

Opioïden

[‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt in het Farmacotherapeutisch Kompas’]

Projectgroep

Drs. A.L. van Ojik, projectapotheker

Dr. P.A.F. Jansen, internist-geriater – klinisch farmacoloog

Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog

Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog

Wijzigingen t.o.v. voorgaande versie:

- Update zoekstrategie (t/m 2011), aanvullende artikelen toegevoegd
- Monografie buprenorfine aangepast
- Prescriptie-advies aangepast

Opiïden [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]

Inhoudsopgave

1. Algemene inleiding	5
1.1 Doel van de analyse	5
1.2 Definitie patiëntencategorie	5
1.3 Zoekstrategie	5
1.4 Methode van beoordeling en rapportage	8
1.5 Definities en afkortingen	9
2. Inleiding opioïden	10
2.1 Geneesmiddelengroep	10
2.2 Werkingsmechanisme	10
2.3 Selectie geneesmiddelen	10
2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelenselectie	11
3. Uitgangspunten beoordeling	12
3.1 Vaststellen indicatie	12
3.2 Keuze referentiegeneesmiddel	12
4. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep	13
4.1 Effectiviteit	13
4.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oude patiënt	13
4.2 Veiligheid	13
4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen	13
4.2.2 Interactiepotentieel	14
4.2.3 Belangrijke contra-indicaties	15
4.2.4 Farmacokinetiek	15
4.2.5 Farmacodynamiek	15
4.3 Ervaring	16
4.4 Gebruiksgemak	16
5. Prescriptie-advies voor kwetsbare oude patiënten	17
6. Referenties	18

Opioiden [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]

Bijlagen: Beoordelingsmodel en geneesmiddelrapporten

- I. Beoordelingsmodel
- II. Schematische weergave geneesmiddeleigenschappen
- III. Buprenorfine
- IV. Fentanyl
- V. Hydromorfon
- VI. Methadon
- VII. Morfine
- VIII. Nicomorfine
- IX. Oxycodon

1. Algemene inleiding

1.1 Doel van de analyse

Het doel van dit geneesmiddelrapport is het beoordelen of geneesmiddelen geschikt zijn voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt. Per geneesmiddel wordt een rapport opgesteld met een beschrijving van de criteria van het beoordelingsmodel op basis van de gevonden literatuur (bijlage I). Op basis hiervan worden de geneesmiddelen binnen de groep vergeleken. Zo wordt beoordeeld of het geneesmiddel:

- ✓ Positieve overwegingen heeft ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Geen duidelijke voor- of nadelen heeft ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Sterk negatieve overwegingen heeft ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor ongeschikt voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.

In de algemene inleidende tekst van de gekozen geneesmiddelengroepen in het Farmacotherapeutisch Kompas wordt een paragraaf ‘Ouderen’ toegevoegd. Hierin worden korte onderbouwde aanbevelingen gedaan voor de keuze van een middel uit de groep voor de kwetsbare oude patiënt. Een voorstel hiervoor wordt gegeven in hoofdstuk 5.

1.2 Definitie patiëntencategorie

In de literatuur worden verschillende definities van kwetsbaarheid (frailty) onderscheiden. Het gaat hierbij altijd om oude patiënten, met een verhoogd risico op bijwerkingen door een combinatie van somatische, psychische en sociale problematiek. Hierbij wordt geen absoluut leeftijdscriterium gehanteerd. Bij literatuuronderzoek wordt specifiek gezocht naar studies bij kwetsbare ouderen. Dit wordt onder andere geoperationaliseerd door te kiezen voor: patiënten in verpleeg- en verzorgingshuizen, afdelingen geriatrie, hoge leeftijd (in principe > 65 jaar).

1.3 Zoekstrategie

De therapeutische waarde bij kwetsbare oude patiënten van de verschillende geneesmiddelen wordt beoordeeld op basis van door de projectgroep vastgestelde beoordelingscriteria (bijlage I). De items werkzaamheid/effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak en ervaring gelden als hoofdcriteria. Om op gestructureerde wijze gegevens uit de literatuur te verzamelen wordt van tevoren een zoekstrategie opgesteld.

Keuze database: PubMed, Cochrane

Zoeken vanaf: 1966

Zoeken tot: december 2011

Opioïden **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']**

Per geneesmiddel zullen eerst met behulp van de SPC-tekst, het Farmacotherapeutisch Kompas en het Informatorium Medicamentorum waar mogelijk de items uit het beoordelingsmodel worden ingevuld. Voor overige items zal literatuuronderzoek worden verricht. In het literatuuronderzoek worden een aantal vaste onderdelen onderscheiden, namelijk effectiviteit, veiligheid, farmacodynamiek en -kinetiek. Deze onderwerpen vereisen een specifieke zoekstrategie, die hieronder nader wordt uitgewerkt.

Effectiviteit

De effectiviteit van een geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten wordt bepaald aan de hand van een specifieke indicatie die bij ouderen belangrijk wordt geacht (hoofdstuk 3.1).

Voor een heldere beschrijving van domein, determinant en uitkomst wordt een PICO opgesteld. Aan de hand hiervan wordt de vraagstelling geformuleerd.

Patiënten: Elderly, aged, geriatrics, pain

Interventie: Naam geneesmiddel

Comparison: Referentiegeneesmiddel morfine (hoofdstuk 3.2)

Outcome: pain, ADL

Vraagstelling:

Wat is het verschil in effectiviteit tussen het geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel op het gekozen eindpunt bij de kwetsbare oude patiënt?

De search zal er als volgt uitzien:

- *Geneesmiddel* [TITLE/ABSTRACT] AND morphine AND pain AND (elderly OR aged OR geriatrics) Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review
- “Analgesics, Opioid” [Mesh] AND elderly Limits: Meta-Analysis

Veiligheid

Voor het beantwoorden van de vraag of een geneesmiddel veilig toe te passen is bij kwetsbare ouderen, wordt het literatuuronderzoek niet beperkt tot een specifieke indicatie.

Vraagstelling:

Is er verschil in de frequentie en ernst van het optreden van bijwerkingen of interacties tussen geneesmiddelen binnen de geneesmiddelengroep bij kwetsbare oude patiënten. Zijn er aanwijzingen dat specifieke bijwerkingen bij een bepaald geneesmiddel vaker optreedt bij kwetsbare oude patiënten dan bij jongere patiënten?

De search zal er als volgt uitzien:

- “Analgesics, Opioid” [Mesh] AND “Drug toxicity” [Mesh:NoExp] Limits: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years

Opioiden [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]

Farmacokinetiek en farmacodynamiek

Voor beantwoorden van de vraag of de farmacokinetiek of farmacodynamiek bij ouderen anders is dan bij jongeren, wordt de volgende zoekstrategie toegepast:

- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND elderly AND “pharmacokinetics” [Mesh] Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-analysis, Randomized Controlled Trial, Review
- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND elderly AND “pharmacodynamics” [All Fields] Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review

Om aanvullende relevante publicaties te vinden, worden van de belangrijke artikelen de referenties beoordeeld.

Selectie van artikelen vindt plaats op basis van de volgende in- en exclusiecriteria:

- Inlusiecriteria
 - Artikel in Nederlands, Engels of Duits
 - Artikel in andere taal, maar met abstract in het Engels
 - Bestudeert het geneesmiddel voor de juiste indicatie in de juiste patiëntenpopulatie en maakt vergelijking met referentiegeneesmiddel
- Exclusiecriteria
 - Wanneer de kwetsbare oude patiënt in het beschreven onderzoek niet wordt meegenomen in de analyse
 - Artikelen waarin het vergelijkende geneesmiddel(en) niet in Nederland wordt voorgeschreven

1.4 Methode van beoordeling en rapportage

Bij de beoordeling wordt in principe gekozen voor in ‘peer reviewed’ tijdschriften gepubliceerde studies. Het beoordelen van de kwaliteit van de gevonden literatuur vindt plaats met de ‘CBO level of evidence’. Hierbij wordt een studie verricht bij de kwetsbare ouderen zwaarder gewogen dan onderzoek verricht in een andere populatie.

Zoals in hoofdstuk 1.1 is beschreven zal per geneesmiddel uiteindelijk een conclusie worden geformuleerd. Om de conclusie visueel te verduidelijken wordt per geneesmiddel een kleur toegekend, met de volgende betekenis:

- ✓ Groen: Het geneesmiddel heeft positieve overwegingen ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Wit: Het geneesmiddel heeft geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Oranje: Het geneesmiddel heeft sterk negatieve overwegingen ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor niet geadviseerd voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.

