

# VOOR U GELEZEN

Elly Doorn\*

## PIJNSTILLENDE EFFECTEN DOOR PLAATSELIJKE TOEDIENING VAN METHADON, EEN VERSLAG VAN 4 CASUSSEN

RE Gallagher, DR Arndt, KL Hunt  
Clin J Pain 2005 21, 190-102

**Plaatselijk toegediende morfine wordt gebruikt in open wonden als pijnbestrijding, maar heeft een wisselende werking en is niet geschikt voor palliatieve verbandwisselingen. De doelstelling van deze studie is een opioïd en een toedieningsmethode te vinden die een langdurige pijnvermindering geven tussen de verbandwisselingen in. Methadonpoeder (100mg) werd vermengd met Stomahesivepoeder (10g) en eenmaal daags tijdens de verbandwisseling in een open wond gestrooid. Vier casussen zijn beschreven met wisselende resultaten, gebruikmakend van de methadon/ Stomahesive samenstelling. Nattende wonden met blootliggend weefsel reageren het best, terwijl droge wonden met iets korstvorming minder reactie laten zien. Plaatselijk toegediend methadonpoeder in open, vochtige wonden met weinig korstvorming kan pijn effectief verminderen.**

### INLEIDING

De aanwezigheid van opioïden receptoren in de perifere zenuwuiteinden in ontstekingsweefsel is goed gedocumenteerd (1). Verschillende studies beschrijven pijnvermindering door plaatselijk morfine toe te dienen in pijnlijke ulcera (2-5). In een recente studie bij palliatieve patiënten met drukletsel wordt diamorfine in Intrasil gel vergeleken met dezelfde gel zonder toevoeging van diamorfine (6). De gel met diamorfine laat een significante pijnvermindering zien. In een vergelijkbare kleine trial wordt morfine in Intrasil gel vergeleken met water in dezelfde gel. De gel met morfine geeft een significante verbetering (7). Beide studies en eerdere casusrapporten laten duidelijke variatie zien in duur van de pijnvermindering door de plaatselijk toegediende preparaten, variërend van 2 tot 48 uur. De ervaring van de auteurs met plaatselijke toediening van morfinepreparaten was dat de pijnvermindering niet lang genoeg duurde tussen de dagelijkse verbandwisselingen, wat wel wenselijk is in een palliatieve situatie. Om de werkingsduur te verlengen, hebben de auteurs gekozen voor methadonpoeder, dat vermengd werd met een wondpoeder waarvan verondersteld werd dat dit minder snel uit de wond zou lopen dan een gel, dat door de huidtemperatuur

van de patiënt snel verandert in een vloeistof.

### METHODE

Methadon Hydrochloride poeder (BHD, Toronto, Ontario, Canada) 100 mg, werd gemixed met 10 g Stomahesive (ConvaTec) voor een concentratie van 10 mg methadon per gram Stomahesive poeder. Deze doses werden gekozen om een vergelijkbare concentratie van de morfinegel te verkrijgen dat gebruikt werd in een studie van Twillman (4). Het wondpoeder werd toegevoegd om het methadonpoeder over de oppervlakte van de wond te kunnen verspreiden. Het poeder werd verdeeld over de wond door een strooicontainer te schudden over het wondoppervlak. De concentratie van de methadonpoeder was ongeveer 25 mg per 225 cm<sup>2</sup>. Het poeder werd in horizontale positie in de wond gestrooid. Om een goede verspreiding te krijgen in een ondermijnde wond, werd het methadon/ Stomahesive mengsel in een 60 ml spuit gedaan en onder het oppervlak geblazen door de injectiespuit met kracht in te drukken. Bij de eerste twee patiënten werd de opname van het medicijn berekend door de serumspiegel van methadon te meten nadat ze tenminste vijf dagen met dezelfde dosis van het mengsel behandeld waren. Geen van de

patiënten uit casus 1, 2 en 3 was in staat de numerieke pijnscoreschaal te gebruiken. Daarom observeerden verpleegkundigen non-verbale pijn-indicatoren zoals gelaatsuitdrukking en verbale expressie. Tevens werd de patiënten gevraagd of ze vonden dat de pijn verminderde op de plaats van het toegediende opioïd.

