

Buprenorfine

N02AE01 april 2020

Indicatie

Injectie en oromucosale tablet: postoperatieve pijn bij niet-ambulante patiënten.

3-daagse pleister: matige tot ernstige chronische pijn bij kanker.

3-daagse en 4-daagse pleister: ernstige chronische pijn die niet reageert op behandeling met een niet-opioïd.

7-daagse pleister: matige chronische niet-maligne pijn als een opioïd vereist is, om adequate pijnstilling te bereiken.(1,2)

Offlabel:

Oromucosale tablet: matige tot ernstige chronische pijn bij kanker.(2)

Sublinguaal: palliatief bij doorbraakpijn.(bron: KNMP kennisbank)

Transdermaal: jeuk in de palliatieve fase.(bron: KNMP kennisbank)

Standpunt Ephor

Buprenorfine wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van chronische pijn en postoperatieve pijn wegens een beperkt aangetoond effect bij ouderen en een vergelijkbaar bijwerkingenpatroon met andere opioïden.(3-5)

Dosering: er is geen dosisaanpassing van buprenorfine nodig bij oudere patiënten.(1,2)

Voor alle opioïden geldt dat gedoseerd moet worden op geleide van effect en bijwerkingen. Extra voorzichtigheid is geboden bij de kwetsbare oude patiënt door met een lage dosis te starten maar de dosis wel tijdig op te hogen bij uitblijven van effect en ernstige bijwerkingen. Bij herhaalde toediening van opioïden kunnen zich tolerantie, lichamelijke afhankelijkheid en psychologische afhankelijkheid ontwikkelen.

Gebruiksgemak: er zijn verschillende toedieningsvormen (transdermaal, sublinguaal en intraveneus). Bij de medicamenteuze behandeling van chronische pijn gaat vanwege het gebruiksgemak de voorkeur uit naar de orale of transdermale toedieningsvorm met gereguleerde afgifte.(1,2)

Stopinformatie:

Geen studies bij ouderen. Het optreden van ontwenningssverschijnselen (agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en maagdarfstoornissen) treden op vanaf 2 dagen tot 2 weken na staken.(1) Gebruik geen sterke orale of transdermale opiaten (bv. morfine, oxycodon, fentanyl, buprenorfine) als eerste keus behandeling bij lichte pijn.(6)

Ervaring:

Het aantal in RCT's bestudeerde ouderen is onbekend.

Effectiviteit:

Een aantal kleine open studies heeft de effectiviteit van transdermaal buprenorfine (35, 40 en 50 mcg/uur) voor de behandeling van matig tot ernstige pijn bij een beperkt aantal ouderen aangetoond.(7-10). In een deel van deze studies is een betere effectiviteit op hogere leeftijd gevonden in vergelijking met jongere patiënten.(7,8)

In de algemene populatie hebben placebogecontroleerde studies aangetoond 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.(11-14)

Bij de behandeling van neuropathische pijn heeft buprenorfine aangetoonde effectiviteit. (15,16)

Bijwerkingen

Een aantal kleine open studies toonde geen verschil in bijwerkingen tussen oudere en jongere patiënten van transdermaal buprenorfine.(7-10)

In een case-control studie, gematched op leeftijd en geslacht bij 124.655 patiënten, is gekeken naar de relatie tussen opioïdgebruik en het fractuurrisico. Er is geen toename op fracturen gevonden bij het gebruik van buprenorfine vergeleken met niet-gebruikers van opioïden (adjusted Odds Ratio (aOR) 0.86, 95% CI 0.79-0.95).(17)

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 verwardheid, dyspneu, dyspepsie en diarree het meest belangrijk. Soms (0,1-1%) wordt urineretentie gemeld.(1,2)

Interactiepotentieel

Buprenorfine wordt voor een beperkt deel gemetaboliseerd door CYP 3A4. Ongeveer twee derde van het middel wordt niet gemetaboliseerd.

Het interactiepotentieel is middelgroot met 5-10 geneesmiddelen (groepen).

