurement/ (60191) 7 Palliative Care/ (40091) 8 Pain Management/ [MESH-term vanaf 2012,daarvoor Pain] (16910) 9 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (582677) 10 3 and 9 (100031) 11 limit 10 to (yr="2005 -Current" and (dutch or english)) (39458) 17 12 or 13 or 14 or 15 or 16 (17) 18 (Antidepressant* or anti-depressant* or TCA or SNRI or SSRI or (SEROTONIN adj3 INHIBITOR*) or amitriptyline or nortriptyline or duloxetine or imipramine or doxepine or venlafaxine or bupropion or citalopram or clomipramine or desipramine or fluoxetine or mirtazepine or paroxetine or sertraline).ti,ab. (82509) 19 exp Antidepressive Agents/ or exp Serotonin Uptake Inhibitors/ (127671) 20 18 or 19 (157152) 21 11 and 20 (279) 22 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (208534) 23 21 and 22 (25) – 22 uniek 24 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1363903) 25 21 and 24 (85) 26 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or prospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (1985672) 27 21 and 26 (56) 28 25 not 23 (68) – 66 uniek 29 27 not (23 or 25) (32)	208
Embase (Elsevier)	neoplasm'/exp/mj OR 'neoplasm' OR cancer*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR oncolog*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti OR malignan*:ab,ti OR metastasis:ab,ti OR metastases:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti OR 'cancer palliative therapy'/exp/mj OR 'cancer palliative therapy' OR palliative:ti AND ('pain'/mj OR pain:ab,ti OR 'pain assessment'/exp/mj OR 'analgesia'/exp/mj OR 'cancer palliative therapy'/exp) OR 'cancer pain'/exp/mj AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2005-2014]/py AND (antidepressant*:ab,ti OR (anti NEAR/1 depressant*):ab,ti OR tca:ab,ti OR snri:ab,ti OR ssri:ab,ti OR (serotonin NEAR/3 inhibitor*):ab,ti OR amitriptyline:ab,ti OR nortriptyline:ab,ti OR duloxetine:ab,ti OR imipramine:ab,ti OR doxepine:ab,ti OR venlafaxine:ab,ti OR bupropion:ab,ti OR citalopram:ab,ti OR clomipramine:ab,ti OR desipramine:ab,ti OR fluoxetine:ab,ti OR mirtazepine:ab,ti OR paroxetine:ab,ti OR sertraline:ab,ti OR 'antidepressant agent'/exp/mj OR 'serotonin uptake inhibitor'/exp/mj) meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp (35) – 24 uniek 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it)) (85) – 48 uniek 'major clinical study'/exp (36) - 17 uniek	

Cochrane (Wiley)	#1 cancer*:ab,ti or tumor*:ab,ti or tumour*:ab,ti or oncolog*:ab,ti or carcinoma*:ab,ti or malignan*:ab,ti or metastasis:ab,ti or metastases:ab,ti or neoplasm*:ab,ti or palliative:ti #2 pain:ti,ab #3 #1 and #2 #4 "cancer pain":ti,ab #5 #3 or #4 #6 antidepressant*:ab,ti or (anti near/1 depressant*):ab,ti or tca:ab,ti or snri:ab,ti or ssri:ab,ti or (serotonin near/3 inhibitor*):ab,ti or amitriptyline:ab,ti or nortriptyline:ab,ti or duloxetine:ab,ti or imipramine:ab,ti or doxepine:ab,ti or venlafaxine:ab,ti or bupropion:ab,ti or citalopram:ab,ti or clomipramine:ab,ti or desipramine:ab,ti or fluoxetine:ab,ti or mirtazepine:ab,ti or paroxetine:ab,ti or sertraline:ab,ti #7 #5 and #6 Publication Date from 2005 to 2014 21 referenties, 0 uniek	

