

# Pijnbestrijding met Papaver

**Auteur:** P. Vogelaar

**Vertaald/bijgewerkt:**

**Nieuwsbrief:** 1997

**Pagina:** 26-32

**Jaargang:** 4

**Nummer:** 6

**Toestemming:**

**Illustraties:**

**Bijzonderheden:** Voor de figuren wordt verwezen naar desbetreffende Nursing

**Kernwoorden:** pijn pijnbestrijding pijnbehandeling papaver

- Cancer Care: Priorities for Nurses. Pain. European Oncology Nursing Society, 1996. - Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing. Consensus en syllabus "Verpleegkunde bij pijn". Utrecht: CBO, 1994. - Dingemans WA, Groenman N, Van Kleef M. Pijn en Pijnbehandeling, een basaal onderwijscurriculum. Maastricht: Universitaire Pers Maastricht, 1993. - Francke AL. Pijn als verpleegprobleem. Dwingeloo: Kavanah, 1996. - Foley KM. Pain assesment and cancer pain syndromes. In: Doyle D, Hanks GWC, McDonald N (eds). Oxford Textbook of Palliative Medicine. ch.4.2.2.:148-165. Oxford: Oxford Medical Publications, 1993. - Hawthorn J. Management of Cancer Pain, International Training Package for Cancer Nurses. Australia: Glaxo Wellcome Australia Ltd., 1996. - McCaffery M, Beebe A. Pain, Clinical Manual for Nursing Practice. St. Louis: Mosby, 1994. - Patt RB (red.). Cancer Pain. Philadelphia: Lippincott, 1993. - Twycross R, Lack S. Therapeutics in Terminal Cancer. London, Churchill Livingstone, 1990. - Vogelaar PJW, Crul BJP. Pijnbestrijding, opiaten met gereguleerde afgifte. Nursing96, 1996;9:48-51.

## Literatuur:

Inzicht in de fysiologie van de pijn en de werking en neveneffecten van opioïden kan verpleegkundigen helpen om vooroordelen tegen het gebruik van opioïde analgetica af te schudden. Zo bent u in staat patiënten beter voor te lichten en de voorgeschreven pijnmedicatie op een juiste manier toe te dienen.

De pijnstillende en stimulerende werking van morfine, het sap van de Papaver somniferum werd al meer dan 2000 jaar geleden in China gebruikt. Nog steeds zijn extracten van de papaver, de opiaten, en hun kunstmatig geproduceerde derivaten, de opioïden, de belangrijkste pijnstillers. Toch zijn artsen en verpleegkundigen terughoudend met het verstrekken van morfine-achtige stoffen als pijnstillers; ook patiënten en hun naasten associëren morfine met bijwerkingen en de naderende dood. Dit is te wijten aan de slechte reputatie die narcotische analgetica genieten. De vrees voor het verslavend effect en andere ongewenste bijwerkingen van opioïden is diepgeworteld, maar berust grotendeels op fabels.

## Fysiologie van pijn

Pijn is een emotionele ervaring. Dat wil zeggen dat de hersenen van de patiënt bepaalde zenuwprikkels als 'pijn' herkennen en dat deze door de patiënt als 'pijnlijk' worden geïnterpreteerd. Het proces van prikkeling van zenuwvezels, de geleiding van die prikkel via het perifere zenuwstelsel naar het ruggenmerg, het doorgeven van die prikkels door het centraal zenuwstelsel (czs) en het identificeren van die prikkels als 'pijn' in de hersenen wordt nociceptie genoemd. De ascenderende (opstijgende) en descenderende (afdalende) zenuwbanen die zorgen voor de nociceptie zijn de nociceptieve banen. Ascenderende banen geleiden de afferente informatie, de descenderende banen geleiden de efferente informatie. Tijdens de nociceptie spelen verschillende processen een rol (fig. 1). Het geleiden van de prikkel door de perifere zenuwen naar het czs heet transmissie. Onder invloed van complexe biologische activiteit in het czs treedt een verandering, modulatie, op van de nociceptieve prikkels. In de hersenen vindt het proces van gewaarwording, de zogenoemde perceptie van de pijn plaats. De perceptie van de pijn wordt beïnvloed door lichamelijke, psychische, sociale en spirituele factoren. Hierdoor zal de patiënt de pijngewaarwording als het ware 'emotioneel laden' en ontstaat de pijnbeleving en de gedragsmatige reactie daarop, het pijngedrag.