Farmacokinetiek

Er zijn geen studies gevonden bij ouderen. Buprenorfine wordt voor een deel door de lever gemetaboliseerd. Het middel wordt voor 66% met de feces uitgescheiden en voor 33% als conjugaat met de urine. Op grond van farmacokinetische eigenschappen is er geen reden voor dosisaanpassing bij ouderen.

Uitgebreide tekst

Dosis

Er is geen dosisaanpassing van buprenorfine nodig bij oudere patiënten. Voor alle opioïden geldt dat gedoseerd moet worden op geleide van effect en bijwerkingen. Extra voorzichtigheid is geboden bij de kwetsbare oude patiënt door met een lage dosis te starten maar de dosis wel tijdig op te hogen bij uitblijven van effect en bijwerkingen.(1,2) Bij herhaalde toediening van opioïden kunnen zich tolerantie, lichamelijke afhankelijkheid en psychologische afhankelijkheid ontwikkelen.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Nee.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Buprenorfine wordt gemetaboliseerd door de lever. De intensiteit en duur van de werking kunnen anders zijn bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Als gevolg daarvan moeten patiënten met leverinsufficiëntie zorgvuldig worden gecontroleerd gedurende de behandeling met buprenorfine.(1,2)

Gebruiksgemak

Er zijn verschillende toedieningsvormen. Bij de medicamenteuze behandeling van chronische pijn gaat vanwege het gebruiksgemak de voorkeur uit naar de orale of transdermale toedieningsvorm met gereguleerde afgifte.(1)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Geen studies bij ouderen. Het optreden van ontwenningssverschijnselen (agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en maagdarmstoornissen) treden op vanaf 2 dagen tot 2 weken na staken.(1)

Gebruik geen sterke orale of transdermale opiaten (bv. morfine, oxycodon, fentanyl, buprenorfine) als eerste keus behandeling bij lichte pijn.(6)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

>65 jaar: onbekend.

>75-85 jaar: onbekend.

>85 jaar: onbekend.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland?(bron: GIP-database 2018)

65-74 jaar: 2.234 mannen en 5.101 vrouwen.

≥75 jaar: 4.685 mannen en 16.001 vrouwen.

Buprenorfine (injectie) is sinds 1981 internationaal in de handel.(1)

Effectiviteit

In een open studie werd de effectiviteit van transdermaal buprenorfine (gemiddeld 34ug/uur) voor de behandeling van matig tot ernstige hoofzakelijk niet-maligne pijn vergeleken tussen oudere patiënten (≥65 jaar, n=30) en jongere patiënten (51- 64 jaar, n=27 en ≤50 jaar, n=25). De intensiteit van de pijn op dag 9 en 28 was aanzienlijk afgenomen in vergelijking met baseline met daarbij nauwelijks verschil tussen de leeftijdsgroepen. De dagelijks gemeten pijn intensiteit liet significant meer afname van de scores zien bij ouderen (p=0.005). Het bijwerkingen patroon (duizeligheid, misselijkheid en lokale huidirritatie) was vergelijkbaar tussen jongere en oudere gebruikers.(7)

In een kleine open studie werden 51 patiënten van 65 jaar of ouder met chronische pijn behandeld met lage dosis (3-4 maal daags 0.1 mg) sublinguale buprenorfine gedurende 14 dagen. Er was significante verbetering in symptomen. (geen specifieke data in

abstract) Patiënten ouder dan 80 jaar hadden een beter respons dan patiënten tussen 65-80 jaar oud. De incidentie van bijwerking was laag.(8)

Een ongecontroleerde observationele studie werd uitgevoerd bij 93 ouderen (mediane leeftijd 79,7 jaar) met chronische niet-maligne pijn, waarvan driekwart langer dan 12 maanden werden behandeld met transdermaal buprenorfine, met een startdosis van 17.5 mcg/uur oplopend tot 70 mcg/uur (mediane dosis na 3 maanden 34.2 mcg/uur). Met behulp van vragenlijsten werden effectiviteit aangetoond zonder een toename in de ziektelast (cumulative illness rate-CIRS). De auteurs concludeerden dat transdermaal buprenorfine een effectief en veilig geneesmiddel is voor de behandeling van ouderen met niet-maligne pijn.(9)