### CASUS 1

Casus 1 betreft een zelfstandig wonende 81-jarige vrouw met chronische schizofrenie. Ze ontwikkelde een embolie in haar linker been die onomkeerbare ischemie veroorzaakte, ondanks een embolectomie. De patiënt was dementerend, maar werd beschouwd als capabel om over toekomstige medische verzorging te kunnen beslissen. Ze was ervan overtuigd dat ze geen amputatie van haar been wilde en was zich bewust dat dit de dood tot gevolg kon hebben. Ze werd overgebracht naar een zorgcentrum waar zij werd gevolgd door een palliatief zorgteam. Na vijf weken was het necrotische weefsel uitgebreid naar de knie. Er werd een weefseldebridement gedaan. Verschillende keren werd ketamine intraveneus toegediend om de pijn te verminderen.

Het verpleegkundig personeel en het palliatieve zorgteam waren uiteindelijk in staat haar te overtuigen haar

been te laten amputeren. Na de amputatie ontstond er op de stuit drukletsel (graad 4) van ongeveer 16 cm, met necrotisch weefsel. De pijn van het ulcus was hevig en werd behandeld met een fentanylpleister 125 ug/h. Hydromorphone 9 mg met 100 mcg sufentanil werd sublinguaal gegeven, voorafgaand aan de wondverzorging. De patiënt ontving gedurende de dag ook extra pijnmedicatie, variërend van 6 tot 16 mg hydromorphone per dag. Ondanks deze medicatie ervaarde ze hevige pijn van het drukletsel. Er werd plaatselijk morfine toegediend volgens de methode beschreven door Twillman (4). De vermindering van de pijn was van korte duur. De verbandwisseling moest twee keer per dag uitgevoerd worden vanwege de grote hoeveelheid exsudaat die ontstond door de gebruikte gel. De methadon werd vervolgens toegevoegd aan Stomahesive poeder.

De dag na applicatie van methadon/Stomahesive poeder meldde de patiënt vermindering van pijn en leek zich volgens de verpleging tijdens de verbandwisseling comfortabel te voelen. De fentanylpleister werd verminderd tot 100 ug/h. Vanaf de derde dag had de patiënt geen extra dosis hydromorphone meer nodig. Vanaf de zesde dag werd de pijnmedicatie voor de verbandwisseling gestaakt. Omdat de patiënt comfortabel maar slaperig was, werd de fentanyl pleister verlaagd tot 50 ug/h. Nadat de patiënt in vijf dagen tijd een dosis van ongeveer 25 mcg methadon in de open wond had gekregen, was het methadongehalte in het bloed vastgesteld op 817nmol/l. Ongeveer 4 % van de totaal toegediende dosis was opgenomen door het lichaam.

Hetzelfde gold voor de urine met ongeveer 4% absorptie. De patiënt voelde zich steeds beter en door de goede verpleegkundige zorg en voeding was de wond na ongeveer 4 weken gereduceerd tot 10 cm. De fentanylpleister werd verlaagd tot 25 ug/h. Een maand later werd als pijnstilling alleen de plaatselijk toegediende methadon gebruikt, weer een maand later werd dit ook gestaakt.

Na verloop van tijd werd de wond kleiner en bij het overlijden van de patiënt, twee jaar later, was de wond compleet geheeld.

