

# PIJNBEHANDELING BIJ ULCERA DOOR LOKALE TOEDIENING VAN MORFINE

D.J.A. Coenen-Janssen\*

Ulcera, zoals decubitus en oncologische ulcera, kunnen veel pijn veroorzaken. Vaak kan deze pijn onvoldoende behandeld worden met paracetamol en NSAID's en zal voor een systemisch opioïd gekozen moeten worden. Ook met een opioïd is de pijnbestrijding vaak moeilijk.

Met behulp van een literatuuronderzoek werd geprobeerd antwoord te krijgen op de volgende drie vragen: is behandeling met lokaal toegediende morfine een effectieve behandeling bij pijn ten gevolge van ulcera, wat is het werkingsmechanisme van lokaal toegediende morfine, en wat zijn de bijwerkingen van lokaal toegediende morfine?

Hiervoor werd literatuur gezocht met behulp van Medline. Er werden negen artikelen gevonden, waarvan vier artikelen met casusbeschrijvingen en twee gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische pilot-onderzoeken.

De perifere werking van morfine lijkt met het huidige beschikbare onderzoek aangetoond. Exogene opiaten kunnen door binding aan opioïdreceptoren in perifere weefsels zorgen voor analgesie.

In de literatuur werden 18 patiënten met een decubitusulcus, zes patiënten met een oncologisch ulcus en vier patiënten met andere ulcera behandeld met een lokaal opiaat, allen met goed resultaat en zonder duidelijke lokale of systemische nevenwerkingen.

Bij ulcera lijkt met perifere toediening van morfine adequate pijnstilling te kunnen worden bereikt, zonder systemische bijwerkingen.

Door de beperkte beschikbare informatie over effecten op wondgenezing en systemische effecten, is op dit moment alleen toepassing verantwoord bij pijn door ulcera in de palliatieve fase.

Grootschalige randomized clinical trials zijn nodig voordat duidelijk is of lokale toediening van opiaten bij pijn door ulcera op grotere schaal kan worden toegepast.

## INLEIDING

Pijn ten gevolge van ulcera is een frequent voorkomend probleem, waarvan de behandeling vaak moeilijk is. Immers, bij ulcera ontstaat vaak ernstige pijn die met systemische pijnmedicatie moet worden behandeld. Paracetamol en NSAID's zijn dan vaak onvoldoende effectief. Daardoor moet regelmatig een opiaat worden toegevoegd. De patiënt zal dan vaak geconfronteerd worden met de bekende nevenwerkingen van opiaten, zoals obstipatie, verwardheid, nausea, urineretentie en pruritus. Deze bijwerkingen kunnen een zeer negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven.<sup>1</sup>

In de volgende casus werd pijn ten gevolge van oncologische ulcera behandeld met morfine-gel, lokaal aangebracht in de wond.

In oktober 2003 werd de heer R, geboren in 1931, met een rectumcarcinoom opgenomen voor palliatieve zorg op een somatische verpleeghuisafdeling. Het carcinoom ging gepaard met multipale perianale fistels. Er was een sigmoïdrectomie ver-

richt, waarna een ontlastend stoma was aangelegd. Tevens had de patiënt radiotherapie ondergaan.

Aanvankelijk was de pijn, die werd veroorzaakt door de fistels, redelijk goed onder controle met fentanylpleister, 50 microgram/uur, en naproxen tweemaal daags 500 mg. Later werd oxycodon, tweemaal daags 10 mg, toegevoegd. De dosering van oxycodon en fentanyl werd in stappen verhoogd. In april 2004 was de pijnstilling met paracetamol 500 mg drie maal daags twee tabletten, fentanylpleister 150 microgram/uur en oxycodon tweemaal daags 80 mg onvoldoende. De dosis van de systemische opiaten werd steeds sneller verhoogd, maar het resultaat was maar matig en van korte duur. Op de stuit ontstonden in korte tijd vijf ulcererende wonden met een doorsnede van 0,5 à 3 cm, met veel inflammatie en exsudaat en vooral veel pijnklachten (figuur 1). Daarom werd gestart met morfine-gel 0,5% tweemaal daags lokaal aangebracht in de ulcera. Dit leidde direct tot vermindering van de pijn en verbetering van de nachtrust. Twee weken