## De werking

De pijnstillende werking van opioïden is ingewikkeld en is nog steeds onderwerp van wetenschappelijk onderzoek. Opioïden activeren bepaalde neuronen in het czs die zorgen voor de modulatie van de pijn. Tegelijkertijd remmen zij de transmissie van pijnprikkels naar de cellen van de dorsale achterhoorn in het ruggenmerg.

Activering van de mu- en kappareceptoren leidt, behalve tot analgesie (pijnstilling) onder andere tot miosis (pupilvernauwing), verminderde darmmotiliteit, misselijkheid en braken, ademhalingsdepressie, euforie en sufheid. Activering van de deltareceptor geeft alleen analgesie, maar helaas bestaan nog geen analgetica die selectief op deze receptor hechten. Dit betekent dat de huidige opioïde analgetica altijd in meerdere of mindere mate gepaard gaan met een of meer van de genoemde bijwerkingen.

Figuur 3 geeft een overzicht van de manier waarop opioïden werken op opioïdreceptoren.

## Praktische toepassing

Bij de keuze van de juiste analgetica bij kankerpijn maakt de arts gebruik van de door de Wereld Gezondheids Organisatie (WHO) ontwikkelde pijnladder. Deze analgetische ladder heeft bewezen ook praktische waarde te hebben bij het behandelen van chronische pijn en acute pijn. Zie voor uitleg onder andere 'Pijn en Pijn-behandeling' (uitgave Nederlandse Vereniging ter Bestudering van Pijn, NVBP). Op de tweede en derde trede van pijnladder wordt gebruik gemaakt van opioïden in combinatie met paracetamol of een NSAID (Non Steroid Anti-Inflammatory Drug) en aanvullende geneesmiddelen met een secundaire analgetische werking.

Op de tweede trede van de analgetische ladder komen zwakwerkende opioïden in aanmerking. Voorbeelden zijn codeïne, buprenorfine, tramadol. Codeïne wordt nog veelvuldig gebruikt, maar dit middel heeft als nadeel dat het, meer nog dan andere opioïden, obstipatie veroorzaakt.

Bij onvoldoende pijnstilling en het optreden van bijwerkingen heeft een patiënt sterk

werkende opioïden nodig (derde trede). Orale morfine in de vorm van een drank, een tablet met onmiddellijke afgifte of een preparaat met vertraagde (gereguleerde) afgifte is dan de eerste keus. Morfine kan ook als suppositorium of parenteraal worden gegeven (intraveneus, intramusculair, subcutaan, epiduraal, intrathecaal). Naast morfine zijn er synthetische opioïde preparaten in verschillende toedieningsvormen beschikbaar. Een overzicht van de gangbare opioïden is weergegeven in tabel 1.

## Onvermijdelijke bijwerkingen

Voor alle opioïden geldt dat zij bij continue pijn regelmatig moeten worden gebruikt, zodat een gelijkmatige bloedspiegel ontstaat. Van belang daarbij is de werkingsduur en toedieningsweg van het geneesmiddel. Als er sprake is van continue pijn komt de patiënt in aanmerking voor langdurig werkende opioïden, zoals morfinesulfaat met gereguleerde afgifte (MS Contin®, Kapanol® of Noceptin®). Bij doorbraakpijn of acute pijn (bijvoorbeeld bij pijnlijke diagnostische procedures of behandelingen) kan de patiënt een (extra), snelwerkend opioïd krijgen (bijvoorbeeld morfine suppositorium of pethidine i.m.).