1.5 Definities en afkortingen

Definitie	Betekenis
Effectiviteit	Een geneesmiddel is effectief als het werkzaam is en uit onderzoek, gemeten aan de hand van een finale parameter, blijkt dat de toepassing in de dagelijkse praktijk resulteert in het beoogde doel van de behandeling.
Ervaring	De ervaring met een geneesmiddel is de mate waarin (beperkt, voldoende, ruim) men in de dagelijkse praktijk de voor- en nadelen zoveel mogelijk heeft leren kennen en hanteren.
Gebruiksgemak	Het gebruiksgemak is de mate van gebruikersvriendelijkheid. Naarmate de belasting voor de patiënt bij gebruik van het geneesmiddel toeneemt, neemt het gebruiksgemak af.
Klinische relevantie	Een statistisch significant verschil is pas betekenisvol indien het verschil voor de klinische praktijk van wezenlijk belang is ofwel klinische relevantie heeft.
Kwaliteit van leven	De kwaliteit van leven betreft de gezondheidstoestand van de patiënt en wordt gedefinieerd als het functioneren van personen op het fysieke, psychische en sociale gebied. Deze gebieden kunnen nog worden onderverdeeld in meer specifieke domeinen, zoals lichamelijk functioneren en pijn die beide deel uitmaken van het fysieke domein van kwaliteit van leven. Aspecten die niet direct in relatie staan tot ziekte en gezondheidszorg blijven buiten beschouwing.
Kwetsbare ouderen	Kwetsbaarheid wordt beoordeeld op basis van patiëntkenmerken. Er wordt geen expliciete leeftijdsgrens gehanteerd. Onder kwetsbare ouderen worden patiënten verstaan met een verhoogd risico op bijwerkingen door een combinatie van verminderde nierfunctie, cognitieve problemen, comorbiditeit en polyfarmacie.
Projectgroep	Bestaat uit 4 personen, 1 klinisch geriater – klinisch farmacoloog, 2 ziekenhuisapothekers – klinisch farmacologen en 1 projectapotheker.
Referentiegeneesmiddel	Behandeling die in de algemene populatie als de standaard behandeling wordt geadviseerd (volgens richtlijnen CBO, NHG)
Therapeutische waarde	De therapeutische waarde is de som van de waardering van alle voor de behandeling relevante eigenschappen van een geneesmiddel die samen bepalend zijn voor de plaats van het middel binnen de therapie in vergelijking met andere beschikbare behandelmogelijkheden.
Werkzaamheid	Een geneesmiddel is werkzaam als de farmacologische werking bij toepassing in klinisch onderzoek, doorgaans gemeten aan de hand van een intermediaire uitkomst, resulteert in een therapeutisch effect.

Afkorting	Betekenis
CBO	Centraal Begeleidings Orgaan kwaliteitsinstituut
GIP	Genees- en hulpmiddelen Informatie Project
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap

2. Inleiding opioïden

2.1 Geneesmiddelengroep

Opioïden worden als analgeticum toegepast en kunnen worden onderscheiden in *partiële agonisten/antagonisten* (buprenorfine, pentazocine) en *opiaatagonisten*. Opiaatagonisten zijn te verdelen in *opiumalkaloïden* (morphine en codeïne) en *synthetische opiaatagonisten* (methadon en de daarvan afgeleiden dextromoramide en dextropropoxyfeen; alfentanil, fentanyl, hydromorfon, nicomorfine, oxycodon, pethidine, piritramide, remifentanil, sufentanil en tramadol).

2.2 Werkingsmechanisme

Opioïden stimuleren zowel centraal als perifeer gelegen opioïdreceptoren. De belangrijkste opioïdreceptoren zijn de (mu) μ -, (kappa) κ - en (delta) δ -receptoren. Analgesie wordt vooral verkregen door stimulatie μ - en κ -receptoren in het centrale zenuwstelsel. Alle opiaatagonisten stimuleren de μ -receptor, in een aantal gevallen ook de κ -receptor en soms de δ -receptor. Partiële agonisten/antagonisten werken hoofdzakelijk als agonist op de μ -receptor, maar geven geen of minder activering hiervan ten opzichte van de opiaatagonisten. Door binding aan de perifeer gelegen opioïdreceptoren remmen opioïden de darmmotiliteit en de intestinale secretie, waardoor vaak gastro-intestinale problemen ontstaan.

2.3 Selectie geneesmiddelen

Om ervoor te zorgen dat alleen relevante geneesmiddelen worden beoordeeld, wordt van tevoren een selectie gemaakt (tabel 1). Hierbij worden de volgende criteria gehanteerd:

- Maximaal 10 geneesmiddelen
- Meest frequent voorgeschreven geneesmiddelen; op basis van prescriptiecijfers (GIPeilingen)
- Expert opinion (er wordt voor gezorgd dat alle geneesmiddelklassen/ -karakteristieken vertegenwoordigd zijn in de selectie; er is ruimte voor veelbelovende geneesmiddelen die nieuw op de markt zijn en daardoor nog geen hoog prescriptiecijfer hebben)

De lijst van te beoordelen preparaten wordt door de projectgroep vastgesteld.

Opioïden [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]

Tabel 1: Prescriptiecijfers (GIPeilingen) van opioïden in Nederland in 2008

Opioïden	GIPeilingen Aantal gebruikers 2008
Tramadol	332.970
Oxycodon	96.384
Fentanyl	62.226
Morfine	60.076
Buprenorfine	7.547
Methadon	7.448
<i>Dextropropoxyfeen</i>	2.358
Nicomorfine	2.156
Hydromorfon	951
<i>Pentazocine</i>	746
<i>Pethidine</i>	555
<i>Piritramide</i>	229
<i>Dextromoramide</i>	155
<i>Sufentanil</i>	16
<i>Alfentanil</i>	0
<i>Remifentanil</i>	0

2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelenselectie

Dextropropoxyfeen is niet in de geneesmiddelbeoordeling meegenomen vanwege het doorhalen van de handelsvergunning in juni 2010. Pentazocine en pethidine zijn niet geschikt geacht voor de behandeling van chronische pijn en worden, mede vanwege de lage prescriptiecijfers, niet meegenomen in de beoordeling. Het gebruik van dextromoramide is op grond van het bijwerkingenprofiel obsoleet bevonden en daarom niet meegenomen in de geneesmiddelbeoordeling. Gezien het indicatiegebied en hoofdzakelijke intramurale gebruik, zijn ook piritramide, alfentanil, remifentanil en sufentanil niet in de beoordeling meegenomen. Door de projectgroep is besloten tramadol, ondanks de hoge prescriptiecijfers, niet in de geneesmiddelbeoordeling mee te nemen. Als zwakwerkend opioïd biedt tramadol qua effectiviteit geen voordelen boven de sterk werkende opioïden. Diverse studies laten zien dat tramadol heftige pijn slechts in geringe mate doet afnemen terwijl het bijwerkingenprofiel vergelijkbaar is met de sterk werkende opioïden.^{1,2}

3. Uitgangspunten beoordeling

3.1 Vaststellen indicatie

Opioïden worden bij voorkeur alleen toegepast bij pijn, die niet óf niet meer voldoende kan worden bestreden met niet-opioïde pijnstillers of met andere therapeutische maatregelen. Binnen de gestelde indicatie kan onderscheid worden gemaakt tussen acute pijn en chronische pijn. Bij chronische pijn is het geneesmiddelgebruik langdurig waardoor meer kans bestaat op cumulatie en het optreden van bijwerkingen. Om laatst genoemde redenen is de indicatie chronische pijn voor kwetsbare ouderen het meest relevant. In dit rapport wordt bij de beoordeling van opioïden daarom uitgegaan van de indicatie chronische pijn.

3.2 Keuze referentiegeneesmiddel

In de NHG richtlijn ‘pijnbestrijding’ wordt voor de behandeling van pijn, onvoldoende behandeld door niet-opioïde pijnstillers, tramadol als eerste keuze aanbevolen. Wanneer de patiënt heftige pijn heeft, wordt deze stap meestal overgeslagen en gaat de voorkeur uit naar een morfinepreparaat.

In de CBO richtlijn ‘postoperatieve pijnbehandeling’ wordt bij matige postoperatieve pijn tramadol aanbevolen. In de CBO richtlijn ‘pijn bij kanker’ wordt het gebruik van tramadol echter afgeraden. Sterk werkende opioïden zijn voor de behandeling van pijn bij kanker de geneesmiddelen van eerste keus. Tramadol wordt in Nederland het meest frequent voorgeschreven, maar is als enig zwakwerkend opioïd moeilijk te vergelijken met sterk werkende opioïden. Wanneer het gebruik van een sterk werkend opioïd geïndiceerd is, gaat vanwege de ruime ervaring en de beschikbaarheid van diverse toedieningsvormen, de voorkeur uit naar morfine (NHG richtlijn). Om laatst genoemde reden wordt morfine als referentiegeneesmiddel gekozen.

4. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep

4.1 Effectiviteit

4.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oude patiënt

In de oude patiëntenpopulatie zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen morfine en de overige sterk werkende opioïden. Er zijn geen belangrijke verschillen in effectiviteit tussen de opioïden onderling aangetoond. NB voor nicomorfine zijn geen studies gepubliceerd die de rectale toedieningsvorm vergelijken met placebo of andere sterk werkende opioïden.

4.2 Veiligheid

4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen

De opioïden hebben als geneesmiddelgroep een aantal bijwerkingen gemeen. De meest voorkomende bijwerkingen misselijkheid en braken, obstipatie, sufheid, hallucinaties, duizeligheid, urineretentie, ademhalingsdepressie en hypotensie zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Misselijkheid en braken treedt vooral op in het begin van de behandeling en is een bijwerking die wordt gezien bij alle opioïden.

Obstipatie is een belangrijk probleem, vooral bij chronische behandeling. In verschillende studies werd de bijwerking obstipatie bij gebruik van transdermaal fentanyl minder gemeld dan bij gebruik van oraal morfine.^{3,4} Laxeren is vereist zodra een patiënt chronisch opioïden gebruikt, ook bij gebruik van fentanyl.

Bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel

Verwardheid en hallucinaties treden vooral op bij ouderen. In verschillende studies werd de bijwerking hallucinaties bij gebruik van oxycodon niet of minder gemeld in vergelijking met morfine.^{5,6} In een studie van Maddocks (n=19, leeftijd 63-79 jaar) werd bij ongeveer de helft van de patiënten een verbetering van de cognitieve functies gezien wanneer patiënten met een acuut delier bij parenterale toediening van morfine werden overgezet op subcutane toediening van oxycodon.⁷ Een patiënt die slecht reageert op een opioïd qua pijnstilling of qua bijwerkingenprofiel, blijkt in de praktijk vaak beter te reageren op een ander opioïd. Mogelijk is opioïdrotatie verantwoordelijk voor de genoemde verbetering en zal een omzetting van oxycodon naar morfine ook een verbetering van de cognitieve functies laten zien. Hier zijn echter geen studies over gepubliceerd. Alhoewel er aanwijzingen zijn dat oxycodon ten opzichte van morfine mogelijk een lagere incidentie van CNS-achtige bijwerkingen heeft, zijn hierover nog onvoldoende gegevens beschikbaar. De kleine verschillen kunnen echter van betekenis zijn voor de individuele patiënt.