later werd de frequentie verhoogd naar driemaal daags, omdat na het uitsproeien van de wonden en de fistels de pijn weer toenam. Ook dit had direct een goed resultaat. De systemische pijnmedicatie bleef bijna zes weken lang onveranderd. De pijnstilling werd door de patiënt continu als voldoende ervaren. Bijna zes weken nadat met de morfine-gel was begonnen, werd de dosering fentanyl pas weer opgehoogd. De ulcera waren inmiddels progressief toegenomen en de algehele conditie was verslechterd. Enkele weken later werd gestart met morfine via continue subcutane toediening. De morfine-gel werd gecontinueerd tot in juli 2004, enkele dagen voordat de heer R. overleed. De wondverzorging werd te belastend en de meerwaarde van de morfine-gel was niet meer duidelijk. In totaal is de morfine-gel drie maanden gebruikt.

De morfine-gel die wij gebruikten had de volgende samenstelling: morfine 0,5%, poloxamer 22%, carmellosum natricum 0,075%, glycerolum 20% en gedestilleerd water (57,4%).



Foto 1: oncologische perianale ulcera

Mijn ervaring naar aanleiding van deze casus is dat lokaal toegediende morfine een effectieve vorm van pijnbestrijding is bij oncologische ulcera. De lokale toediening van morfine is echter beslist geen standaard behandeling bij ulcera. Indien bewezen zou zijn dat lokaal toegediende morfine een effectieve behandeling is van pijn door ulcera (oncologische ulcera, decubitusulcera of andere ulcera) met weinig of acceptabele nevenwerkingen, zou dit een groot voordeel kunnen opleveren.

## METHODE

Met behulp van een literatuuronderzoek werd geprobeerd antwoord te krijgen op de volgende drie vragen.

- Is behandeling met lokaal toegediende morfine een effectieve behandeling bij pijn ten gevolge van ulcera?
- Wat is het werkingsmechanisme van lokaal toegediende morfine?
- Wat zijn de bijwerkingen van lokaal toegediende morfine?

Lokaal toegediende morfine werd gedefinieerd als morfine of diamorfine in een neutrale gel of in een gel voor wondbehandeling (Nugell, Intracite), lokaal aangebracht in de wond.

De eerste literatuurreferentie werd gevonden in het tijdschrift van de Nederlandse Vereniging van Verpleeghuisartsen. De overige gege-

vens zijn verzameld door literatuur te zoeken met behulp van Medline ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)). Er werd gezocht met de zoektermen 'topical opioïds', 'local morphine', 'Ulcers', 'peripheral mechanisms' en 'analgesia'. Er werden vier artikelen gevonden met casusbeschrijvingen en twee gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische pilot onderzoeken waarin de werkzaamheid van lokaal toegediende opiaten bij ulcera werd onderzocht. Over het werkingsmechanisme werden 3 artikelen gevonden.

## RESULTATEN

### Vraagstelling

**Is behandeling met lokaal toegediende morfine een effectieve behandeling bij pijn ten gevolge van ulcera?**

De Graas et al<sup>1</sup> beschreven een casus van een 80-jarige man, bekend met arteriële insufficiëntie, met een pijnlijke decubituswond op de hiel, graad 3-4, met een doorsnede van ongeveer 5 cm. Met paracetamol, naprosyne, MScontin en fentanylpleisters tot 75 microgram/uur werd onvoldoende pijnstilling bereikt. Bovendien ging de klinische toestand van deze patiënt sterk achteruit door sufheid, misselijkheid, verwardheid, bedlegerigheid en een sterke verslechtering van voedsel- en vochtinname. Hierop werd de wond lokaal behandeld met 0,05% morfine

in gel. De pijn was nu volledig onder controle en de systemische opiaten konden worden afgebouwd. Ook de bijwerkingen van de opiaten waren verdwenen.