NMDA

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp Neoplasms/ or exp Neoplasm Metastasis/ (2575634) 2 (cancer* or tumor* or tumour* or oncolog* or carcinoma* or malignan* or metastas?s or neoplasm*).ti,ab. (2267923) 3 1 or 2 (3127185) 4 pain.ti,ab. (409191) 5 exp Pain/ (308010) 6 Pain Measurement/ (61223) 7 Palliative Care/ (40603) 8 Pain Management/ [MESH-term vanaf 2012,daarvoor Pain] (17319) 9 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (591312) 10 3 and 9 (101613) 11 limit 10 to (yr="2006 -Current" and (dutch or english or french or german)) (39553) 12 N-Methylaspartate/ai [Antagonists & Inhibitors] (1139) 13 ((NMDA adj3 antagonist*) or ketamine* or memantine* or methadone* or amantadine*).ti,ab. (37695) 14 12 or 13 (38219) 15 11 and 14 (237) 16 Ketamine/ (9350) 17 exp Amantadine/ (5037) 18 exp Methadone/ (10519) 19 12 or 13 or 16 or 17 or 18 (44051) 20 11 and 19 (255) 21 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (214954) 22 20 and 21 (30) – 29 uniek 23 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1387421) 24 20 and 23 (75) 25 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or prospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2023034) 26 20 and 25 (64) 27 24 not 22 (58) – 56 uniek 28 26 not (22 or 24) (38)	217
Embase (Elsevier)	,'neoplasm'/exp/mj OR 'neoplasm' OR cancer*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR oncolog*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti OR malignan*:ab,ti OR metastasis:ab,ti OR metastases:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti OR 'cancer palliative therapy'/exp/mj OR 'cancer palliative therapy' OR palliative:ti AND ('pain'/mj OR pain:ab,ti OR 'pain assessment'/exp/mj OR 'analgesia'/exp/mj OR 'cancer palliative therapy'/exp) OR 'cancer pain'/exp/mj AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2005-2014]/py AND ('n methyl dextro aspartic acid receptor blocking agent'/exp/mj OR 'ketamine'/exp/mj OR 'amantadine'/exp OR 'methadone'/exp/mj OR (nmda NEAR/3 antagonist*):ab,ti OR ketamine*:ab,ti OR memantine*:ab,ti OR methadone*:ab,ti OR amantadine*:ab,ti) ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de (34) – 18 uniek 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it (101) – 60 uniek	

	'major clinical study'/exp (26) – 13 uniek	
Cochrane Library (Wiley)	#1 cancer*:ab,ti or tumor*:ab,ti or tumour*:ab,ti or oncolog*:ab,ti or carcinoma*:ab,ti or malignan*:ab,ti or metastasis:ab,ti or metastases:ab,ti or neoplasm*:ab,ti or palliative:ti #2 pain:ti,ab #3 #1 and #2 #4 "cancer pain":ti,ab #5 #3 or #4 #6 (nmda near/3 antagonist*):ab,ti or ketamine*:ab,ti or memantine*:ab,ti or methadone*:ab,ti or amantadine*:ab,ti #7 #5 and #6 Publication Year from 2005 to 2014 6 SR, 2 NR en 4 niet uniek 1 EE, 0 uniek 27 trials, 3 uniek	