## CASUS 2

De patiënt in deze casus is een 70-jarige man, met een insuline afhankelijk diabetes mellitus. Hij ging door met stevig roken, ondanks een amputatie van beide onderbenen hoog boven de knie vanwege perifere vasculair lijden, en ondanks een hemiparese rechts, veroorzaakt door een cerebro vasculair accident. Hij kon alleen zitten of liggen en daarvoor ontstond drukletsel aan de stuit. Voor de pijn nam hij iedere twaalf uur een langwerkend morfinepreparaat, aangevuld met 20 mg morfineoplossing per dag, als doorbraakmedicatie. De patiënt werd behandeld met dezelfde concentratie methadon/Stomahesive met een totaal van 25 mg methadon (2,5 g van het poeder mengsel). Hij rapporteerde een duidelijke pijnvermindering en kon veel langer in zijn stoel blijven zitten. Het gebruik van de extra medicatie verminderde tot incidenteel gebruik. Na vijf dagen gebruik van dezelfde dosis methadon werd de bloedspiegel gemeten, die 65 nmol/L en ongeveer 0,3% absorptie aangaf. Op de wonden zaten korsten en het poeder had de neiging hierop te klonteren, waardoor de werkzaamheid van methadon verminderde. Daarom werd na het meten van de bloedspiegel dezelfde concentratie methadon in een Duodermgel aangebracht. Hoewel de gel de korsten zachter maakte, rapporteerde de patiënt een pijnverlichting van korte duur. Het compromis was de gel op de korsten aan te brengen en de poeder in het open oppervlak van de wond aan te brengen, wat een matig pijnstillend resultaat gaf. De komende paar weken ontwikkelde de patiënt een pneumonie, was bedlegerig en kreeg geen methadonpoeder meer toegediend. Hij overleed ongeveer twee weken later.

## CASUS 3

De patiënt is een 72-jarige vrouw die in het ziekenhuis werd opgenomen na veelvuldige valpartijen en onvermogen zichzelf te redden in haar

eigen huis. Ze had een B-cel lymfoom in haar hals in een vergevorderd stadium met twee wonden aan de rechterkant van haar hals. De wonden waren 7,5 x 5,5 x 3,5 cm en 4 x 2 x 0,5 cm, beiden met necrotische wondranden. De patiënt klaagde over pijn tijdens de verbandwisseling en een constant ongemak in het halsgebied, maar haar pijn was niet consistent. De verpleging trof haar regelmatig zwervend en verward aan. Ze was niet in staat een pijnscore aan te geven en er leek sprake te zijn van een subacuut delier, waarschijnlijk als gevolg van haar ziekte. De patiënt had thuis de toegestane dosis hydromorfon, 3 mg iedere twaalf uur, genomen als pijnstilling vanwege de open wond. De overstap naar het langwerkende oxycodone verbeterde haar verwarring niet. Omdat ze nog steeds ongemak ervaarde, ondanks de hydromorfone, 1 tot 2 mg voorafgaand aan de verbandwisseling, werd het methadon/Stomahesive preparaat gegeven. Bij navraag rapporteerde de patiënt dat de medicatie haar pijn verminderde, maar ze kon dit niet aangeven op de pijnscoreschaal. Toen de ziekte vorderde, vormden de twee wonden zich samen tot één grote open wond van de trachea en de laterale hals tot het oor en breidde zich uit tot het sleutelbeen. De methadon/Stomahesive werd verhoogd van 2 g naar 5 g. De patiënt overleed tenslotte aan een pneumonie en aan het lymfoom.

## CASUS 4

Bij een 61-jarige vrouw met een groot hematoom op heup en zitvlak na een ongeval, ontstond, na een poging het hematoom te draineren, een geïnfecteerde, gapende wond van ongeveer 12 cm. Ze had pijnklachten aan de zijde van de wond, als ook neuropatische pijn over de gehele lengte van haar been. Morfine oraal gaf geen adequate pijnvermindering. Hierna werd methadon gedurende twee weken oraal gegeven om de neuropatische pijn te verminderen. Ze bemerkte geen verlichting bij het gebruik van methadon, ondanks een dosis van 20 mg iedere 8 uur. Ze ondervond heftige pijn tijdens verbandwisseling ondanks 60 mg mor-

fine subcutaan. De wond verloor veel vocht, er waren geen korsten aanwezig. Het methadon/Stomahesive mengsel werd aangebracht tot een totale dosis van 25 mg per dag (2,5 mg van het poeder-mengsel) gedurende drie dagen zonder enig verdovend effect. Het mengsel werd gestaakt, evenals de oraal toegediende methadon. Tenslotte reageerde haar neuropatische pijn op de combinatie Nortriptyline, een fentanylpleister samen met een subcutaan morfinepreparaat voor doorbraakpijnen en een goede wondverzorging, waardoor de wond genas.