Back en Finlay<sup>2</sup> beschrijven twee patiënten op een palliatieve zorgunit met een decubitusulcus en één patiënt met een oncologisch ulcus. De drie patiënten gebruikten systemische opioïden, daarnaast gebruikten twee patiënten NSAID's. De ulcera werden behandeld met diamorfine 10 mg in Intracite-gel. Alle drie de patiënten voelden zich comfortabeler door de toepassing van lokale morfine. Bij twee patiënten werd de diamorfine-gel korter dan een week toegepast omdat hun algemene conditie achteruitging; bij één patiënt werd de diamorfine-gel gedurende twee maanden gebruikt.

Door Krajnik et al. werden zes casussen beschreven waarin morfine lokaal werd toegepast.<sup>3</sup> In drie casussen werden ulcera behandeld. De eerste patiënt had een larynxcarcinoom met een ulcererend locoregionaal recidief in de hals en links supraclaviculair. Dit leidde tot hevige brandende pijn. Met morfinegel (0,08%) bleef de pijn onder controle tot aan het overlijden vier weken later.

Een 71-jarige vrouw met pijnlijke necrotische ulcera aan de benen, met een oppervlak van 480 cm<sup>2</sup>, werd behandeld met morfinegel 0,08%. De pijn verminderde aanzienlijk. De derde patiënte had een vulvacarcinoom met een oncologisch ulcus met mycose in de lies. De pijnbestrijding was onvoldoende, ondanks fentanylpleisters en orale morfine. De pijn kon goed onder controle worden gehouden met diamorfinepoeder in Intracite-gel. Omdat de inflammatie en infectie toenamen, werd hieraan 1% zilverulfadiazinecrème toegevoegd.

In het artikel van Twillman et al.<sup>4</sup> werden acht patiënten beschreven met pijnlijke ulcera die allen werden behandeld met morfine 0,1% in Intracite-gel. Het betrof ulcera ten gevolge van pyoderma gangraenosum, sacrale decubitus (drie patiën-

ten), een oncologisch ulcus bij een mammacarcinoom, diabetische voet, hydradenitis suppurativa en een melanoom. Zeven van de acht patiënten rapporteerden substantiële vermindering van de pijn. De achtste patiënt gaf aan dat de pijn minder sterk verminderde, maar de afname van de pijn was nog steeds significant.

In een gerandomiseerd dubbel blind placebo gecontroleerd, crossover pilot onderzoek van Zeppetella et al.<sup>5</sup> werden vijf patiënten, bekend met een vergevorderde maligniteit, met pijnlijk sacrale ulcera, twee dagen behandeld met 10 mg morfinesulfaat of placebo (water voor injectie), aangebracht op het ulcus. Na nog eens twee dagen kregen de patiënten die behandeld waren met morfinesulfaat, gedurende twee dagen een placebo. De patiënten die aanvankelijk een placebo kregen, werden nu behandeld met morfinesulfaat lokaal. De ervaren pijn werd gemeten met een visueel analoge schaal (VAS). Alle patiënten rapporteerden lagere VAS-scores bij de behandeling met morfinesulfaat.

In het gerandomiseerd dubbel blind placebogecontroleerd crossover pilot onderzoek van Flock<sup>6</sup> werden 13 patiënten met een graad-2 of graad-3 decubitus (twaalf sacrale