Overige analgetica

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2007-11-07-2014 Nederlands. Engels	1 exp Neoplasms/ or exp Neoplasm Metastasis/ (2571561) 2 (cancer* or tumor* or tumour* or oncolog* or carcinoma* or malignan* or metastas?s or neoplasm*).ti,ab. (2262416) 3 1 or 2 (3120822) 4 pain.ti,ab. (407983) 5 exp Pain/ (307453) 6 Pain Measurement/ (61074) 7 Palliative Care/ (40507) 8 Pain Management/ [MESH-term vanaf 2012,daarvoor Pain] (17231) 9 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (589804) 10 3 and 9 (101367) 11 limit 10 to (yr="2007 -Current" and (dutch or english)) (34091) 19 exp Anesthetics, Local/ or Capsaicin/ or exp Botulinum Toxins/ or exp Adrenal Cortex Hormones/ or exp Diphosphonates/ or exp Cannabinoids/ (474755) 20 (zoledronic* or pamidronate* or APD or lidocaine* or capsaicin* or BTX-A or "botulinum toxin*" or corticosteroid* or dexamethasone or denosumab or diphosphonate* or biphosphonates or cannabinoid* or "local an?esthetic*").ti,ab. (194003) 21 19 or 20 (546604) 22 11 and 21 (1875) 24 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (213846) 25 22 and 24 (104) – 99 uniek 28 (randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (randomized controlled trial or multicenter study).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1098127) = specifiek RCT-filter 29 22 and 28 (449) 30 29 not 25 (402)	696
Embase (Elsevier)	neoplasm'/exp/mj OR cancer*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR oncolog*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti OR malignan*:ab,ti OR metastasis:ab,ti OR metastases:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti OR 'cancer palliative therapy'/exp/mj OR palliative:ti AND ('pain'/mj OR pain:ab,ti OR 'pain assessment'/exp/mj OR 'analgesia'/exp/mj OR 'cancer palliative therapy'/exp/mj) OR 'cancer pain'/exp/mj AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2007-2014]/py AND ('local anesthetic agent'/exp/mj OR 'capsaicin'/exp/mj OR 'botulinum toxin'/exp/mj OR 'corticosteroid'/exp/mj OR 'bisphosphonic acid derivative'/exp/mj OR 'cannabinoid'/exp/mj OR zoledronic*:ab,ti OR pamidronate*:ab,ti OR apd:ab,ti OR lidocaine*:ab,ti OR capsaicin*:ab,ti OR 'btx a':ab,ti OR (botulinum NEAR/1 toxin*):ab,ti OR corticosteroid*:ab,ti OR dexamethasone:ab,ti OR denosumab:ab,ti OR diphosphonate*:ab,ti OR biphosphonates:ab,ti OR cannabinoid*:ab,ti OR (local NEAR/1 an?esthetic*):ab,ti) AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de)) (87) – 47 uniek AND ('randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it (337)	