Bij gebruik van opioïden treden altijd bijwerkingen op. Het aantal en de ernst van deze neveneffecten verschillen per individu. Houd altijd rekening met obstipatie, een bijwerking waarvan de ernst vaak wordt onderschat. Het risico op obstipatie wordt kleiner als de patiënt vanaf het begin profylactisch laxantia krijgt. Andere bijwerkingen van opioïden zijn: misselijkheid en braken, dysforie, sedatie, jeuk, urineretentie, miosis, myoclonie (spiertrekkingen), hypotensie, droge mond en ademhalingsdepressie. Hoewel deze bijwerkingen bij goed gecontroleerd opioïdgebruik voor pijnbestrijding zelden en meestal tijdelijk optreden, is het van belang dat bij patiënten die nog niet eerder opioïden gebruikten en bij patiënten bij wie de dosis wordt verhoogd, de verpleegkundige nagaat of en in welke mate neveneffecten optreden. Vaak gaan deze bijwerkingen na enkele dagen over omdat lichamelijke gewenning en tolerantie voor opioïden optreedt.

## Verslaving, gewenning en tolerantie

Uit talrijk onderzoek blijkt dat de angst van artsen, verpleegkundigen en patiënten voor het verslavend effect van opioïden, de narcotische analgetica, de belangrijkste oorzaak is van de nog steeds voortdurende onderbehandeling van pijn.

Verslaving is het verschijnsel waarbij de gebruiker een psychologische afhankelijkheid ontwikkelt voor de aangename, stimulerende werking van de drugs die hij tot zich neemt, zonder dat er sprake is van een medische indicatie. Deze afhankelijkheid komt tot uiting in allerlei vormen van gedrag dat zich richt op blijvend gebruik (zelfs als het de gezondheid schaadt). Een ander kenmerk van verslaafden is dat het verkrijgen van het middel hen voortdurend bezig houdt en dat zij daar ook alles voor over hebben. Die zucht naar het middel kan leiden tot normvervaging en criminaliteit. In de praktijk blijken pijnpatiënten die opioïden krijgen voorgeschreven uiterst zelden kenmerken van verslaving te vertonen. Dat wordt ook bevestigd door wetenschappelijke onderzoeken, waarbij bij kankerpatiënten die opioïden gebruiken voor pijnbestrijding een incidentie van verslaving wordt gevonden van minder dan 1:10.000. Opvallend is ook dat deze patiënten meestal niet de stimulerende werking van opioïden, zoals euforie, ervaren en evenmin verslavingsgedrag vertonen. Dit rechtvaardigt de stelling dat angst voor verslaving nooit een reden of uitvlucht mag zijn om patiënten met morfinegevoelige pijn het heilzame gebruik van opioïden te onthouden. Dit geldt niet alleen

voor ongeneeslijk zieken, maar ook voor patiënten met chronische pijn of acute pijn (zoals postoperatieve pijn).

Verwar verslaving niet met twee andere verschijnselen die vaker bij opioïdgebruik kunnen optreden: lichamelijke gewenning en tolerantie.

Gewenning voor geneesmiddelen is een veel voorkomend en tot op heden niet goed begrepen verschijnsel. Het effect van lichamelijke gewenning voor opioïden uit zich in de vorm van abstinatieverschijnselen, de zogenoemde onthoudingsverschijnselen als de toediening abrupt wordt gestopt. Onthoudingsverschijnselen zijn bijvoorbeeld onrust, verwardheid, tremoren, misselijkheid, transpiratie en in zeer ernstige gevallen shock. Het abstinatiesyndroom treedt meestal niet op als de arts - of de patiënt zelf, in overleg met de arts of verpleegkundige de opioïden stapsgewijs afbouwt.