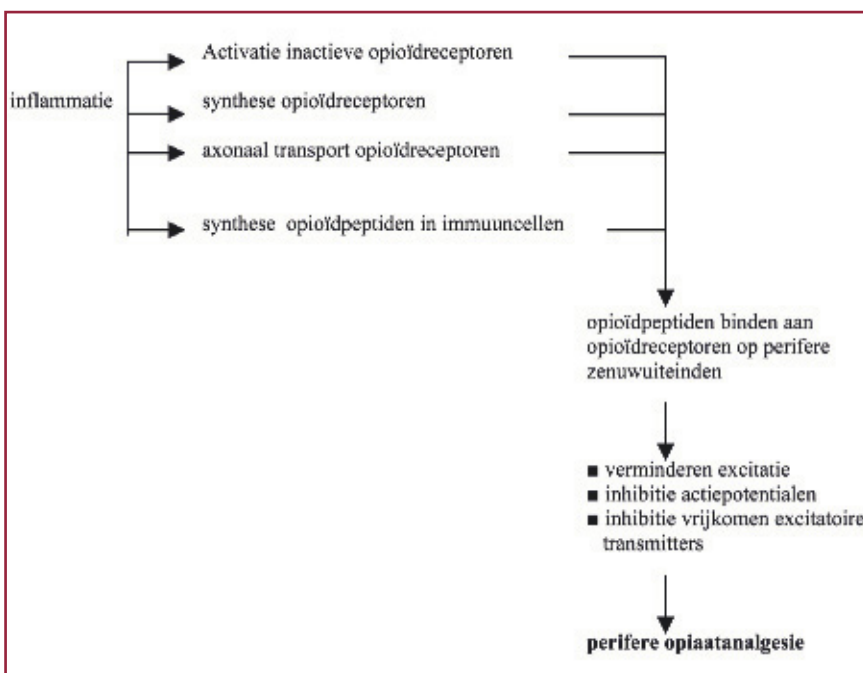
ulcera en een hielulcus) gerandomiseerd naar twee groepen. Eén groep werd eerst drie dagen behandeld met Intraside-gel, gevolgd door drie dagen diamorfine 0,1%. De andere groep werd eerst met diamorfine en daarna met Intraside-gel behandeld. Zeven patiënten voltooiden het onderzoek, twee patiënten overleden vóór randomisatie en één patiënt werd delirant na randomisatie en werd uitgesloten van de studie. Geen van de patiënten was behandeld met één van de gels uit het onderzoek. Drie andere patiënten overleden op dag 1, 4 en 5. De pijn werd gescoord door de verpleging als 'none' (0), 'mild' (1), 'moderate' (2), 'severe' (3) en 'overwelming' (4). Bij de zeven patiënten die het onderzoek voltooiden, verminderde de pijn significant na toediening van morfine-gel in vergelijking met de score aan het begin van de studie. De Intraside-gel had dit effect niet.

#### Subvraag I Wat is het werkingsmechanisme van lokaal toegediende morfine?

Stein et al.<sup>7</sup> toonden al in 1993 aan dat opiaten niet alleen centraal, maar ook perifeer hun analgetisch effect uitoefenen. Zij onderzochten de aanwezigheid van lokale opioïd-receptoren in perifeer weefsel met inflammatie. Van acht patiënten die

een artroscopie ondergingen werd met immunochemische technieken een synoviumbiopt onderzocht op de aanwezigheid van  $\beta$ -endorfine, met-enkefaline en dynorfine. In alle biopten werd synovitis aangetoond en in immuuncellen vond men  $\beta$ -endorfine en met-enkefaline. Dynorfine werd niet gevonden. Daarnaast verdeelden de onderzoekers 22 patiënten die een artroscopie ondergingen in twee groepen. Eén groep kreeg 0,04 mg naloxon intra-articulair, de andere groep kreeg 0,04 mg naloxon intraveneus. Elke patiënt kreeg een tevens placebo-injectie, intraveneus of in de knie. Postoperatieve pijn werd gemeten met behulp van een VAS, een numerieke schaal, de McGill pain questionnaire en aan de hand van het analgeticagebruik in de eerste 24 uur. Alle pijnscores waren significant hoger in de groep die intra-articulair naloxon toegediend had gekregen. Stein et al. concludeerden hieruit dat er opioïdpeptiden aanwezig zijn in synoviaal weefsel met inflammatie en dat deze peptiden de pijn kunnen remmen na een knieoperatie door een werking op de intra-articulaire opioïd-receptoren.

In de literatuur beschreven Stein<sup>8</sup> en Krajnik et al.<sup>3</sup> het volgende mechanisme. In perifeer weefsel met inflammatie kunnen drie verschillende typen opioïd-receptoren op primaire afferente neuronen actief worden. Dit zijn, afhankelijk van de aard en het stadium van de inflammatoire reactie,  $\delta$ -,  $\mu$ - of  $\kappa$ -receptoren. Deze activatie vindt plaats binnen enkele uren na inflammatie en wordt veroorzaakt door conformatieveranderingen. Mechanische en thermische factoren en chemische stoffen (waaronder bradykinine, histamine, serotonine, prostaglandinen, leukotriën, lage pH, cytokinen en peptiden, zoals substance P) lijken hierbij een rol te spelen.<sup>3</sup> Daarnaast vindt een toename van synthese en axonaal transport van opioïd-receptoren plaats (dit duurt enkele dagen). De aanwezigheid van inflammatie is van cruciaal belang voor de perifere antinociceptieve effecten van opiaten. Immuuncellen, zoals T- en B-lymfo-