Overige analgetica: antipsychotica

Medline (OVID) 2005-juli 2014 Engels, Nederlands, Duits, Frans	1 exp Neoplasms/ or exp Neoplasm Metastasis/ (2577537) 2 (cancer* or tumor* or tumour* or oncolog* or carcinoma* or malignan* or metastas?s or neoplasm*).ti,ab. (2271635) 3 1 or 2 (3131349) 4 pain.ti,ab. (409895) 5 exp Pain/ (308195) 6 Pain Measurement/ (61287) 7 Palliative Care/ (40643) 8 Pain Management/ [MESH-term vanaf 2012,daarvoor Pain] (17348) 9 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (592119) 10 3 and 9 (101721) 11 limit 10 to (yr="2005 -Current" and (dutch or english or french or german)) (43180) 12 antipsychotic agents/ or chlorpromazine/ or clozapine/ or haloperidol/ or pimozide/ or risperidone/ or sulpiride/ or tiapride hydrochloride/ or Clopenthixol/ (72233) 13 (anti-psychotic* or antipsychotic* or neuroleptic* or chlorpromazin* or clozapin* or chlorpromazin* or haloperidol* or levomepromazin* or olanzapin* or pimozid* or quetiapine* or risperidone* or sulpirid* or tiaprid* or zuclopenthixol*).ti,ab. (73540) 14 12 or 13 (96181) 15 11 and 14 (118) 16 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (215681) 17 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1389812) 19 15 and 16 (14) – 20 15 and 17 (29) – not 19 (21) 21 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or prospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2026355) 22 15 and 21 (34) 23 19 or 20 (35) 24 22 not 23 (23)	142
Embase (Elsevier)	'neoplasm'/exp/mj OR cancer*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR oncolog*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti OR malignan*:ab,ti OR metastasis:ab,ti OR metastases:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti OR 'cancer palliative therapy'/exp/mj AND ('pain'/mj OR pain:ab,ti OR 'pain assessment'/exp/mj OR 'analgesia'/exp/mj OR 'cancer palliative therapy'/exp) OR 'cancer pain'/exp/mj AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2005-2014]/py AND ('neuroleptic agent'/mj OR 'chlorpromazine'/exp/mj OR 'clozapine'/exp OR 'haloperidol'/exp OR 'pimozide'/exp OR 'risperidone'/exp OR 'sulpiride'/exp OR 'tiapride'/exp OR 'clopenthixol'/exp OR 'anti psychotics':ab,ti OR antipsychotic*:ab,ti OR neuroleptic*:ab,ti OR clozapin*:ab,ti OR chlorpromazin*:ab,ti OR haloperidol*:ab,ti OR levomepromazin*:ab,ti OR olanzapin*:ab,ti OR pimozid*:ab,ti OR quetiapine*:ab,ti OR risperidone*:ab,ti OR sulpirid*:ab,ti OR tiaprid*:ab,ti OR zuclopenthixol*:ab,ti) AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) (26) – 22 uniek AND 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it)) (52) – 42 uniek AND 'major clinical study'/de (29) – 20 uniek	
Cochrane (Wiley)	#1 cancer*:ab,ti or tumor*:ab,ti or tumour*:ab,ti or oncolog*:ab,ti or carcinoma*:ab,ti or malignan*:ab,ti or metastasis:ab,ti or metastases:ab,ti or neoplasm*:ab,ti or palliative:ti #2 pain:ti,ab #3 #1 and #2 #4 "cancer pain":ti,ab #5 #3 or #4 #6 'anti psychotics':ab,ti or antipsychotic*:ab,ti or neuroleptic*:ab,ti or clozapin*:ab,ti or chlorpromazin*:ab,ti or haloperidol*:ab,ti or levomepromazin*:ab,ti or olanzapin*:ab,ti or pimozid*:ab,ti or quetiapine*:ab,ti or risperidone*:ab,ti or sulpirid*:ab,ti or tiaprid*:ab,ti or zuclopenthixol*:ab,ti #7 #5 and #6 Publication Year from 2005 to 2014 1 SR niet relevant (behandeling anxiety in palliatieve zorg). 1 trials, niet uniek	

Submodule: Geneesmiddeleninteracties met opioïden bij pijn bij kanker

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp Neoplasms/ or exp Neoplasm Metastasis/ (2577537) 2 (cancer* or tumor* or tumour* or oncolog* or carcinoma* or malignan* or metastas?s or neoplasm*).ti,ab. (2270943) 3 1 or 2 (3130657) 12 fentanyl/ or hydromorphone/ or morphine/ or oxycodone/ or Analgesics, Opioid/ (63556) 13 Buprenorphine/ (3779) 14 exp Methadone/ (10519) 15 (fentanyl or hydromorphone or morphine or oxycodone or buprenorphine or methadone).ti,ab. or opioid*.ti. (83642) 16 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (215558) 19 12 or 13 or 14 or 15 (104967) 23 3 and 19 (8562) 24 limit 23 to (yr="2005 -Current" and (dutch or english)) (3143) 25 (ae or to).fs. or (safe or safety or "side effect*" or "undesirable effect*" or tolerability or toxicity or adrs or (adverse adj2 (effect? or reaction? or event? or outcome?))).ti. (1750191) 26 exp Drug Tolerance/ (20119) 27 25 or 26 (1764532) 28 24 and 27 (1070) 29 16 and 28 (67) – 65 uniek	153 SR
Embase (Elsevier)	('neoplasm'/exp/mj OR 'neoplasm' OR cancer*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR oncolog*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti OR malignan*:ab,ti OR metastasis:ab,ti OR metastases:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti OR 'cancer palliative therapy'/exp/mj OR palliative:ti) AND ('fentanyl'/exp/mj OR 'hydromorphone'/exp/mj OR 'morphine'/exp/mj OR 'oxycodone'/exp/mj OR 'methadone'/exp/mj AND 'buprenorphine'/exp/mj OR 'narcotic analgesic agent'/de OR fentanyl:ab,ti OR hydromorphone:ab,ti OR morphine:ab,ti OR oxycodone:ab,ti OR buprenorphine:ab,ti OR methadone:ab,ti OR opioid*:ti) AND [embase]/lim AND [2005-2014]/py 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de AND (safe:ti OR safety:ti OR (side NEAR/2 effect*):ti OR (undesirable NEAR/2 effect*):ti OR tolerability:ti OR toxicity:ti OR adrs:ti OR (adverse NEAR/2 (effect* OR reaction* OR event* OR outcome*)):ti OR 'drug tolerance'/exp/mj OR 'adverse drug reaction':lnk) 119 referenties, 88 uniek	