Een postmarketing studie bij 13.179 patiënten toonde dat transdermaal buprenorfine (35 mcg/uur, 52.5 mcg/uur or 70 mcg/uur) effectief en veilig is in de behandeling van chronische maligne- en niet-maligne pijn. Voorafgaande aan de studie rapporteerde 6% van de patiënten goede pijnbeheersing, tijdens de studieperiode nam dit toe tot 80%. De totale observatietijd was 9 maanden met een gemiddelde behandelduur van 61 dagen. Voor de oude en jonge patiëntenpopulatie (<70 of >70 jaar) werden in de studie vergelijkbare resultaten behaald.(10)

Diverse placebogecontroleerde studies tonen aan dat transdermaal buprenorfine in een dosering tot 70 mcg/uur (equivalent aan 120 mg morfine per dag) effectief is bij de behandeling van maligne- en niet-maligne pijn. (11-14)

Transdermaal buprenorfine is niet onderzocht in doseringen hoger dan 70 mcg/uur.

Bij de behandeling van neuropathische pijn heeft buprenorfine aangetoonde effectiviteit. (15) Een dubbel-blinde RCT bij 21 postoperatieve patiënten vond dat buprenorfine neuropathische pijn kon verminderen, maar met hogere doseringen dan bij nociceptieve pijn.(16)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Geen relevante gegevens gevonden.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Niet van toepassing. Het middel werkt snel.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Een beperkt aantal kleine studies laat een betere effectiviteit zien van buprenorfine in ouderen.(7,8)

Bijwerkingen en veiligheid

Een aantal kleine open studies toonde geen verschil in bijwerkingen tussen oudere en jongere patiënten van transdermaal buprenorfine.(7-10)

Een case-control studie, gematched op leeftijd en geslacht bij 124.655 patiënten, naar de relatie tussen opioïde gebruik en het fractuurrisico, toonde dat gebruik van fentanyl

(aOR: 2.23, 95% CI 1.89–2.64), nicomorfine (aOR: 1.57, 95% CI 1.38–1.78), tramadol (aOR: 1.54, 95% CI 1.49–1.58), morfine (adjusted Odds ratio (aOR): 1.47, 95% CI 1.37–1.58), methadon (aOR: 1.39, 95% CI 1.05–1.83), oxycodon (aOR: 1.36, 95% CI 1.08–1.69) en codeïne (aOR: 1.16, 95% CI 1.12–1.20) allen een verhoogd fractuur risico veroorzaken. Er is geen toename op fracturen gevonden bij het gebruik van buprenorfine (aOR: 0.86, 95% CI 0.79–0.95).(17)

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. (1,2)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet aangetoond.(7,8,10)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: zeer vaak (>10%) obstipatie en een droge mond en vaak (1-10%) verwardheid.

Delier: nee.

Duizeligheid: vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%) duizeligheid, vermoeidheid en in sommige gevallen (0,1-1%) wazig zicht en accidentele verwondingen (na vallen).

Sedatieve effecten: zeer vaak (>10%) treedt sufheid en soms (0,1-1%) sedatie op.

Orthostatische effecten: niet bekend.

Invloed op voedselinname: zeer vaak (>10%) misselijkheid. Vaak (1%-10%) braken, buikpijn en dyspepsie.

Hemostase: niet bekend.

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%) vasodilatatie en soms (0,1-1%) angina pectoris, palpitations, tachycardie, hypotensie, hypertensie, syncope en flushing. Voorzichtigheid is geboden bij cardiovasculaire aandoeningen.