Met tolerantie bedoelen we dat de dosering van een geneesmiddel omhoog moet om eenzelfde therapeutisch effect te handhaven, in dit geval een pijnstillend effect. Bij gebruik van opioïden blijkt dat ongewenste bijwerkingen (bijvoorbeeld sufheid) meestal binnen enkele dagen afnemen of zelfs geheel verdwijnen en dat duidt op tolerantie. Over het algemeen kunt u ervan uitgaan dat bij patiënten die een steeds hogere dosis opioïden nodig hebben zelden sprake is van een uit de hand gelopen tolerantie, maar van toegenomen pijn als gevolg van zich uitbreidende weefselbeschadiging, bijvoorbeeld als gevolg van tumorprogressie. Het steeds verder ophogen van de dosering opioïden is dus nodig als de pijn erger is en soms omdat lichamelijke gewenning is opgetreden.

Kernpunt daarbij is het woordje 'nodig'. Nog steeds worden opioïden 'zo nodig' voorgeschreven, waarbij het vaak de verpleegkundige is die moet beoordelen wanneer haar patiënt een hogere dosering nodig heeft. Bovendien is dan de vraag hoe vaak en hoeveel van het opioïd de patiënt mag krijgen. En wat te doen als blijkt dat de hogere dosering niet leidt tot adequate pijnstilling, maar wel tot ernstige, zelfs levensbedreigende bijwerkingen? Is het dan toegestaan de dosering opioïden steeds verder op te hogen en is er een maximale dosering voor opioïden? En als die al bestaat, welke dosering is dat dan? Allemaal vragen die in de verpleegkundige praktijk tot veel misverstanden en meningsverschillen aanleiding geven. Soms zelfs weigeren verpleegkundigen de voorgeschreven dosering opioïden toe te dienen of op te hogen en het gevolg daarvan is weer dat de patiënt onnodig lijdt.

## **Therapeutische effectiviteit van opioïden**

Voordat de arts pijnstillers voorschrijft, is het belangrijk dat hij kijkt naar de oorzaak van de pijn en het daaraan verwante pijntype. Jammer genoeg bestaat er geen universeel systeem van pijnclassificatie. Een veel gebruikte classificatie van pijn is gebaseerd op gevoeligheid voor opioïdtherapie. Een overzicht van de gebruikte termen en hun betekenis is weergegeven in tabel 3.

### **Pijntype**

- Somatische pijn: Pijn van de huid, spieren, pezen en bot
- Viscerale pijn: Pijn van de viscera: inwendige organen, zoals maag, darmen, lever, alvleesklier, baarmoeder, longen, enzovoort
- Neurogene pijn: Pijn uitgaande van zenuwweefsel
- nociceptief: Neurogene pijn zonder neurologische uitval
- neuropathische pijn: Neurogene pijn die gepaard gaat met neurologische uitval

Helaas reageert niet elke pijn op bestrijding met opioïden. Over het algemeen vertoont

somatische pijn een sterke gevoeligheid voor de behandeling met opioïden. Hetzelfde geldt voor continue viscerale pijn. Intermittente of aanvalsgewijze viscerale pijn blijkt echter minder gevoelig voor opioïden. Neuropathische pijn is vaak opioïdresistent. Bij veel patiënten is sprake van meer pijntypen. Zo kunnen botmetastasen bij kanker gelijktijdig leiden tot destructie van botweefsel (somatisch) en druk op of beschadiging van zenuwen (neurogeen). Het toedienen van opioïden zal dan waarschijnlijk gedeeltelijke analgesie geven. Het is lang niet altijd voorspelbaar of de pijn die de patiënt heeft reageert op toediening van opioïden; vaak zal dit blijken door 'trial and error' (proefondervindelijk).

## Zoeken naar evenwicht

De behoefte aan opioïde analgetica verschilt van patiënt tot patiënt. Eenzelfde dosering blijkt bij de ene patiënt voldoende pijnstilling te geven, terwijl de andere patiënt nog steeds pijn houdt en weer een andere patiënt bijwerkingen vertoont. Voor deze verschillen bestaat geen eenduidige wetenschappelijke verklaring. Opmerkelijk is dat de dosering van opioïden vaak wordt gekozen op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt; dit is namelijk geen betrouwbare parameter.