Figuur 1: mechanisme perifere opiaatanalgesie

cyten, monocyten, macrofagen en mestcellen, die het geïnflammeerde weefsel infiltreren, synthetiseren significante hoeveelheden opioïdpeptiden, zoals  $\beta$ -endorfine en met-enkefaline. Deze opioïdagonisten bezetten de geactiveerde opioïdreceptoren van geïnflammeerd weefsel. Via de volgende drie mechanismen ontstaat dan het antinociceptieve effect: de excitabiliteit van het nociceptieve zenuwuiteinde kan worden veranderd of de voortgeleiding van actiepotentialen kan worden geremd. Daarnaast kan het vrijkomen van excitatoire transmitters van centrale of perifere einden van primaire afferente zenuwvezels worden geïnhibeerd.<sup>8</sup> Deze effecten treden op binnen enkele minuten na toediening van exogene morfine. Naast bovenstaande effecten lijkt morfine de pijn indirect te kunnen verminderen door vermindering van de inflammatie (figuur 2).<sup>3</sup>

Ribeiro et al.<sup>9</sup> beschreven onlangs een clinical trial waarin de biologische beschikbaarheid van morfine, die werd aangebracht in een ulcus, werd vergeleken met de beschikbaarheid bij subcutane toediening. Zij concludeerden dat morfine aangebracht in de wond, bij de meerderheid van de patiënten (vijf van de zes) niet geabsorbeerd werd. Bij de patiënt met het grootste ulcus (60 cm<sup>2</sup>) trad wel systemische absorptie op. Dit onderzoek ondersteunt de resultaten van eerdere onderzoeken, waarin beschreven werd hoe het analgetische effect van lokaal aangebrachte morfine lokaal en niet systemisch tot stand komt.

### Subvraag II

#### Wat zijn de bijwerkingen van lokaal toegediende morfine? (bijv. effecten op wondgenezing, systemische bijwerkingen)

De Graas et al.<sup>1</sup> beschreven in hun casus dat de graad 3-4-decubituswond aan de hiel tijdens het gebruik van de morfine-gel verslechterde van een nattende necrose naar een droge korst. Hierop werd de morfine-gel aanvankelijk gestopt, maar later opnieuw toegediend in combinatie met hydrogel. Hiermee ging de wond niet verder achteruit.

Back en Finlay<sup>2</sup> beschreven in hun drie casussen dat de toestand van de huid niet achteruit ging. Krajnik et al.<sup>3</sup> meldden in hun eerste casus dat er geen symptomen van morfinetoxiciteit optraden. Tevens werd geen tolerantie gezien. Tolerantie lijkt niet op te treden doordat endogene opiaten op perifere niveau niet interfereren met exogene agonisten. Op centraal niveau is dit proces wel verantwoordelijk voor het ontwikkelen van tolerantie.<sup>1</sup> Bij de acht patiënten die in het artikel van Twillman<sup>4</sup> werden beschreven, werden geen bijwerkingen als somnolentie, huidirritatie en vertraging van de wondgenezing gezien. Bij patiënten bij wie vóór de behandeling met morfine-gel de wondverzorging werd beperkt door de pijn, verbeterde de genezing van de wond.

In het onderzoek van Zeppetella,<sup>5</sup> waarin vijf patiënten met sacrale ulcera afwisselend werden behandeld met morfinesulfaat of placebo, werden geen bijwerkingen van lokaal morfinesulfaat gevonden.

In het pilotonderzoek van Flock,<sup>6</sup> waarin uiteindelijk zeven patiënten met decubitus de studie voltooiden, werd in de twee groepen geen verschil in bijwerkingen gezien.