Ademhalingsdepressie komt vooral voor bij te hoog gedoseerde opioïden, maar vrijwel niet bij de behandeling van chronische hevige pijn.

Opioïden [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]

Alle opioïden geven een geneesmiddelinteractie met opiaatantagonisten naloxon en naltrexon. In sommige gevallen worden opioïden echter bewust met een opiaatantagonist gecombineerd. In dat geval is de interactie minder of niet relevant.

4.2.3 Belangrijke contra-indicaties

De contra-indicaties acute ademhalingsdepressie en ernstig obstructief longlijden zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk en gelden voor alle sterk werkende opioïden. Daarnaast is voor methadon de contra-indicatie aangeboren of verworven QT-intervalsyndroom van belang.

4.2.4 Farmacokinetiek

- Opioïden zijn sterk werkzame stoffen waardoor bij overdosering snel bijwerkingen optreden. Titratie van de dosering op geleide van effect en bijwerkingen is daarom van groot belang.
- Opioïden worden voornamelijk door de lever gemetaboliseerd. Bij het toenemen van de leeftijd neemt de activiteit van bepaalde cytochromenzymen en het levermetabolisme af waardoor de biologische beschikbaarheid van opioïden kan stijgen. Extra voorzichtigheid bij het voorschrijven van opioïden bij ouderen is daardoor vereist.⁸
- Er is een verschil in eliminatiehalfwaardetijd tussen de verschillende opioïden. Morfine, oxycodon hydromorfon en nicomorfine hebben een korte halfwaardetijd (< 3 uur), terwijl buprenorfine (transdermaal), fentanyl (transdermaal) en methadon een lange halfwaardetijd (> 10 uur) hebben.
- Verschillende studies laten grote interindividuele verschillen in de farmacokinetiek van methadon zien.⁹ Genetische polymorfismen kunnen een bijdrage leveren aan deze interindividuele verschillen.¹⁰ Bij chronisch gebruik van methadon treedt cumulatie op, waardoor dosisverlaging en verlenging van het dosisinterval nodig zijn. Voorzichtigheid is geboden vanwege de moeilijke instelbaarheid, vooral in de oude patiëntenpopulatie.
- Nierfunctie: Het wetenschappelijk instituut van de KNMP adviseert bij gebruik van morfine alert te zijn op cumulatie van het actieve metaboliet, waardoor een lagere dosering nodig kan zijn. Bij verminderde nierfunctie kan theoretisch gezien cumulatie van de metabolieten van fentanyl en methadon optreden. De farmacokinetische eigenschappen van hydromorfon kunnen gewijzigd zijn. Voor alle opioïden is bij nierfunctiestoornissen aanpassing van de dosering meestal niet noodzakelijk. Bij acute ernstige nierfunctiestoornissen kan aanpassing van de dosering echter wel noodzakelijk zijn. Opioïden worden ingesteld op geleide van effect en bijwerkingen, dit is bij een verminderde nierfunctie niet anders.

4.2.5 Farmacodynamiek

Receptorbindingsprofiel

Gezien het bijwerkingenprofiel zijn er aanwijzingen dat opioïden affiniteit hebben voor receptoren die aanleiding kunnen geven tot sedatie, anticholinerge- of orthostatistische effecten. Sedatieve en psychomimetische effecten worden veroorzaakt door activering van de κ -receptor. Er zijn geen studies verricht die het receptorbindingsprofiel van de opioïden beschrijven.

Opioïden [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt’]

Uit een studie van Holdsworth¹¹ bleek de oude patiëntenpopulatie in vergelijking met de jongere patiëntenpopulatie gevoeliger te zijn voor fentanyltoxiciteit. De grote gevoeligheid van ouderen voor fentanyltoxiciteit is mogelijk te wijten aan de ‘grove’ doseringsstappen van transdermaal fentanyl in combinatie met de grotere gevoeligheid voor opioïden bij ouderen. Geadviseerd wordt om oude kwetsbare patiënten bij gebruik van transdermaal fentanyl zorgvuldig te monitoren en te controleren op symptomen van fentanyltoxiciteit.

Invloed op motoriek

Opioïden kunnen op diverse manieren de motoriek beïnvloeden. De bijwerkingen sufheid en orthostatische hypotensie kunnen de mobiliteit verslechteren. Op theoretische gronden wordt verwacht dat door de genoemde bijwerkingen een verhoogde valneiging kan ontstaan.

Invloed op cognitie

Bijwerkingen die vaak optreden bij het gebruik van opioïden zijn verwardheid en hallucinaties. Deze bijwerkingen treden vooral op bij ouderen en kunnen de cognitie mogelijk in negatieve zin beïnvloeden.

4.3 Ervaring

Opioïden zijn al sinds de jaren 20 van de vorige eeuw op de markt. Van de geselecteerde geneesmiddelen is oxycodon het langst op de Nederlandse markt, namelijk sinds 1917. Morfine, het referentiegeneesmiddel, kwam later op de markt, sinds 1986. De transdermale toedieningsvormen van fentanyl en buprenorfine zijn sinds 1995 respectievelijk 2004 in de handel. Geconcludeerd kan worden dat voldoende ervaring is opgedaan met het gebruik van opioïden.

4.4 Gebruiksgemak

Bij de medicamenteuze behandeling van chronische pijn gaat vanwege het gebruiksgemak de voorkeur uit naar de orale of transdermale toedieningsvorm met gereguleerde afgifte.

Morfine, oxycodon en hydromorfon zijn beschikbaar als oraal preparaat met gereguleerde afgifte en kunnen 1-2 maal daags gedoseerd worden. Van buprenorfine en respectievelijk fentanyl zijn een 4- en 7-daagse pleister en 2-3 daagse pleister in de handel. Van nicomorfine is alleen een rectale toedieningsvorm in de handel. Voor alle opioïden geldt dat gedoseerd moet worden op geleide van effect en bijwerkingen. Extra voorzichtigheid is geboden bij de kwetsbare oude patiënt.

5. Prescriptie-advies voor kwetsbare oude patiënten

Aanwijzingen bij het gebruik van opioïden door kwetsbare ouderen

Indien voor de chronische behandeling van pijn bij kwetsbare oude patiënten moet worden gekozen voor een sterk werkend opioïd gaat de voorkeur uit naar buprenorfine, fentanyl, hydromorfon, morfine en oxycodon. Vanwege het gebruikersgemak genieten de orale preparaten met gereguleerde afgifte van morfine, oxycodon en hydromorfon of de transdermale toedieningsvorm van fentanyl en buprenorfine de voorkeur.

Bij hevige pijn kan tramadol als zwakwerkend opioïd onvoldoende effectief zijn. Tramadol heeft een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel als de sterk werkende opioïden.

Bij de behandeling met opioïden moet standaard een laxans worden voorgeschreven.

‘Opioïden en kwetsbare oude patiënten’: Advies per geneesmiddel

Geneesmiddel	Advies	Verantwoording/ opmerking
Buprenorfine	Wit	Transdermale toedieningsvorm
Fentanyl	Wit	Transdermale toedieningsvorm Bijwerkingen sufheid en obstipatie minder gemeld, co-prescriptie van laxantia is echter ook bij gebruik van fentanyl gewenst
Hydromorfon	Wit	
Methadon	Oranje	Groot interactiepotentieel, NB verlenging QT-interval, kans op cumulatie door lange halfwaardetijd, lastig instelbaar door grote interindividuele verschillen in de farmacokinetiek
Morfine	Wit	Verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 10 ml/min): een dosisreductie kan noodzakelijk zijn vanwege een potentieel risico op accumulatie van de actieve metaboliet
Nicomorfine	Oranje	Beperkte evidence voor effectiviteit Weinig ervaring, alleen rectale toedieningsvorm beschikbaar
Oxycodon	Wit	

Referenties

- [1] Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, Porzio G, Marchetti P, Varrassi G. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:409-416.
- [2] 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;13:888-894
- [3] Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Horbay GL, Richarz U, Simpson K. 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 Sep; 20(9):1419-1428.
- [4] 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. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13:254-261.
- [5] Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silverstein PT, Citron ML, Bressler L, Weinstein SM, Kaiko RF, Buckley BJ, Reder RF. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double blind, parallel-group study. *Eur J Pain.* 1998;2:239-249.
- [6] Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;47:639-646.
- [7] Maddocks I, Somogyi A, Abott F, Hayball P, Parker D. Attenuation of Morphine-Induced Delirium in Palliative Care by Substitution with Infusion of Oxycodone. *J Pain Symp Man.* 1996 sep;12(3):182-189.
- [8] Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: An analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61(3):331-339.
- [9] Fainsinger R, Schoeller T, Bruera E. Methadone in the management of cancer pain: a review. *Pain.* 1993;52:137-147.
- [10] Crettol S, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Gothuey I, Monnat M, Eap CB. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80(6):668-681.
- [11] Holdsworth MT, Forman WB, Killilea TA, Nystrom KM, Paul R, Brand SC, Reynolds R. Transdermal Fentanyl disposition in Elderly Subjects. *Gerontology.* 1994;40:32-37.