Bij een bepaalde dosering opioïd (bloedspiegel), die dus uniek is voor elke individuele patiënt, kan sprake zijn van analgesie. Bij verdere verhoging van de dosis kunnen bijwerkingen optreden. Bij het voorschrijven en toedienen van opioïden is het de kunst een constante bloedspiegel in het analgetisch gebied te handhaven, tussen de analgetische grens (daaronder treedt pijn op) en de toxische grens (daarboven treden bijwerkingen op). Dit is weergegeven in fig.2a. Bij sommige patiënten is het analgetisch gebied ruim genoeg om schommelingen in de bloedspiegel op te vangen, zodat de patiënt geen pijn en ook geen bijwerkingen ervaart. Bij andere patiënten is dit gebied zeer smal, zodat een geringe daling van de bloedspiegel leidt tot pijn en een geringe verhoging tot bijwerkingen zoals sufheid of ademhalingsdepressie. Bij weer andere patiënten kan het voorkomen dat de toxische grens wordt bereikt, nog voordat er sprake is van analgesie. In dat geval is verdere ophoging van de dosering opioïden meestal niet verantwoord. Dit is weergegeven in fig.2b.

Als het niet mogelijk blijkt een patiënt in te stellen met een dosering die continue pijnstilling mogelijk maakt, moet worden gezocht naar een alternatief. Dit kan een ander opioïd zijn, of een andere, meestal parenterale toedieningsvorm. Door middel van parenterale toediening, (i.e. transdermaal, subcutaan, intraveneus, intramusculair of spinaal (intrathecaal of epiduraal), kan de dosering die nodig is om analgesie te bereiken vaak aanzienlijk worden verlaagd. Hierdoor blijft de dosering dan onder de toxische grens. Tabel 4 geeft een overzicht van verschillende toedieningsvormen van morfine met hun gelijkwaardige doseringen. Om in het analgetisch gebied te blijven, is het nodig dat de patiënt de opioïden op vaste tijden krijgt toegediend, afhankelijk van hun werkingsduur.

Orale opioïden met gereguleerde afgifte, zoals MS Contin, Kapanol en Noceptin moet de patiënt tweemaal daags gebruiken, met een interval van 12 uur;

Transdermaal toegediende fentanyl door middel van een pleister, Durogesic, heeft een langere werkingsduur en is 72 uur gelijkmatig werkzaam.

Het bovenstaande betekent voor de klinische praktijk dat opioïden geen maximale dosering kennen. Voor elke individuele patiënt moet de dosering worden bepaald aan het analgetische gebied, waarbij het streven is beneden de toxische grens te blijven. Met andere woorden: opioïden dienen te worden toegediend op geleide van de pijn die de patiënt aangeeft. Dit is echter eenvoudiger gezegd dan gedaan.

We zijn ervan uitgegaan dat de patiënt een continue pijn heeft, er dus sprake is van een vaste analgetische grens. Dit is echter zelden het geval. De pijn die de patiënt ervaart kan variëren.

Zo kan bijvoorbeeld de pijn toenemen bij mobiliseren of juist afnemen gedurende de nacht. De dosering en toedieningsvorm van opioïden moeten worden aangepast wanneer de patiënt een verandering van de pijn ervaart. Daarom is het noodzakelijk dat u de pijn voortdurend in kaart brengt. Het in kaart brengen van de pijn is een verpleegkundige verantwoordelijkheid.