Hoofdstuk 7 Speciale patiëntengroepen

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2004-heden Engels, Nederlands	1 exp Neoplasms/ or exp Neoplasm Metastasis/ (2693036) 2 (cancer* or tumor* or tumour* or oncolog* or carcinoma* or malignan* or metastas?s or neoplasm*).ti,ab. (2374423) 3 1 or 2 (3271553) 4 pain.ti,ab. (426007) 5 exp Pain/ (319558) 6 Pain Measurement/ (64371) 7 Palliative Care/ (41833) 8 Pain Management/ [MESH-term vanaf 2012,daarvoor Pain] (18284) 9 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (613738) 10 3 and 9 (105087) 11 (Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis).m_titl. (1) 12 "Heart Failure"/ (89209) 13 ((heart* or cardiac*) adj3 (failure* or decompensation* or insufficienc*)).ti,ab. (130040) 14 12 or 13 (156147) 15 fentanyl/ or hydromorphone/ or morphine/ or oxycodone/ or Analgesics, Opioid/ (65786) 16 Buprenorphine/ (4019) 17 exp Methadone/ (11051) 18 (fentanyl or hydromorphone or morphine or oxycodone or buprenorphine or methadone or tapentadol* or opioid*).ti,ab. (110102) 19 15 or 16 or 17 or 18 (128648) 20 14 and 19 (459) 21 11 and 20 (1) 22 limit 21 to (yr="2004 -Current" and (dutch or english)) (1) 23 limit 20 to (yr="2004 -Current" and (dutch or english)) (178)	63

	24 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (228267) 25 23 and 24 (11) 26 (ae or co or de).fs. or (safe or safety or "side effect*" or "undesirable effect*" or "treatment emergent" or tolerability or toxicity or adrs or (adverse adj2 (effect? or reaction? or event? or outcome?))).ti,ab. (5684655) 27 23 and 26 (96) 28 25 or 27 (98) 29 10 and 23 (25) – 24 uniek	
Embase (Elsevier)	'neoplasm'/exp/mj OR 'neoplasm' OR cancer*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR oncolog*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti OR malignan*:ab,ti OR metastasis:ab,ti OR metastases:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti OR 'cancer palliative therapy'/exp/mj OR palliative:ti AND ('pain'/mj OR pain:ab,ti OR 'pain assessment'/exp/mj OR 'analgesia'/exp/mj OR 'cancer palliative therapy'/exp) OR 'cancer pain'/exp/mj AND ('fentanyl'/exp/mj OR 'hydromorphone'/exp/mj OR 'morphine'/exp/mj OR 'oxycodone'/exp/mj OR 'methadone'/exp/mj AND 'buprenorphine'/exp/mj OR 'narcotic analgesic agent'/de OR fentanyl:ab,ti OR hydromorphone:ab,ti OR morphine:ab,ti OR oxycodone:ab,ti OR buprenorphine:ab,ti OR methadone:ab,ti OR opioid*:ti) AND ('heart failure'/exp OR ((heart* OR cardiac*) NEAR/3 (failure* OR decompensation* OR insufficienc*)):ab,ti) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2004-2014]/py 46 referenties 39 uniek	