Beoordelingsmodel [‘Belangrijke criteria voor de kwetsbare oude patiënt’]

Beoordelingsmodel

Werkzaamheid/ effectiviteit

- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?
- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie
- Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?
- Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt? (alleen van toepassing bij geneesmiddelen die ter preventie worden voorgeschreven)

Veiligheid

- Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.
- Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren? (o.a. is het geneesmiddel een inductor, remmer of substraat van CYP-enzymen)
- Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Farmacokinetische beoordeling

- Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?
- Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?
- Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Farmacodynamische beoordeling

- Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (binding aan muscarinereceptor)
- Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)
- Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan α -receptor)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan D₂-receptor; achteruitgang mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)
- Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Ervaring

- Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?
- Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?
- Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Gebruiksgemak

- Doseringfrequentie
- Toedieningsvorm

Geneesmiddel	Buprenorfine	Fentanyl	Hydromorfon	Methadon	Morfine	Nicomorfine	Oxycodon
Evidence effectiviteit in geriatrische populatie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Evidence effectiviteit in algemene populatie	=	=	=	=	=	NB	=
Number needed to treat	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Veiligheid, bijwerkingen Gastro-intestinaal	0	+	0	0	0	0	0
Veiligheid, bijwerkingen Cardiovasculair	0	0	0	-	0	0	0
Interactiepotentieel	0	0	0	-	0	0	0
Contra-indicaties	0	0	0	-	0	0	0
Halfwaardetijd	10-24 uur 22-36 uur	22-25 uur	2-3 uur	15-60 uur	2-3 uur	2-3 uur	2-3 uur
Eliminatie afhankelijk van nierfunctie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Smalle therapeutische breedte	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Anticholinerge effecten	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Sedatieve effecten	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Orthostatische effecten	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Bewegingsstoornissen	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Bloedingsrisico	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Effecten op cognitie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Effecten op voedselinname	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Registratie op hoofdindicatie aanwezig	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Advies binnen professionele behandelrichtlijnen	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	Nee	Ja
Ervaring	Voldoende 1978	Voldoende 1963	Voldoende 1926	Voldoende 1947	Voldoende 1986	Voldoende 1957	Voldoende 1917
Toedieningsvorm	P: 4-daags P: 7-daags	P, I	C: met en zonder gereguleerde afgifte	D, T	C: met gereguleerde afgifte T: met gereguleerde afgifte D, Z, I	Z	C, D T: met gereguleerde afgifte
Doseringsfrequentie	1xper 4 dagen 1xper 7 dagen	Transdermaal: 1xper 2-3 dagen IV: als continue infusie	4-6 dd 2 dd	4-6 dd	PO + rectaal: zn elke 4 uur PO: 2dd (gereguleerde afgifte) SC+IM: zn elke 4 uur SC+IV: als continue infusie	4-6 dd	Gewoon preparaat: 4-6 dd Gereguleerde afgifte: 2 dd

= : Geen verschil t.o.v. referentiegeneesmiddel
NB : Niet beschreven
NVT : Niet van toepassing
C : Capsule
Z : Zetpil
I : Injectievloeistof

- : Negatieve overweging binnen groep
0 : Neutraal binnen groep
+ : Positieve overweging binnen groep
T : Tablet
D : Drank
P : Pleister

Buprenorfine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen buprenorfine en morfine in de oude patiëntenpopulatie.

In een studie van Gianni et al.¹ werd de effectiviteit en veiligheid van transdermaal buprenorfine geëvalueerd. Drieënnegentig ouderen (gemiddelde leeftijd 79,7 jaar) met chronische niet-maligne pijn werden geïnccludeerd. De initiële dosering van buprenorfine was 17,5 µg/uur. Na een observatieperiode van drie maanden varieerde de dosering tussen 11,7 µg/uur en 70 µg/uur (gemiddeld 34,2 µg/uur). De auteurs van deze open, ongecontroleerde observationele studie concludeerden dat transdermaal buprenorfine een effectief en veilig geneesmiddel is voor de behandeling van ouderen met niet-maligne pijn.

Een post marketing studie van Griessinger² laat zien dat transdermaal buprenorfine effectief en veilig is in de behandeling van chronische maligne- en niet-maligne pijn. Voor de oude en jonge patiëntenpopulatie zijn in de studie vergelijkbare resultaten behaald.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Van buprenorfine zijn maar zeer beperkte onderzoeksgegevens beschikbaar. Er zijn geen dubbelblinde studies waarin buprenorfine transdermaal wordt vergeleken met andere sterk werkende opioïden. Diverse placebo gecontroleerde studies tonen aan dat transdermaal buprenorfine in een dosering tot 70 µg/uur (equivalent aan 120 mg morfine per dag) effectief is bij de behandeling van maligne- en niet-maligne pijn.³⁻⁶ Transdermaal buprenorfine is niet onderzocht in doseringen hoger dan 70 µg/uur.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet van toepassing

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Van de meest (>10%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, sufheid, obstipatie, droge mond en misselijkheid en braken voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn verwarring, dyspneu, dyspepsie en diarree het meest belangrijk. Soms (0,1-1%) wordt urineretentie gemeld.

Buprenorfine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico’s opleveren?

- Alcohol en andere centraal depressieve stoffen (zoals anaesthetica, antipsychotica, anxiolytica, hypnotica en sedativa) kunnen de depressieve werking op het centraal zenuwstelsel versterken (meer kans op ademhalingsdepressie, versterkte werking).
- Sterke CYP3A4 remmers zoals erytromycine, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, atazanavir of ritonavir kunnen de plasmaconcentratie van buprenorfine verhogen (versterkte of verlengde werking, meer kans op ademhalingsdepressie), gelijktijdig gebruik wordt daarom afgeraden.
- De plasmaconcentratie van buprenorfine kan dalen door efavirenz en nevirapine.
- Het effect van opiaatagonisten kan door buprenorfine worden verminderd.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Opioïd agonist + partiële agonist/ antagonist
- Ritonavir + ‘let op’ middelen
- Opioïden + naltrexon/naloxon
- Atazanavir + ‘let op’ middelen
- Efavirenz/nevirapine + ‘let op effectiviteit’ middelen

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

De contra-indicaties acute ademhalingsdepressie en ernstig obstructief longlijden zijn bij de kwetsbare oude patiënt het meest van belang.

Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

De eliminatiehalfwaardetijden van de 7-daagse en 4-daagse pleister zijn respectievelijk 10-24 en 22-36 uur.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Tweederde wordt onveranderd met de faeces uitgescheiden en eenderde als conjugaat met de urine. Uit diverse studies is gebleken dat de farmacokinetische eigenschappen van buprenorfine in oude patiënten met nierfunctiestoornissen niet worden beïnvloed.^{7,8}

Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassing van de dosis of het doseerinterval van buprenorfine volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Buprenorfine is een sterk werkzame stof waardoor bij overdosering snel bijwerkingen optreden.

Titratie van de dosering op geleide van effect en bijwerkingen is daarom van groot belang.

Buprenorfine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Farmacodynamische beoordeling

Er wordt vaak gedacht dat partiële agonisten zoals buprenorfine een plafondeffect hebben, waardoor hoger doseren dan de standaarddosering niet zinvol is. Echter, een aantal studies laten zien dat buprenorfine een plafondeffect heeft voor de bijwerking respiratoire depressie, maar geen klinisch relevant plafondeffect voor analgesie.⁹⁻¹¹

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Buprenorfine kan zeer vaak (>10%) obstipatie en een droge mond en vaak (1-10%) verwardheid veroorzaken.

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Zeer vaak (>10%) treedt sufheid en soms (0,1-1%) sedatie op.

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Buprenorfine kan vaak (1-10%) duizeligheid, vermoeidheid en in sommige gevallen (0,1-1%) wazig zicht en accidentele verwondingen (na vallen) veroorzaken.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Buprenorfine kan vaak (1-10%) vasodilatatie en soms (0,1-1%) angina pectoris, palpitaties, tachycardie, hypotensie, hypertensie, syncope en flushing veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij cardiovasculaire aandoeningen.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Vaak (1-10%) optredende bijwerkingen zijn verwardheid en depressie. In sommige gevallen (0,1-1%) treden hallucinaties en geheugenverlies op.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)

Een zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen van buprenorfine is misselijkheid. Vaak (1%-10%) voorkomende bijwerkingen zijn braken, buikpijn en dyspepsie.

Buprenorfine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Volgens de CBO-richtlijn “Pijn bij kanker” bestaat bij ouderen op grond van farmacokinetische eigenschappen een voorkeur voor morfine, fentanyl en oxycodon. Bij patiënten met pijn bij kanker en een creatinineklaring kleiner dan 50 ml/min is er volgens de richtlijn een voorkeur voor fentanyl of voor hydromorfon.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Buprenorfine is sinds 1978 internationaal in de handel. De 4-daagse en 7-daagse pleister zijn respectievelijk sinds 2004 en 2009 in de handel. Met buprenorfine is voldoende ervaring opgedaan.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

4-daagse pleister: om de 4 dagen

7-daagse pleister: 1 maal per week

Toedieningsvorm

Pleister met gereguleerde afgifte voor 4 dagen

Pleister met gereguleerde afgifte voor 7 dagen

Referenties

- [1] Gianni W, Madaio AR, Geci M, et al. Transdermal Buprenorphine for the Treatment of Chronic Noncancer Pain in the Oldest Old. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41: 707-714.
- [2] Griessinger N, Sittl R, Lika R. Transdermal buprenorphine in clinical practice – a post-marketing surveillance study in 13179 patients. *Current medical research and opinion*. 2005;21(8):1147-1156.
- [3] Bhoeme K, Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo controlled study. *Pain Clinic*. 2003;15:193-202.
- [4] Poulain P, Denier W, Seremet M, Kober A, Sopata M. Analgesic efficacy with severe, chronic cancer pain. A randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind study. Proceedings of the 4th. Research Forum of the European Association for Palliative Care. Venice. 2006.