## Het in kaart brengen van pijn

In 1994 heeft het Centraal Begeleidingsorgaan voor Intercollegiale Toetsing (CBO) vastgesteld dat het in kaart brengen van de pijn en het evalueren van het effect van de pijnbehandeling tot de verpleegkundige taken behoren. De verpleegkundige kan daartoe gebruik maken van pijnbeoordelingsinstrumenten. De verpleegkundige pijnanamnese dient als uitgangspunt voor het plannen en uitvoeren van verpleegkundige interventies. Deze pijnanamnese omvat onderwerpen als oorzaak en plaats van de pijn, ernst van de pijn, de relatie tussen de pijn en dagelijkse activiteiten, frequentie en patroon van de pijn, psychosociale factoren die de pijn beïnvloeden en het effect van eerdere pijnbehandeling. Na aanvang van de pijnbehandeling is het van belang dat de verpleegkundige steeds op de hoogte is van het effect van de behandeling door actieve pijnobservatie en communicatie met de patiënt. Vaak zal de arts besluiten tot aanpassing van de pijnmedicatie op basis van de gegevens die de verpleegkundige verstrekt. Bij de pijnbestrijding met opioïden kan een gebrekkige verpleegkundige observatie en rapportage leiden tot onderbehandeling of overdosering. Methoden van verpleegkundige pijnbeoordeling zijn beschreven door onder andere McCaffery en Francke.

Opioïden zou een arts in de praktijk nooit op 'zo nodig'-basis moeten voorschrijven. Toelaatbaar is een voorschrift 'op geleide van de pijn', waarbij de arts duidelijk de maximale dosering aangeeft en bereikbaar is voor het geval er onvoldoende pijnstilling en/of bijwerkingen optreden. Het voorschrift is alleen mogelijk als de verpleegkundigen, die verantwoordelijk zijn voor de toediening van de opioïden, op de hoogte zijn van methoden om de pijn in kaart te brengen. Alleen dan is er een redelijke garantie dat de patiënt een optimale pijnbestrijding krijgt, én is de verpleegkundige in staat haar toedieningsbeleid te verantwoorden. Dit laatste is van groot belang in verband met nieuwe wettelijke regels (BIG-wet).

## Over de grens van het toelaatbare

Een veel bediscussieerd en emotioneel beladen probleem uit de verpleegkundige praktijk heeft betrekking op de toediening van opioïden in de terminale levensfase.

In een aantal gevallen krijgen verpleegkundigen de opdracht om de dosering van opioïden drastisch te verhogen, zonder dat er sprake is van signalen die wijzen op een toename van de pijn. Het gaat daarbij meestal om een terminale patiënt. Over het algemeen geldt dat pijn, en in sommige gevallen dyspnoe, de enige indicatie is voor opioïdgebruik. Het gebruik van opioïden is slechts zeer zelden geschikt om het stervensproces te versnellen. Het komt zelfs voor dat opioïden worden gebruikt voor actieve levensbeëindiging, euthanasie onder het voorwendsel van pijnbehandeling. Een dergelijke handelwijze moeten verpleegkundigen afwijzen en mag aanleiding zijn om, uiteraard volgens de gangbare regels, het uitvoeren van de opdracht te weigeren. Wanneer besloten wordt tot euthanasie, dient de arts voor dit doel meer geschikte medicijnen (euthanatica) toe te passen. Bij gebruik van opioïden moet het steeds duidelijk zijn dat pijnbestrijding of een andere medische indicatie het primaire doel van

het toedienen van opioden is. Het komt voor dat de dosering die nodig is voor een effectieve pijnbestrijding gepaard gaat met ernstige, niet meer te vermijden bijwerkingen die het eerder overlijden van de patiënt tot gevolg hebben. In deze situatie is goed overleg tussen arts en verpleegkundige noodzakelijk, zodat misverstanden en onduidelijkheden over het medisch beleid niet kunnen ontstaan. Dat is in het belang van zowel de patiënt en diens naasten als van de betrokken artsen en verpleegkundigen.