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2004-dec. 2014 Engels, Nederlands	12 "Heart Failure"/ (89812) 13 ((heart* or cardiac*) adj3 (failure* or decompensation* or insufficienc*)).ti,ab. (131219) 14 12 or 13 (157433) 15 fentanyl/ or hydromorphone/ or morphine/ or oxycodone/ or Analgesics, Opioid/ (66253) 16 Buprenorphine/ (4060) 17 exp Methadone/ (11108) 18 (fentanyl or hydromorphone or morphine or oxycodone or buprenorphine or methadone or tapentadol* or opioid*).ti,ab. (110958) 19 15 or 16 or 17 or 18 (129614) 20 14 and 19 (459) 23 limit 20 to (yr="2004 -Current" and (dutch or english)) (178) 24 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (232647) 25 23 and 24 (11) 26 (ae or co or de).fs. or (safe or safety or "side effect*" or "undesirable effect*" or "treatment emergent" or tolerability or toxicity or adrs or (adverse adj2 (effect? or reaction? or event? or outcome?))).ti,ab. (5724017) 27 23 and 26 (96) 28 25 or 27 (98) 29 10 and 23 (25) 30 28 or 29 (111) 31 limit 20 to (yr="2004 -Current" and (dutch or english)) (178) 32 26 and 31 (96) 33 32 not 29 (85) – exclusie eerder gevonden titels, 84 uniek	147
Embase (Elsevier)	fentanyl'/exp/mj OR 'hydromorphone'/exp/mj OR 'morphine'/exp/mj OR 'oxycodone'/exp/mj OR 'methadone'/exp/mj OR 'buprenorphine'/exp/mj OR 'narcotic analgesic agent'/de OR fentanyl:ab,ti OR hydromorphone:ab,ti OR morphine:ab,ti OR oxycodone:ab,ti OR buprenorphine:ab,ti OR methadone:ab,ti OR opioid*:ti AND ('heart failure'/exp/mj OR ((heart* OR cardiac*) NEAR/3 (failure* OR decompensation* OR insufficienc*)):ab,ti) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2004-2014]/py AND (safe:ab,ti OR safety:ab,ti OR ((side OR undesirable) NEAR/2 effect*):ab,ti OR 'treatment emergent':ab,ti OR tolerability:ab,ti OR toxicity:ab,ti OR adrs:ab,ti OR (adverse NEAR/2 (effect? OR reaction? OR event? OR outcome?)):ab,ti OR 'adverse drug reaction':lnk OR 'drug toxicity':lnk OR 'drug interaction':lnk) 89, na exclusie eerdere search: 83, 63 uniek (SR or RCT)	