## DISCUSSIE

Deze casussen laten zien dat methadon gebruikt kan worden als plaatselijke toediening in wonden en 24 uur of langer effectief kan zijn. Geen van de patiënten rapporteerde nadelige effecten van de methadon.

Methadon toegediend in een poeder blijkt het meest effectief te werken bij exudatieve wonden. Het poeder blijkt te kleven in droge wonden, wat leidt tot toename van korstvorming. Het methadon/Stomahesive mengsel doet geen afbreuk aan het genezen van wonden. Het grote ulcus uit casus 1 genas en verminderde in omvang, ondanks het dagelijkse gebruik van het poeder in de eerste twee maanden. Het is eerder beschreven dat preparaten die de inflammatie van een wond verminderen, bijdragen aan pijnvermindering en weefselherstel (8).

Een andere methode om methadon plaatselijk toe te dienen is om het te laten verklevan met een sodium hyaluron film, geknipt ter grootte van de wond (9). De film lost langzaam op gedurende 24 uur, zonder een residu achter te laten dat enige korstvorming in de wond zou kunnen bewerkstelligen. Dit zou ook kunnen helpen bij ondermijnende wonden die moeilijk bereikbaar zijn voor poeder of gel. Jammer genoeg zal dit de kosten voor bereiding dramatisch verhogen, terwijl de kostprijs minimaal is wanneer het wordt gecombineerd met Stomahesive poeder.

Casus 4 laat zien dat perifere opioïd-receptoren van een individu van

dezelfde populatie zijn als de centrale receptoren. Bovenstaande patiënten reageerden al binnen enkele uren en hadden geen enkel voordeel van het methadonpoeder na driedaagse toepassingen, noch hadden ze enig significante verbetering van verdoving met oraal toegediende methadon. Als er sprake was van verlichting van de pijn na de eerste toepassing van het plaatselijk toegediende opioïd had verhoging van de dosis het resultaat kunnen verbeteren. Echter bij de patiënt die geen effect bemerkte en gezien haar eerdere non-respons op de oraal toegediende methadon, werd er vanuit gegaan dat zij geen opioïdreceptoren had die gevoelig waren voor methadon.

Opname van plaatselijk toegediende methadon treedt op in casus 1 en casus 2. De opname is variabel en hangt waarschijnlijk af van het oppervlak van de wond dat geschikt is voor absorptie, van bedekking van de wond met korsten en van de lokale circulatie rondom de wond. Het is mogelijk dat als de absorptie voldoende is, het ook de pijn kan verminderen door middel van een centraal mechanisme.

## LITERATUUR

1. Stein C. **The control of pain in peripheral tissue by opioids.** N Eng J Med. 1995;332:1685-1690.
2. Jepson BA. **Relieving the pain of pressure sores.** Lancet. 1992;339:503-504.
3. Back IN, Findlay I. **Analgesic effect of topical opioids on painful skin ulcers.** J Pain Symptom Manage. 1995;10:493.
4. Twillmann RK, Long MD, Cathers TA, et al. **Treatment of painful skin ulcers with topical opioids.** J Pain Symptom Manage. 1999;17:288-292.
5. Flock P, Gibbs L, Sykes N. **Diamorphine-metrodianozale gel effective for treatment of painful infected leg ulcers.** J Pain Symptom Manage. 2000;20:396-397.
6. Flock P. **Pilot study to determine the effectiveness of diamorphine gel to control pressure ulcer pain.** J Pain Symptom Manage. 2003;25:547-554.
7. Zeppetella G, Paul J, Ribeiro DC. **Analgesic efficacy of morphine applied topically to painful ulcers.** J Pain Symptom Manage. 2003;25:555-558.

8. Krajnik M, Zylicz Z, Finlay I, et al. **Potential uses of topical opioids in palliative care-report of 6 cases.** Pain. 1999;80:121-125.
9. Luo Y, Kirker KR, Prestwich GD. **Cross-linked hyaluronic acid hydrogel films: new biomaterial for drug delivery.** J Control Release. 2000;69:169-184.

**\* Elly Doorn is dermatologie verpleegkundige in het UMC-U**