Buprenorphine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

- [5] Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2003;25:150-168.
- [6] Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Clin Ther.* 2004;26:1808-1820.
- [7] Hand CW, Sear JW, Uppington J, Ball MJ, McQuay HJ, Moore RA. Buprenorphine disposition in patients with renal impairment: single and continuous dosing, with special reference to metabolites. *Br J Anaesth.* 1990;64:276-282.
- [8] Böger RH. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliative Medicine.* 2006;20:s17-s23.
- [9] Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, et al. Current Knowledge of Buprenorphine and Its Unique Pharmacological Profile. *Pain Practice* 2010; 10(5): 428-450.
- [10] Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly; focus on transdermal buprenorphine. *Clin Interv Aging* 2008; 3(3): 421-430.
- [11] Plosker GL. Buprenorphine 5,10 and 20 µg/h transdermal patch: a review of its use in the management of chronic non-malignant pain. *Drugs* 2011; 71(18): 2491-2509.

Fentanyl [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt]

Effectiviteit

Om de geneesmiddelen binnen de geneesmiddelengroep opioïden goed te kunnen vergelijken is de indicatie afgebakend tot chronische pijn. De oromucosale en nasale toedieningsvormen (lolly en neusspray) zijn geïndiceerd voor doorbraakpijn en vallen om deze reden buiten de scope van de geneesmiddelbeoordeling. Bij de geneesmiddelbeoordeling van fentanyl wordt alleen de transdermale toedieningsvorm besproken.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Een open-label, multicenter studie (n=1664, leeftijd 65-90 jaar) laat zien dat transdermaal fentanyl effectief is in de behandeling van matige tot ernstige pijn bij kanker. De kwaliteit van leven was gedurende de studie verbeterd (van 25% tot meer dan 71%).¹

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen fentanyl en morfine in de oude patiëntenpopulatie.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

In een meta-analyse² van acht studies met 1220 patiënten en een studie van Nikolaus³ werd geen verschil in effectiviteit tussen transdermaal fentanyl en oraal morfine aangetoond. In een studie van Ahmedzai⁴ bleken de patiënten uit de fentanyl groep meer verhogingen van de dosering en meer rescue-medicatie nodig te hebben. In verschillende studies gaven de patiënten de voorkeur aan de fentanylpleister.^{3,4}

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet van toepassing

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Van de meest (>10%) voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid, duizeligheid, misselijkheid, braken en obstipatie voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn verwardheid, hallucinaties, visusstoornissen, dyspepsie en droge mond het meest belangrijk. Soms (0,1-1%) wordt urineretentie gemeld.

In verschillende studies werden de bijwerkingen obstipatie en sufheid bij gebruik van transdermaal fentanyl minder gemeld.^{2,4} Een studie van Morita⁵ (n=21, leeftijd 68 ± 8,9) laat zien dat opioïdrotatie van morfine naar fentanyl een effectieve behandelstrategie voor morfine geïnduceerd delier is.

De kleine verschillen kunnen van betekenis zijn voor de individuele patiënt.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Alcohol en andere centraal depressieve stoffen (zoals anaesthetica, antipsychotica, anxiolytica, hypnotica en sedativa) kunnen de depressieve werking op het centraal zenuwstelsel versterken (meer kans op ademhalingsdepressie, versterkte werking).
- Sterke CYP3A4 remmers zoals erytromycine, ketoconazol, itraconazol, fluconazol of ritonavir kunnen de plasmaconcentratie van fentanyl verhogen (versterkte of verlengde werking, meer kans op ademhalingsdepressie), gelijktijdig gebruik wordt daarom afgeraden.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Opioïd agonist + partiële agonist/ antagonist
- Ritonavir + ‘let op’ middelen
- Opioïden + naltrexon/ naloxon
- Lopinovir + ‘let op’ middelen

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

De contra-indicaties acute ademhalingsdepressie, ernstig obstructief longlijden, hypovolemie en hypotensie zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang.

Farmacokinetische beoordeling

Een studie van Singleton⁶ laat zien dat de farmacokinetiek van intraveneus toegediend fentanyl niet afhankelijk is van de leeftijd van de patiënt. Een studie van Bentley⁷ laat echter zien dat de eliminatiehalfwaardetijd van intraveneus toegediend fentanyl bij oude patiënten is verlengd door een verminderde klaring. In een studie van Holdsworth⁸ bleek na het gebruik transdermaal fentanyl de plasmaconcentratie in de oude patiëntenpopulatie (67-87 jaar) meer dan verdubbeld te zijn ten opzichte van de jongere patiëntenpopulatie (19-27 jaar). Daarnaast bleek de oude patiëntenpopulatie bij eenzelfde dosering gevoeliger te zijn voor fentanyltoxiciteit.

Fentanyl [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt]

Geadviseerd wordt om oude kwetsbare patiënten zorgvuldig te monitoren en te controleren op symptomen van fentanyltoxiciteit.

Voor patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornissen is te weinig informatie beschikbaar om een goed advies te kunnen geven. Fentanyl wordt door de lever gemetaboliseerd en door de nieren geëlimineerd. Bij patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornissen moet daarom voorzichtig gedoseerd worden.^{9,10}

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

De eliminatiehalfwaardetijd van de fentanylpleister is 22-25 uur na verwijderen van de pleister. Volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP kan bij ouderen de eliminatiehalfwaardetijd zijn verlengd.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

De metabolieten van fentanyl worden voornamelijk met de urine uitgescheiden. Ongeveer 10% wordt in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden. Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassing van de dosis of het doseerinterval van fentanyl volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk. Bij verminderde nierfunctie kan theoretisch gezien cumulatie van de metabolieten optreden. Het is niet bekend of de metabolieten actief zijn. De dosering van opioïden wordt ingesteld op geleide van effect en bijwerkingen. Dit is bij een verminderde nierfunctie niet anders.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Fentanyl is een sterk werkzame stof waardoor bij overdosering snel bijwerkingen optreden. Titratie van de dosering op geleide van effect en bijwerkingen is daarom van groot belang.

Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan muscarinereceptor)

Fentanyl kan zeer vaak (>10%) obstipatie en vaak (1-10%) een droge mond en verwardheid veroorzaken.

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Zeer vaak (>10%) treedt slaperigheid op.

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Niet bekend

Fentanyl [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt]

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Fentanyl kan zeer vaak (>10%) slaperigheid, duizeligheid en vaak (1-10%) visusstoornissen veroorzaken.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

In sommige gevallen (0,1-1%) is tachycardie, bradycardie, hypertensie of hypotensie gemeld. Voorzichtigheid is geboden bij cardiovasculaire aandoeningen.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Vaak (1-10%) optredende bijwerkingen zijn verwardheid, hallucinaties en depressie.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)

Fentanyl kan zeer vaak (>10%) misselijkheid en braken en vaak (1-10%) abdominale pijn, dyspepsie en een droge mond veroorzaken.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Volgens de CBO-richtlijn “Pijn bij kanker” bestaat bij ouderen op grond van farmacokinetische eigenschappen een voorkeur voor morfine, fentanyl en oxycodon. Bij patiënten met pijn bij kanker en een creatinineklaring kleiner dan 50 ml/min is er volgens de richtlijn een voorkeur voor fentanyl of voor hydromorfon.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Fentanyl is sinds 1963 internationaal in de handel. De transdermale toedieningsvorm is sinds 1995 in de handel. Met fentanyl is voldoende ervaring opgedaan.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Transdermaal: elke 2-3 dagen

Intraveneus: als continue infusie

Toedieningsvorm

Pleister

Injectievloeistof

Referenties

- [1] Yu SY, Sun Y, Zhang HC, Wu YL, Qin SK, Xie GR, Liu SJ, Sui G. Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1,664 elderly patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003; 83(22):1931-1935.
- [2] Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Horbay GL, Richarz U, Simpson K. 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 Sep;20(9):1419-1428.
- [3] Nikolaus T, Zeyfang A. Pharmacological Treatments for Persistent Non-Malignant Pain in Older Persons. *Drugs Aging*. 2004;21(1):19-41.
- [4] 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. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13:254-261.
- [5] Morita T, Takigawa C, Onishi H, Tajima T, Tani K, Matsubara T, Miyoshi I, Ikenaga M, Akechi T, Uchitomi Y. Opioid rotation from Morphine tot Fentanyl in Delirious Cancer Patients: An Open-Label Trial. 2005; 30(1): 96-103.
- [6] Singleton MA, Rosen JI, Fisher DM. Pharmacokinetics of fentanyl in the elderly. *Br J Anaesth*. 1988;60:619-622.
- [7] Bentley JB, Borel JD, Nenad jr RE, Gillespie TJ: Age and fentanyl pharmacokinetics. *Anesth Analg*. 1982;61:968-971.
- [8] Holdsworth MT, Forman WB, Killilea TA, Nystrom KM, Paul R, Brand SC, Reynolds R. Transdermal Fentanyl Disposition in Elderly Subjects. *Gerontology*. 1994;40:32-37.
- [9] Gianni W, Ceci M, Bustacchini S, Corsonello A, Abbatecola AM, Brancatì AM, Assisi A, Scuteri A, Cipriani L, Lattanzio F. Opioids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain in Older people. *Drugs Aging*. 2009;26(Suppl. 1):63-73.
- [10] Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa R, Sacerdote P. Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Practice*. 2008;8(4):287-313.