Maar naast ontoelaatbare overdosering van opioïden zijn er talrijke voorbeelden waarbij terminale patiënten geen of onvoldoende opioïden krijgen toegediend. In die gevallen is juist sprake van onderdosering. Dit leidt dan vaak tot onvoorstelbaar en onnodig lijden voor de patiënt en diens naasten. De vrees van artsen en verpleegkundigen voor het optreden van ernstige bijwerkingen met een fatale afloop leidt nog steeds tot het onthouden van opioïden aan patiënten. Toename van pijn in de terminale levensfase komt bij erg veel patiënten voor en rechtvaardigt de toediening van opioïden in hoge doseringen. Het komt nog steeds voor dat de angst van artsen en verpleegkundigen leidt tot een ellendig en onmenselijk stervensproces van patiënten. Een abtinerend medisch beleid betekent niet dat afgezien wordt van de behandeling van symptomen en pijn. Integendeel, tot aan de dood heeft de terminaal zieke patiënt recht op goede palliatieve zorg. Pijnbehandeling is daar een belangrijk onderdeel van.

## Conclusie

Bij matige tot ernstige opioïdgevoelige pijn is het gebruik van opioïden aan te bevelen. Terughoudendheid met het voorschrijven, toedienen en gebruik van opioïden leidt vaak tot onnodige pijn en aantasting van de levenskwaliteit. De keuze van het geneesmiddel, de dosering en de toedieningsvorm vallen onder de verantwoordelijkheid van de arts. De keuze van de arts moet worden gestuurd door verpleegkundige pijnobservatie en rapportage. Controle op bijwerkingen en het beoordelen van het effect van de pijnmedicatie behoren tot de essentiële verpleegkundige taken. Artsen en verpleegkundigen dienen op de hoogte te zijn van de werking van opioïde analgetica om deze taken verantwoord uit te voeren. Bij de behandeling van pijn met opioïden dienen de pijnervaring van de patiënt en het optreden van onaanvaardbare bijwerkingen leidraad te zijn voor dosering en toedieningsvorm. De maximale dosering opioïden wordt bepaald door het optreden van effectieve pijnstilling én de mate en ernst van bijwerkingen. Bij terminale patiënten dient de toediening van opioïden primair de bestrijding van pijn of dyspnoe, waarbij zorgvuldig moet worden overwogen of eventuele levensverkortende bijwerkingen voor de patiënt en diens naasten, de arts en de verpleegkundige aanvaardbaar zijn.

## KADER 1

Zenuwen die in staat zijn pijnprikkels te herkennen, hebben nociceptieve receptoren. Deze bevinden zich in de huid, de organen en bot- spier- en bindweefsel. Nociceptieve receptoren (nociceptoren) reageren op mechanische (bijvoorbeeld weefselbeschadiging, druk of rek), thermische (warmte of koude) en chemische (bijvoorbeeld stoffen die vrijkomen bij ontsteking) prikkels. Bij herhaalde of voortdurende prikkeling van de nociceptoren worden zij steeds gevoeliger voor schadelijke impulsen. Bekend is de overgevoeligheid van de huid bij gordelroos en posttraumatische dystrofie. Dit verschijnsel heet allodynie en leidt tot een verlaging van de pijndrempel.

De nociceptieve prikkels worden vervolgens door twee typen afferente zenuwvezels

getransporteerd naar het czs. De tragere C-vezels geven gewaarwordingen van doffe en stekende pijn. De iets dikkere gemyeliseerde A-delta vezels geleiden de prikkel sneller en geven een scherpe pijnsensatie.

De gevoelszenuwen komen binnen in de dorsale achterhoorn van het ruggenmerg. In het ruggenmerg treedt modulatie van de prikkels op, die daarmee geschikt worden gemaakt voor transmissie naar de hersenen. Het proces van modulatie in het ruggenmerg wordt beïnvloed door signalen die via de descenderende nociceptieve banen vanuit de hersenen naar het ruggenmerg worden afgegeven. Hierbij spelen allerlei biochemische stoffen (onder andere noradrenaline, serotonine, enkefalinen en endorfinen) een rol. Het gevolg is dat er zowel een toename als een afname van de hoeveelheid getransporteerde pijnsignalen kan plaatsvinden. De geleiding van de pijnsignalen via de opstijgende nociceptieve vezels is het resultaat van een interconnectie tussen neuronen en transmittercellen.