## BESCHOUWING EN AANBEVELINGEN

De in het verleden gehanteerde opvatting dat opiaten hun analgetische effect slechts bereiken door een werking in het centrale zenuwstelsel, is inmiddels achterhaald. Op grond van het huidige beschikbare onderzoek lijkt een perifere werking van morfine aangetoond. In perifeer weefsel met inflammatie kunnen opioïdreceptoren op primaire afferente neuronen geactiveerd worden. Immuncellen die het geïnflammeerde weefsel infiltreren, synthetiseren significante hoeveelheden opioïdpeptiden. Deze opioïdagonisten bezetten de geactiveerde opioïdreceptoren van geïnflammeerd weefsel. Het antinociceptieve effect komt tot stand door verandering van de excitabiliteit van het nociceptieve zenuwuiteinde, remming van actiepotentialen of inhibitie van het vrij-

komen van excitatoire transmitters (zie figuur 2).<sup>8</sup> Het exacte perifere werkingsmechanisme van exogeen toegediende morfine roept echter nog enkele vragen op. Niet alleen is de duur van het effect nog onbekend, het is ook niet duidelijk of morfine stabiel actief is of gemetaboliseerd moet worden voor het zijn perifere werking kan uitoefenen. Van diamorfine wordt in het algemeen aangenomen dat het gedeacetyleerd moet worden alvorens het actief wordt. Mogelijk bestaat er een specifieke diamorfine-receptor. Indien morfine en diamorfine alleen gemetaboliseerd hun werking kunnen uitoefenen, hebben factoren zoals doorbloeding, necrose en infectie invloed op het analgetisch effect en heeft dit consequenties voor de eigenschappen van de wond die behandeld kan worden met exogene opiaten.<sup>5</sup>

In de beschreven literatuur werden in totaal 18 patiënten met een decubitusulcus behandeld met een lokaal opiaat. Bij allen werd een goed resultaat bereikt, zonder duidelijke lokale of systemische nevenwerkingen. Ook bij alle zes patiënten met een oncologisch ulcus (vijf in de literatuur en onze eigen casus) die werden behandeld met een lokaal opioïd was een positief effect op de pijn en op de kwaliteit van leven duidelijk zichtbaar.

Bij de vier patiënten met een diabetische voet, ulcus cruris, pyoderma gangrenosum en hydradenitis suppurativa had de behandeling eveneens een goed resultaat, zonder duidelijke bijwerkingen.

Omdat deze casusbeschrijvingen en pilotonderzoeken niet te vergelijken zijn - onder andere in wijze van selectie van patiënten, etiologie en ernst van het ulcus, andere wondkenmerken zoals necrose, soort en concentratie van het opioïd, toedieningsfrequentie, duur van de behandeling en meting van het resultaat - is een statische analyse niet mogelijk. De resultaten die in de huidige beschikbare literatuur worden beschreven, lijken veelbelovend wat betreft het pijnstillende effect van lokaal toegediende morfine. De

meeste literatuur betreft echter casusbeschrijvingen. Er zijn slechts twee kleine gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde crossover pilot onderzoeken beschikbaar, waarbij in één studie een aanzienlijke uitval optrad.

Er lijken geen lokale bijwerkingen te zijn en ook de systemische opname is te gering om tot systemische bijwerkingen te leiden. Echter, ook dit is slechts bij een zeer beperkte groep patiënten geobserveerd. In de pilot-onderzoeken zijn de patiënten slechts enkele dagen gevolgd, waardoor neveneffecten op langere termijn nog onvoldoende bekend zijn. De wonden, waarbij de werking van lokale morfine is onderzocht, zijn zeer divers in oorzaak, locatie, grootte en ernst. Ook werden diverse soorten lokale opioïden gebruikt, waaronder morfine 0,05% in gel, morfine 0,08% in gel, 0,1% morfine-gel in Intrasite, diamorfine 0,1%, diamorfine in Intrasite en morfinesulfaat (10mg). In de literatuur is onvoldoende informatie te vinden over de werkzaamheid van de verschillende concentraties, soorten opioïden en combinaties met middelen bij wondbehandeling.