Hydromorfon [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt]

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen hydromorfon en morfine in de oude patiëntenpopulatie.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

In een Cochrane review over hydromorfon bij patiënten met chronische pijn bij kanker werden 11 studies met 645 patiënten kwalitatief voldoende gevonden voor analyse.¹ In slechts twee studies werd hydromorfon met morfine vergeleken. Het klinisch effect was dosisafhankelijk en de bijwerkingen waren vergelijkbaar. Jeuk en sedatie kwamen minder in de groep met hydromorfon voor.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet van toepassing

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Van de meest (>10%) voorkomende bijwerkingen zijn sufheid, obstipatie, misselijkheid en braken, licht gevoel in het hoofd en duizeligheid het meest belangrijk. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn (orthostatische) hypotensie, hallucinaties, verwardheid, urineretentie en droge mond het meest van belang.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Alcohol en andere centraal depressieve stoffen (zoals anaesthetica, antipsychotica, anxiolytica, hypnotica en sedativa), β -blokkers kunnen de depressieve werking op het centraal zenuwstelsel versterken (meer kans op ademhalingsdepressie, versterkte werking).

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Opioïd agonist + partiële agonist/antagonist
- Opioïden + naltrexon/nalaxon

Hydromorfon [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt]

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

De contra-indicaties ademhalingsdepressie en astma/COPD zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang.

Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

De plasmahalfwaardetijd van hydromorfon is 2-3 uur. Een studie van Durnin² laat zien dat leeftijd slechts een klein effect op de farmacokinetische eigenschappen van hydromorfon heeft. Het effect kan als niet klinisch relevant worden beschouwd. Echter, de fabrikant adviseert bij kwetsbare oude patiënten de dosering te verlagen.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Hydromorfon wordt in de lever gemetaboliseerd en voornamelijk als glucuronide met de urine uitgescheiden. Een studie van Durnin³ laat zien dat de AUC van hydromorfon toeneemt bij een verminderde nierfunctie. Geadviseerd wordt om bij patiënten met matige nierinsufficiëntie met een lage dosering te starten en de patiënten nauwkeurig te monitoren gedurende de dosistitratie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie wordt geadviseerd een verlenging van het dosisinterval te overwegen en de patiënten gedurende de therapie nauwkeurig te monitoren. Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassing van de dosis of het doseerinterval van hydromorfon volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Hydromorfon is een sterk werkzame stof waardoor bij overdosering snel bijwerkingen optreden. Titratie van de dosering op geleide van effect en bijwerkingen is daarom van groot belang.

Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan muscarinereceptor)

Hydromorfon kan obstipatie (zeer vaak >10%) en droge mond en verwardheid (vaak 1-10%) veroorzaken.

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Zeer vaak (>10%) treedt sufheid op.

Heeft het geneesmiddel orthostatistische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Orthostatistische hypotensie is een bijwerking die vaak (1-10%) wordt gezien bij het gebruik van hydromorfon.

Hydromorfon [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt]

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Hydromorfon kan zeer vaak (>10%) sufheid, licht gevoel in het hoofd en duizeligheid en soms (<1%) visusstoornissen veroorzaken.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Hydromorfon veroorzaakt vaak (1-10%) (orthostatische) hypotensie.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Hydromorfon kan vaak (1-10%) verwardheid en hallucinaties veroorzaken.

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen van hydromorfon zijn misselijkheid, braken en obstipatie. Een vaak (1-10%) voorkomende bijwerking van hydromorfon is droge mond.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Volgens de CBO-richtlijn “Pijn bij kanker” bestaat bij ouderen op grond van farmacokinetische eigenschappen een voorkeur voor morfine, fentanyl en oxycodon. Bij patiënten met pijn bij kanker en een creatinineklaring kleiner dan 50 ml/min is er volgens de richtlijn een voorkeur voor fentanyl of voor hydromorfon.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Hydromorfon is sinds 1926 internationaal in de handel. Met hydromorfon is voldoende ervaring opgedaan.

Hydromorfon [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt]

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Gewoon preparaat: 4-6 maal per dag

Preparaat met gereguleerde afgifte: 2 maal per dag

Toedieningsvorm

Capsule, openen: ja

Capsule met gereguleerde afgifte, openen: ja

Referenties

- [1] Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain (review). *The Cochrane Library*. 2009 issue 1 (updated version of the original review, published in issue 1, 2002).
- [2] Durnin C, Hind ID, Ghani SP, Yates DB, Cross M. Pharmacokinetics of Oral Immediate-Release Hydromorphone (Dilaudid® IR) in Young and Elderly Subjects. *Proc West Pharmacol Soc*. 2001;44:79-80.

Methadon [‘Geneesmiddelbeoordeling bij de kwetsbare oude patiënt’]

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen methadon en morfine in de oude patiëntenpopulatie.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

In een Cochrane review over methadon bij patiënten met chronische pijn werden negen studies geanalyseerd.¹ In drie van de negen studies werd oraal methadon met oraal morfine vergeleken. Er werd geen verschil in effectiviteit tussen methadon en morfine aangetoond.¹ In een studie van Mercandante² werd tevens geen effect tussen methadon en morfine aangetoond.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet van toepassing

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Van de meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, duizeligheid, droge mond en sedatie voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk. Verder zijn de bijwerkingen visusstoornissen en bij hoge doseringen hypotensie, ‘torsade de pointes’ en ademhalingsdepressie van belang. Bij ouderen bestaat een groter risico voor hypotensie en collaps.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico’s opleveren?

- Alcohol en andere centraal depressieve stoffen (zoals anaesthetica, antipsychotica, anxiolytica, hypnotica en sedativa) kunnen de depressieve werking op het centraal zenuwstelsel versterken (meer kans op ademhalingsdepressie, versterkte werking).
- Bij combinatie met enzyminductoren van CYP3A4 (o.a. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, rifabutine, ritonavir en abacavir) kunnen onthoudingsverschijnselen optreden. Zowel bij starten als bij staken van de enzyminductor moet de methadondosering zo nodig worden bijgesteld.

Methadon [‘Geneesmiddelbeoordeling bij de kwetsbare oude patiënt’]

- Gelijktijdig gebruik van CYP3A4 remmers (o.a. erytromycine, fluconazol, ketoconazol, fluvoxamine, grapefruitsap) kan de klaring van methadon doen afnemen en leiden tot verhoogde methadonspiegels.
- Atazanavir remt het metabolisme van methadon. Controle van therapeutische effecten, bijwerkingen en de ECG wordt aanbevolen.
- Methadon (hoge doses) kan het QTc-interval verlengen en torsade de pointes is gemeld. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van QT-interval verlengende geneesmiddelen.
- De toxiciteit van zidovudine kan toenemen.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Methadon + enzyminductoren
- Opioïd agonist + partiële agonist/antagonist
- Opioïden + naltrexon/naloxon
- Atazanavir + ‘let op’ middelen
- Zidovudine + ‘let op’ middelen
- QT-verlengers + QT verlengers (‘Arizona’)

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

De contra-indicaties acute ademhalingsdepressie, ernstig obstructief longlijden, hartinsufficiëntie en aangeboren of verworven lang QT-intervalsyndroom zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk.

Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

De eliminatiehalfwaardetijd is bij herhaaldelijk gebruik 15-60 uur en kent een grote interindividuele variatie. Bij herhaalde toediening treedt cumulatie op, waardoor dosisverlaging en verlenging van het dosisinterval nodig zijn. Voorzichtigheid is geboden vanwege de moeilijke instelbaarheid, vooral in de oude patiëntenpopulatie.^{3,4}

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Bij chronisch gebruik wordt ongeveer 40% met de urine uitgescheiden, in onveranderde vorm of als metabolieten. Methadon wordt gereabsorbeerd in de niertubuli. Bij nierfunctiestoornissen dient het dosisinterval van methadon verlengt te worden.⁴ Volgens het Farmaceutisch Kompas dient bij een GFR tussen de 10 en 50 ml/min het dosisinterval tot minimaal 8 uur en bij een GFR kleiner dan 10 ml/min tot minimaal 12 uur verlengt te worden. Echter, volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP is bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min aanpassing van de dosis of het doseerinterval van methadon niet noodzakelijk.

Methadon [‘Geneesmiddelbeoordeling bij de kwetsbare oude patiënt’]

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Methadon is een sterk werkzame stof waardoor bij overdosering snel bijwerkingen optreden. Titratie van de dosering op geleide van effect en bijwerkingen is daarom van groot belang.

Farmacodynamische beoordeling

Methadon is naast een opioïd, ook een N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptorantagonist. Er zijn aanwijzingen dat door deze werking methadon effectief is bij bepaalde vormen van neuropathie.

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (binding aan muscarinereceptor)

Frequent treden de bijwerkingen obstipatie en een droge mond op.

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Sedatie is één van de meest voorkomende bijwerkingen van methadon.

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D_2 -receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Vaak optredende bijwerkingen zijn duizeligheid, sedatie en visusstoornissen. Daarnaast kan het gebruik van methadon leiden tot een verminderd reactie- en concentratievermogen.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Bij vooral hoge doseringen zijn hypotensie en verlenging van het QTc-interval en torsade de pointes gemeld. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met risicofactoren voor ‘torsade de pointes’. Bij cardiovasculaire aandoeningen en bij ouderen bestaat een groter risico voor hypotensie en collaps.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)

Frequent optredende bijwerkingen zijn misselijkheid en braken.