In het ruggenmerg gaan de ascenderende zenuwbanen naar de tegenoverliggende zijde van het lichaam. Deze opstijgende baan, de tractus spinothalamicus, gaat naar de thalamus in de hersenen. Bij het proces van pijnperceptie in de hersenen speelt de informatieuitwisseling tussen de thalamus, de cortex en het limbisch systeem een bepalende rol. De nociceptieve routing is schematisch weergegeven in figuur 2.

Bij de medicamenteuze behandeling van pijn wordt gebruik gemaakt van de werking van opioïden op de nociceptieve processen die we transmissie, modulatie en perceptie hebben genoemd. Zij zijn hiertoe in staat door te binden aan zogenoemde opioïdreceptoren in het czs.

## Kader 2. Opioïdreceptoren

Een groot aantal van de in het lichaam actieve stoffen binden aan specifieke plaatsen op cellen, die daardoor hun biologische activiteit verkrijgen. Deze plaatsen op cellen worden receptoren genoemd. Geneesmiddelen die aan een receptor binden en daarmee de biologische activiteit van de cel activeren heten agonisten. Een stof die zich aan een receptor bindt maar deze niet tot volledige activiteit brengt is een partiële agonist. Middelen die zich aan de receptor binden maar juist geen biologische activiteit genereren zijn anti-agonisten, of kortweg antagonist. Zij blokkeren de biologische potentie van de cel door hem als het ware te bezetten voor agonisten. Geneesmiddelen kunnen ook gelijktijdig agonist zijn voor bepaalde receptoren en antagonist voor andere receptoren. We spreken dan van een agonist-antagonist.

De binding van stoffen aan receptoren is meestal van tijdelijke aard. Hierdoor is ook de agonistische of antagonistische werking beperkt van duur. Dit verklaart tevens de tijdelijke werkingsduur van opioïden.

De belangrijkste drie soorten receptoren voor opioïden zijn:  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa) en  $\delta$  (delta). Deze drie zijn weer onder te verdelen in een aantal subtypen. De opioïdreceptoren bevinden zich in het ruggenmerg en sommige delen van de hersenen. Maar ze zijn ook buiten het czs te vinden, bijvoorbeeld in de darmwand. Bij een pijnprikkel worden de opioïdreceptoren door endogene opioïden, endorfinen genaamd, geactiveerd. Opioïde stoffen kunnen zich gedragen als agonist, als partiële agonist, als antagonist of als agonist-antagonist. Het kan voorkomen dat een opioïde gelijktijdig agonist is van het ene type opioïdreceptor en antagonist van een ander type. Morfine, bijvoorbeeld, is een agonist van zowel de  $\mu$ - als de  $\kappa$ receptor.



Naloxon werkt als antagonist op zowel de mu- als de kappa-receptor en blokkeert beide voor morfine. Naloxon krijgt een patiënt daarom toegediend bij een overdosering van opioïden. Nalbufine is daarentegen gelijktijdig kappa-antagonist en mu-antagonist; de kappa-receptor wordt geactiveerd en de mu-receptor geblokkeerd. Buprenorfine is een partiële agonist en zorgt voor een gedeeltelijke activering van de mu-receptor, die daardoor niet tot optimale biologische activiteit komt. Partiële agonisten, antagonist en agonist-antagonisten kunnen de agonistische werking van morfine tegenhouden als zij als het ware alle receptoren blokkeren.

Paul Vogelaar, verpleegkundig specialist, Afdeling Anesthesiologie/Pijncentrum Academisch Ziekenhuis Nijmegen St. Radboud

Met medewerking van prof.dr. B.J. Crul anesthesioloog, hoogleraar pijnbestrijding, Coördinator Afdeling Anesthesiologie/Pijncentrum Academisch Ziekenhuis Nijmegen St. Radboud