Hoofdstuk 8 Voorlichting en educatie van patiënten met pijn bij kanker

<table>
<tr><th>Database</th><th>Zoektermen</th><th>Totaal</th></tr>
<tr><td>Medline (OVID)
1995-aug. 2014
Engels, Nederlands</td><td>1 exp Neoplasms/ or exp Neoplasm Metastasis/ (2596977)
2 (cancer* or tumor* or tumour* or oncolog* or carcinoma* or malignan* or metastas?s or neoplasm*).ti,ab. (2292779)
3 1 or 2 (3157370)
4 pain.ti,ab. (414776)
5 exp Pain/ (311292)
6 Pain Measurement/ (62224)
7 Palliative Care/ (40971)
8 Pain Management/ [MESH-term vanaf 2012,daarvoor Pain] (17621)
9 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (598395)
10 3 and 9 (102765)
11 limit 10 to (yr="1995 -Current" and (dutch or english)) (64256)
48 Patient Education as Topic/ (71182)
49 Health Knowledge, Attitudes, Practice/ (74195)
50 exp counseling/ or exp directive counseling/ (33695)
51 health education/ or exp consumer health information/ (55982)
52 ((patient* or health) adj2 educat*).ti,ab. or education.ti. or (psychoeducat* or psycho-educat*).ti,ab. (134414)
53 (counseling or counselling).ti,ab. (61754)
54 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 (355662)
55 11 and 54 (1678)
56 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (219579)
57 55 and 56 (101) – 94 uniek
58 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1408271)
59 55 and 58 (331)
64 59 not 57 (289) – 272 uniek</td><td>512</td></tr>
<tr><td>Cinahl (Ebsco)</td><td>
<table>
<tr><th>#</th><th>Query</th><th>Results</th></tr>
<tr><td>S20</td><td>S19 not S17</td><td>138 – 86 uniek</td></tr>
<tr><td>S19</td><td>S15 AND S18</td><td>200</td></tr>
<tr><td>S18</td><td>(mh "clinical trials+") or pt clinical trial or TX random* or placebo* or TX (clin* n5 trial*) or TX (singl* n5 blind*) or (doubl* n5 blind*) or (trebl* n5 blind*) or (tripl* n5 blind*) or TX (singl* n5 mask*) or (doubl* n5 mask*) or (trebl* n5 mask*) or (tripl* n5 mask*) or (mh "random assignment") or (mh "placebos") or (mh "quantitative studies")</td><td>232,798</td></tr>
<tr><td>S17</td><td>S15 AND S16</td><td>87 – 60 uniek</td></tr>
<tr><td>S16</td><td>(MH "Meta Analysis") or TX (meta-analy* or metanaly* or metaanaly* or meta analy*) or TX (systematic* N5 review*) or (evidence* N5 review*) or (methodol* N5 review*) or (quantitativ* N5 review*) or TX (systematic* N5 overview*) or (evidence* N5 overview*) or (methodol* N5 overview*) or (quantitativ* N5 overview*) or TX (systematic* N5 survey*) or (evidence* N5 survey*) or (methodol* N5 survey*) or (quantitativ* N5 survey*) or TX (systematic* N5 overview*) or (evidence* N5 overview*) or (methodol* N5 overview*) or (quantitativ* N5 overview*) or TX (pool* N2 data) or (combined N2 data) or (combining N2 data) or (pool* N2 trials) or (combined N2 trials) or (combining N2 trials) or (pool* N2 studies) or (combined N2 studies) or (combining N2 studies) or (pool* N2 results) or (combined N2 results) or (combining N2 results)</td><td>Display</td></tr>
<tr><td>S15</td><td>(S4 AND S8 AND S14)</td><td>698</td></tr>
<tr><td>S14</td><td>(S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13)</td><td>167,797</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

S13	TI ((psychoeducat* or psycho-educat* or counseling or counselling) n10 pain)) OR AB ((psychoeducat* or psycho-educat* or couseling or counselling) n10 pain)	89
S12	TI educat*	78,202
S11	TI (((patient* or health) n3 educat*)) OR AB (((patient* or health) n3 educat*))	33,613
S10	(MM "Health Knowledge") OR (MM "Attitude to Health")	23,520
S9	(MH "Health Education") OR (MH "Patient Education (Iowa NIC) (Non-Cinahl)") OR (MH "Patient Discharge Education") OR (MH "Patient Education")	66,913
S8	S5 OR S6 OR S7	133,913
S7	(MH "Palliative Care")	21,505
S6	(MM "Pain+") OR (MH "Pain Measurement")	103,219
S5	TI pain	68,554
S4	S1 OR S2 OR S3	332,088
S3	TI ((cancer* or tumor* or tumour* or oncolog* or carcinoma* or malignan* or metastas?s or neoplasm*)) OR AB ((cancer* or tumor* or tumour* or oncolog* or carcinoma* or malignan* or metastas?s or neoplasm*))	249,881
S2	(MM "Neoplasm Metastasis+")	7,968
S1	(MM "Neoplasms+")	253,553