Methadon [‘Geneesmiddelbeoordeling bij de kwetsbare oude patiënt’]

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Volgens de CBO-richtlijn “pijn bij kanker” bestaat bij ouderen op grond van farmacokinetische eigenschappen een voorkeur voor morfine, fentanyl en oxycodon. Methadon dient alleen voorgeschreven te worden door of in overleg met artsen die ervaring hebben met dit middel. Bij patiënten met pijn bij kanker en een creatinineklaring kleiner dan 50 ml/min is er volgens de richtlijn een voorkeur voor fentanyl of voor hydromorfon. Er kan ook gekozen worden voor methadon (waarbij de dosering niet hoeft te worden aangepast), maar alleen door of in overleg met artsen die ervaring hebben met dit middel.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Methadon is sinds 1947 internationaal in de handel. Met methadon is voldoende ervaring opgedaan.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: 4-6 keer per dag

Toedieningsvorm

Tablet, deelbaar: ja, fijnmaken: ja

Drank

Referenties

- [1] Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *The Cochrane Library*. 2008 issue 4 (updated version of the original review, published in issue 1, 2004).
- [2] Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfarò F, Aielli F, Verna L, Villari P, Ficorella C, Gebbia V, Riina S, Casuccia A, Mangione S. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain*. 2008;12:1040-1046.
- [3] Fainsinger R, Schoeller T, Bruera E. Methadone in the management of cancer pain: a review. *Pain*. 1993;52:137-147.
- [4] Lugo RA, Satterfiel KL, Kern SE. Pharmacokinetics of Methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2005;19(4):13-24.

Morfine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Bij kwetsbare ouderen kan er geen onderscheid gemaakt worden tussen de effectiviteit van morfine en de overige sterk werkende opioïden.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Verschillende studies tonen geen significant verschil aan tussen de effectiviteit van morfine in vergelijking met oxycodon¹⁻⁴, fentanyl⁵⁻⁷, methadon^{9,10} en hydromorfon¹¹.

Er zijn aanwijzingen dat bij gebruik van oxycodon en fentanyl vaker aanvullende medicatie nodig kan zijn.^{3-4,8} In verschillende studies gaven de patiënten in vergelijking met oraal morfine de voorkeur aan de fentanylpleister.^{7,8}

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet van toepassing

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Van de meest (>10%) voorkomende bijwerkingen zijn sufheid, obstipatie en misselijkheid en braken voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn anorexie, droge mond, verwardheid, duizeligheid en visusstoornissen het meest belangrijk. Soms (0,1-1%) treden urineretentie, hallucinaties en ademhalingsdepressie op bij het gebruik van morfine.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouden extra risico's opleveren?

- Alcohol en andere centraal depressieve stoffen (zoals anaesthetica, antipsychotica, anxiolytica, hypnotica en sedativa) kunnen de depressieve werking op het centrale zenuwstelsel versterken (meer kans op ademhalingsdepressie, versterkte sedering).

Morfine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- o Opioïd agonist + partiële agonist/antagonist
- o Opioïden + naltrexon/naloxon
- o Ritonavir + ‘let op effectiviteit’ middelen

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

De contra-indicaties acute ademhalingsdepressie en ernstige obstructieve longaandoeningen zijn voor de kwetsbare oude patiënten het meest belangrijk.

Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 2 tot 3 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van het actieve metaboliet is gemiddeld 4 uur. Bij nierfunctiestoornissen kan de eliminatiehalfwaardetijd oplopen tot 41-141 uur (89-136 uur voor het actieve metaboliet).

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Morfine wordt in de lever omgezet in het inactieve 3-glucuronide (ca. 70%), het actieve 6-glucuronide (ca. 3%) en in een aantal andere metabolieten. 90% wordt via de urine uitgescheiden, waarvan 4-7% in onveranderde vorm. De rest wordt via de faeces geëlimineerd.

Bij een verminderde nierfunctie (creatinineklaring 10-30 ml/min) of leverfunctiestoornissen en bij ouderen dient de dosering aangepast te worden.

Bij een creatinineklaring tussen de 10 ml/min en 50 ml/min is aanpassing van de dosis of het doseerinterval van morfine volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk.

Wees echter alert op cumulatie van de actieve metaboliet. Morfine wordt gedoseerd op geleide van effect en bijwerkingen. Dit is bij een verminderde nierfunctie niet anders.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Morfine is een sterk werkzame stof waardoor bij overdosering snel bijwerkingen optreden. Titratie van de dosering op geleide van effect en bijwerkingen is daarom van groot belang.

Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan muscarinereceptor)

Morfine kan zeer vaak (>10%) obstipatie en vaak (1-10%) een droge mond en verwardheid veroorzaken.

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Zeer vaak (>10%) treedt sufheid op.

Morfine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Zelden (0,01-0,1%) wordt orthostatische hypotensie als bijwerking gemeld.

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Morfine kan zeer vaak (>10%) sufheid, vaak (1-10%) duizeligheid en soms (0,1-1%) visusstoornissen veroorzaken.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

In sommige gevallen (0,1-1%) is hypotensie en syncope gemeld.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)

Zeer vaak (>10%) treedt misselijkheid, vaak (1-10%) braken, abdominale pijn en soms (0,1-1%) dyspepsie en een veranderde smaakgevoelens op.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Volgens de CBO-richtlijn “pijn bij kanker” bestaat bij ouderen op grond van farmacokinetische eigenschappen een voorkeur voor morfine, fentanyl en oxycodon. Bij patiënten met pijn bij kanker en een creatinineklaring kleiner dan 50 ml/min is er volgens de richtlijn een voorkeur voor fentanyl of voor hydromorfon.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Morfine is sinds 1986 internationaal in de handel. Met morfine is voldoende ervaring opgedaan. Bij ouderen moet de dosering worden aangepast.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Oraal: zo nodig elke 4 uur

Oraal preparaat met gereguleerde afgifte: 2 maal per dag

Rectaal: zo nodig elke 4 uur

Subcutaan, intramusculair: zo nodig elke 4 uur

Subcutaan, intraveneus: als continue infusie

Toedieningsvorm

Capsule met gereguleerde afgifte, openen: ja

Tablet met gereguleerde afgifte

Drank

Zetpil

Injectievloeistof

Referenties

- [1] Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008 Jul-Aug; 8(4):287-313.
- [2] Nicholson B, Ross E, Sasaki J, Weil A. Randomized trial comparing polymer-coated extended-release morphine sulfate to controlled-release oxycodone HCl in moderate to severe nonmalignant pain. *Curr Med Res Opin.* 2006 Aug;22(8):1503-14.
- [3] Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain.* 1997;73:37-45.
- [4] 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 patients with cancer pain. *J Clin Oncol.* 1998; 16:3222-3229.
- [5] Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Horbay GL, Richarz U, Simpson K. 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 Sep;20(9):1419-1428.
- [6] Seventer van R, Smit JM, Schipper RM, Wicks MA, Zuurmond WWA. 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 an opinion.* 2003;19(6):457-469.
- [7] Nikolaus T, Zeyfang A. Pharmacological Treatments for Persistent Non-Malignant Pain in Older Persons. *Drugs Aging.* 2004;21(1):19-41.

Morfine ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

- [8] 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. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13:254-261.
- [9] Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Verna L, Villari P, Ficarella C, Gebbia V, Riina S, Casuccia A, Mangione S. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain*. 2008;12:1040-1046.
- [10] Bruera E, Palmer L, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Seeney C, Strasser F, Willey J, Bertolino M, Mathias C, Spruyt O, Fisch MJ. Methadone Versus Morphine As a First-Line Strong Opioid for Cancer Pain: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clinical Oncology*. 2004;22(1):185-192.
- [11] 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 Research*. 1999;2:1-8.

Nicomorfine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt]

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen nicomorfine en morfine in de oude patiëntenpopulatie.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Er zijn geen studies waarin nicomorfine rectaal wordt vergeleken met placebo of andere sterk werkende opioïden.

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet van toepassing

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Van de meest voorkomende bijwerkingen zijn sedatie, misselijkheid, braken, obstipatie en duizeligheid voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk. Verder zijn de bijwerkingen hallucinaties, verwardheid, droge mond en in hogere doseringen ademhalingsdepressie en hypotensie bij de kwetsbare oude patiënt van belang.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Alcohol en andere centraal depressieve stoffen (zoals anaesthetica, antipsychotica, anxiolytica, hypnotica en sedativa), β -blokkers en cimetidine kunnen de depressieve werking op het centraal zenuwstelsel versterken (meer kans op ademhalingsdepressie, versterkte werking).

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Opioïd agonist + partiële agonist/antagonist
- Opioïden + naltrexon/nalaxon

Nicomorfine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt]

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

De contra-indicaties astma/COPD en ademhalingsdepressie zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang.

Farmacokinetische beoordeling

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Nicomorfine is een prodrug en wordt na rectale toediening zeer snel gehydrolyseerd tot de actieve metabolieten 6-mononitrotoyl-morfine en morfine. De eliminatiehalfwaardetijd van morfine bedraagt 2-3 uur. Bij nierfunctiestoornissen kan de eliminatiehalfwaardetijd van morfine oplopen tot 41-141 uur.

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

De metabolieten van morfine worden via de urine uitgescheiden. Ongeveer 4-7% wordt in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden. De rest wordt via de faeces geëlimineerd. Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassing van de dosis of het doseerinterval van nicomorfine volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk. Bij ouderen dient de dosering gehalveerd te worden.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nicomorfine is een sterk werkzame stof waardoor bij overdosering snel bijwerkingen optreden. Titratie van de dosering op geleide van effect en bijwerkingen is daarom van groot belang.

Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan muscarinereceptor)

Nicomorfine kan obstipatie, droge mond en verwardheid veroorzaken.

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Een vaak voorkomende bijwerking van nicomorfine is sedatie.

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

In hoge doseringen kan nicomorfine hypotensie veroorzaken.