Op basis van de beschikbare literatuur is er onvoldoende bewijs voor toepassing van lokale morfine op grote schaal. Door de beperkte beschikbare informatie over effecten op wondgenezing en over systemische effecten is mijns inziens alleen toepassing bij patiënten met oncologische ulcera in de palliatieve fase verantwoord. Daarnaast lijkt toepassing verantwoord bij decubitusulcera, waarbij wondgenezing geen haalbaar doel lijkt te zijn en waarbij pijnbehandeling met systemische opioïden onvoldoende resultaat oplevert of leidt tot onacceptabele bijwerkingen.

Grootschalige randomized clinical trials zijn nodig voordat duidelijk is of lokale toediening van opiaten bij pijn door ulcera op grotere schaal kan worden toegepast. Daarin moet in ieder geval worden onderzocht bij welke wonden lokale behandeling met een opiaat effectief is, welk opiaat in welke concentratie het meest

geschikt is, hoelang het effect duurt en wat de snelheid van het effect is, wat de effecten zijn op wondgenezing en of er systemische bijwerkingen zijn.

## CONCLUSIES

De resultaten die in de huidige beschikbare literatuur worden beschreven, lijken veelbelovend wat betreft het pijnstillende effect van lokaal toegediende morfine. De literatuur is echter nog zeer beperkt. De meeste literatuur betreft casusbeschrijvingen. Er zijn slechts twee kleine gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde crossover pilotonderzoeken beschikbaar. Er lijken geen lokale bijwerkingen te zijn en ook de systemische opname is te gering om tot systemische bijwerkingen te leiden. De bijwerkingen op langere termijn zijn nog onvoldoende bekend. In de huidige literatuur lijkt nog geen bewijs te zijn geleverd voor toepassing van lokale morfine op grote schaal. Door de beperkte beschikbare informatie over effecten op wondgenezing en over systemische effecten is mijns inziens alleen toepassing bij patiënten met oncologische ulcera in de palliatieve setting verantwoord. Daarnaast lijkt toepassing verantwoord bij decubitusulcera, waarbij wondgenezing geen haalbaar doel lijkt te zijn en waarbij pijnbehandeling met opioïden onvoldoende resultaat oplevert of leidt tot onacceptabele bijwerkingen.

Grootschalige randomized clinical trials zijn nodig voordat duidelijk is of lokale toediening van opiaten bij pijn door ulcera op grotere schaal kan worden toegepast.

**\*D.J.A. Coenen-Janssen, Stichting Proteion. Centrale Dienst Behandeling en Begeleiding. Verpleeghuisarts**

**Correspondentieadres:**

**Stichting Proteion**

**D.J.A. Coenen-Janssen**

**Postbus 4080**

**6080 AB Haelen**

**tel: 0475-587587**

**fax: 0475-587593**

**e-mail: daisycoenen@proteion.nl**

Met toestemming overgenomen uit het het Nederlands Tijdschrift voor Palliatieve Zorg.

## LITERATUUR

- 1 Graas de T., Ludwig K. Morfine als lokaal analgeticum. Tijdschrift voor verpleeghuisgeneeskunde 2004; 1: 4-5
- 2 Back I., Finlay I. Analgesic effect of topical opioids on painful skin ulcers. J Pain Symptom Manage 1995; 10: 493
- 3 Krajnik M., Zyllic Z., Finlay I. et al. Potential uses of topical opioids in palliative care - report of 6 cases. Pain 1999; 80: 121-5
- 4 Twillman R., Long T., Cathers T. et al. Treatment of painful skin ulcers with topical opioids. J Pain Symptom Manage 1999; 17: 288-92
- 5 Zeppetella G., Paul J., Ribeiro M. Analgesic efficacy of morphine applied topically to painful ulcers. J Pain Symptom Manage 2003; 25: 555-8
- 6 Flock P. Pilot study to determine the effectiveness of diamorphine gel to control pressure ulcer pain. J Pain Symptom Manage 2003; 25: 547-54
- 7 Stein C., Hassan A., Lehrberger K., et al. Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. Lancet 1993; 342: 321-4
- 8 Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. Anesth Analg 1993; 76: 182-91
- 9 Ribeiro M.D., Joel S.P., Zeppetella G. The bioavailability of morphine applied topically to cutaneous ulcers. J Pain Symptom Manage 2004; 27: 434-9