Cognitie: vaak (1-10%) verwardheid en depressie. In sommige gevallen (0,1-1%) treden hallucinaties en geheugenverlies op.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Buprenorfine wordt primair door glucuronidering gemetaboliseerd en in mindere mate (ongeveer 30%) door CYP3A4. Gelijktijdige behandeling met CYP3A4 remmers of

inducers leidt naar alle waarschijnlijkheid niet tot een verandering in buprenorfine metabolisme of effect.

Farmacodynamische interacties:

Buprenorfine moet voorzichtig worden gebruikt met:

Andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken: andere opioïd derivaten (analgetica en anti-hoest middelen met bijv. morfine, dextropropoxyfeen, codeïne, dextrometorfan of noscapine). Bepaalde antidepressiva, sedatieve H1-receptor antagonisten, alcohol, anxiolytica, neuroleptica, clonidine en verwante stoffen. Deze combinaties versterken het dempende effect op het centraal zenuwstelsel

Sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen

Het gelijktijdige gebruik van opioïden met sedativa, zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen, verhoogt het risico op sedatie, ademdepressie, coma en overlijden als gevolg van een additief CZS depressief effect. (1,2,15)

Het interactiepotentieel is middelgroot met 5-10 geneesmiddelen (groepen).

Zijn er belangrijke contra-indicaties?

De contra-indicaties zijn acute ademhalingsdepressie, delirium tremens, hersentrauma, verhoogde intracranieële druk, myasthenia gravis, opioïdverslaving.

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Buprenorfine is een semisynthetische partiële opiaatagonist die zich aan μ - en κ -receptoren in de hersenen bindt, met agonistische werking op de μ -receptor en antagonistische op de κ -receptor.

Buprenorfine wordt voor een beperkt deel gemetaboliseerd door CYP3A4. Ongeveer twee derde van het middel wordt niet gemetaboliseerd. En onveranderd met de faeces uitgescheiden. Eenderde wordt als conjugaat met de urine uitgescheiden.(1,2)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Wordt buprenorfine gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee, ongeveer 30% van het middel wordt gemetaboliseerd.

Heeft fentanyl een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

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.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Bij ouderen is geen dosisaanpassing nodig.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken SmPC buprenorfine.
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas buprenorfine.
3. Ephor geneesmiddelenrapport opioïden.
4. Ojik van AL, Jansen PAF, Brouwers JRB, Roon van EN. Treatment of Chronic Pain in Older People: Evidence Based Choice of Strong Acting Opioids. *Drugs and Aging* 2012; 29 (8): 615-625.
5. Brouwers, JRB, van Ojik, Annette AL, van Roon EN, Jansen PAF. Authors' Reply to Pergolizzi: "Treatment of Chronic Pain in Older People: Evidence Based Choice of Strong Acting Opioids" *Drugs & Aging*. 2012; 29(12):997-998.
6. Stop criteria.
7. Likar R, Vadlau EM, Breschan C, Kager I, Korak-Leiter M, Ziervogel G. Comparable analgesic efficacy of transdermal buprenorphine in patients over and under 65 years of age. *Clin J Pain*. 2008 Jul-Aug;24(6):536-43.
8. Nasar MA, McLeavy MA, Knox J. An open study of sub-lingual buprenorphine in the treatment of chronic pain in the elderly. *Curr Med Res Opin*. 1986;10(4):251-5.
9. Gianni W, Madaio AR, Ceci M, Benincasa E, Conati G, Franchi F, Galetti G, Nieddu A, Salani B, Zuccaro SM. Transdermal buprenorphine for the treatment of chronic noncancer pain in the oldest old. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Apr;41(4):707-14.
10. Griessinger N, Sittl R, Likar R. Transdermal buprenorphine in clinical practice--a post-marketing surveillance study in 13,179 patients. *Curr Med Res Opin*. 2005 Aug;21(8):1147-56.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

16. Benedetti F, Vighetti S, Amanzio M et al. Dose-response relationship of opioids in nociceptive and neuropathic postoperative pain. *Pain.* 1998;74:205-211
17. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J Intern Med.* 2006 Jul;260(1):76-87.