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D_2 -receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Nicomorfine kan sedatie en duizeligheid veroorzaken.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Nicomorfine kan (orthostatische) hypotensie veroorzaken.

Nicomorfine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt]

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Niet bekend

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Vaak voorkomende bijwerkingen van nicomorfine zijn obstipatie, droge mond en misselijkheid en braken.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Volgens de CBO-richtlijn “Pijn bij kanker” bestaat bij ouderen op grond van farmacokinetische eigenschappen een voorkeur voor morfine, fentanyl en oxycodon. Bij patiënten met pijn bij kanker en een creatinineklaring kleiner dan 50 ml/min is er volgens de richtlijn een voorkeur voor fentanyl of voor hydromorfon.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Nicomorfine is sinds 1957 internationaal in de handel. Met nicomorfine is voldoende ervaring opgedaan. Bij ouderen dient de dosering gehalveerd te worden.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Rectaal: 4-6 maal per dag

Toedieningsvorm

Zetpil

Referenties

- [1] Koopman-Kimenai PM, Vree TB, Booij LHDJ, Dirksen R. Rectal administration of nicomorphine in patients improves biological availability of morphine and its glucoronide conjugates. *Pharmacy World & Science*. 1994;16(6):248-253.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen oxycodon en morfine in de oude patiëntenpopulatie.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

In een meta-analyse van vier gerandomiseerde studies werd in drie van de vier studies oxycodon vergeleken met morfine.¹ Er waren geen verschillen in pijnintensiteit, rescue-medicatie en bijwerkingen. Verschillende studies tonen geen verschil in effectiviteit aan tussen oxycodon en morfine.¹⁻³

Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden

Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?

Niet van toepassing

Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

De meest (>10%) voorkomende bijwerkingen bij gebruik van oxycodon zijn sedatie, obstipatie, misselijkheid en braken. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn anorexie, diarree, droge mond, duizeligheid, (orthostatische) hypotensie, verwardheid en dyspneu voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk. Soms (0,1-1%) wordt urineretentie gemeld.

In verschillende studies werd de bijwerking hallucinaties bij gebruik van oxycodon niet of minder gemeld in vergelijking met morfine.^{4,5} In een studie van Maddocks (n=19, leeftijd 63-79 jaar) werd bij ongeveer de helft van de patiënten een verbetering van de cognitieve functies gezien wanneer patiënten met een acuut delier bij parenterale toediening van morfine werden overgezet op subcutane toediening van oxycodon.⁶ Een patiënt die slecht reageert op een opioïd qua pijnstilling of qua bijwerkingenprofiel, blijkt in de praktijk vaak beter te reageren op een ander opioïd. Mogelijk is opioïdrotatie verantwoordelijk voor de genoemde verbetering en zal een omzetting van oxycodon naar morfine ook een verbetering van de cognitieve functies laten zien. Hier zijn echter geen studies over gepubliceerd. Alhoewel er aanwijzingen zijn dat oxycodon ten opzichte van morfine mogelijk een lagere incidentie van CNS-achtige bijwerkingen heeft, zijn hierover nog onvoldoende gegevens beschikbaar. De kleine verschillen kunnen echter van betekenis zijn voor de individuele patiënt.

Oxycodon [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt]

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?

- Alcohol en andere centraal depressieve stoffen (zoals anaesthetica, antipsychotica, anxiolytica, hypnotica en sedativa) kunnen de depressieve werking op het centrale zenuwstelsel versterken (meer kans op ademhalingsdepressie, versterkte sedering).
- Cimetidine kan het metabolisme van oxycodon remmen.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Opioïd agonist + partiële agonist/antagonist
- Opioïden + naltrexon/nalaxon
- SSRI's + Oxycodon

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

De contra-indicaties acute ademhalingsdepressie, ernstig obstructief longlijden en chronische obstipatie zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk.

Farmacokinetische beoordeling

Twee studies laten zien dat de farmacokinetische eigenschappen van oxycodon niet afhankelijk zijn van de leeftijd van de patiënt.^{7,8} Wel worden bij de oude patiënt grote interindividuele verschillen in de farmacokinetische parameters van oxycodon gezien.⁷

Eén studie van Liukas (n=40, leeftijd 20-90 jaar) laat zien dat de farmacokinetische eigenschappen van oxycodon wel afhankelijk zijn van de leeftijd van de patiënt. Na orale toediening van oxycodon neemt bij de oude patiënt (70-90 jaar) de blootstelling (AUC) met gemiddeld 50-80% toe ten opzichte van de jongere patiënt (20-40 jaar). De eliminatiehalfwaardetijd kan bij de oude patiënt toenemen tot 50%. Bij kwetsbare oude patiënten zijn grote interindividuele verschillen voor t_{max} en de eliminatiehalfwaardetijd gevonden.⁹

Individuele titratie van de analgetische dosering van oxycodon is van belang vanwege de grote interindividuele verschillen in de oude patiëntenpopulatie.

Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

De plasmahalfwaardetijd van oxycodon is 2-3 uur. Bij milde tot matige leverfunctiestoornissen is de plasmahalfwaardetijd verlengd met 2 uur. Bij ernstige leverfunctiestoornissen kan de plasmahalfwaardetijd verlengd zijn van 3 tot 14 uur.¹⁰ Bij een preparaat met gereguleerde afgifte varieert de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van 4 tot 8 uur.

Oxycodon [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt]

Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

De metaboliëten van oxycodon worden met de urine uitgescheiden. Bij nierinsufficiëntie neemt de eliminatiehalfwaardetijd van oxycodon toe met 1 uur.⁴ Na intraveneuze toediening van oxycodon aan patiënten met terminale nierinsufficiëntie was de oxycodon klaring ongeveer 50% lager dan bij normale patiënten. Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassing van de dosis of het doseerinterval van oxycodon volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk.

Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Oxycodon is een sterk werkzame stof waardoor bij overdosering snel bijwerkingen optreden. Titratie van de dosering op geleide van effect en bijwerkingen is daarom van groot belang.

Farmacodynamische beoordeling

Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan muscarinereceptor)

Oxycodon kan obstipatie (zeer vaak >10%), droge mond en verwardheid (vaak 1-10%) veroorzaken.

Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Zeer vaak (>10%) treedt sufheid op.

Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α -receptor)

Orthostatische hypotensie is een bijwerking die vaak (1-10%) wordt gezien bij het gebruik van oxycodon.

Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D₂-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Oxycodon kan sufheid (zeer vaak >10%), duizeligheid (vaak 1-10%) en visusstoornissen (soms <1%) veroorzaken.

Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Oxycodon veroorzaakt vaak (1-10%) orthostatische hypotensie en soms tot zeer zelden (<1%) palpaties (als ontweningsverschijnsel), syncope, vasodilatatie en hypotensie.

Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Nee

Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Vaak (1-10%) optredende bijwerkingen zijn verwardheid, hallucinaties en depressie.

Oxycodon [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt]

Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)

Oxycodon kan zeer vaak (>10%) obstipatie, misselijkheid en braken en vaak (1-10%) diarree, buikpijn, gastritis, dyspepsie en een droge mond veroorzaken. Soms tot zeer zelden (<1%) treedt een veranderde smaakgevoelens op.

Ervaring

Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

Volgens de CBO-richtlijn “Pijn bij kanker” bestaat bij ouderen op grond van farmacokinetische eigenschappen een voorkeur voor morfine, fentanyl en oxycodon. Bij patiënten met pijn bij kanker en een creatinineklaring kleiner dan 50 ml/min is er volgens de richtlijn een voorkeur voor fentanyl of voor hydromorfon.

Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Oxycodon is sinds 1917 internationaal in de handel. Er is voldoende ervaring opgedaan met oxycodon.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Gewoon preparaat: 4-6 maal per dag

Preparaat met gereguleerde afgifte: 2 maal per dag

Toedieningsvorm

Tablet met gereguleerde afgifte

Capsule, openen: ja

Drank

Referenties

- [1] Reid CM, Martin RM, Sterne JAC, Davies AN, Hanks GW. Oxycodone for Cancer-Related Pain. *Arch Intern Med.* 2006;166:837-844.
- [2] Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008 Jul-Aug; 8(4):287-313.
- [3] Nicholson B, Ross E, Sasaki J, Weil A. Randomized trial comparing polymer-coated extended-release morphine sulfate to controlled-release oxycodone HCl in moderate to severe nonmalignant pain. *Curr Med Res Opin.* 2006 Aug;22(8):1503-14.
- [4] Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silverstein PT, Citron, ML, Bressler L, Weinstein SM, Kaiko RF, Buckley BJ, Reder RF. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double blind, parallel-group study. *Eur J Pain.* 1998;2:239-249.
- [5] Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;47:639-646.
- [6] Maddocks I, Somogyi A, Abott F, Hayball P, Parker D. Attenuation of Morphine-Induced Delirium in Palliative Care by Substitution with Infusion of Oxycodone. *J Pain Symp Man.* 1996 Sep;12(3):182-189.
- [7] Villesen HH, Banning AM, Petersen RH, Weinelt S, Poulsen JB, Hansen SH, Christrup LL. Pharmacokinetics of morphine and oxycodone following intravenous administration in elderly patients. *Ther Clin Risk Man.* 2007;3(5):961-967.
- [8] Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, Burke BE, Reder RF, Goldenheim PD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. 1996 Jan; 59(1):52-61.
- [9] Liukas A, Kuusniemi K, Virolainen P, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Plasma Concentrations of Oral Oxycodone Are Greatly Increased in the Elderly. 2008 Oct;84(4):462-467.
- [10] Tallgren M, Olkkola KT, Seppälä T, et al. Pharmacokinetics and ventilatory effects of oxycodone before and after liver transplantation. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;61:655-661.