



JESSA
ZIEKENHUIS

PIJNMEDICATIE DOOR DE BRIL VAN DE KLINISCH APOTHEKER
DOET EEN GENEESMIDDEL ALTIJD WAT HET MOET DOEN?

Apr. Liesbeth Decoutere
13-02-2020

Pijnmedicatie door de bril van de klinisch apotheker

1. Farmacokinetiek en –dynamiek:

- Doet het GM altijd wat het moet doen?
- Waarom reageert patiënt anders op een GM dan je verwacht?

2. Praktische aspecten m.b.t medicatietoediening

3. Nevenwerkingen

1. Algemene farmacologie

Farmaceutische fase: desintegratie: actief product komt in oplossing



GM wordt beschikbaar voor opname

Farmacokinetische fase: absorptie, distributie, metabolisatie en eliminatie



Bloedconcentratie, weefselconcentratie

Farmacodynamische fase: $G + R \rightleftharpoons GR \longrightarrow E$

a) Farmaceutische fase

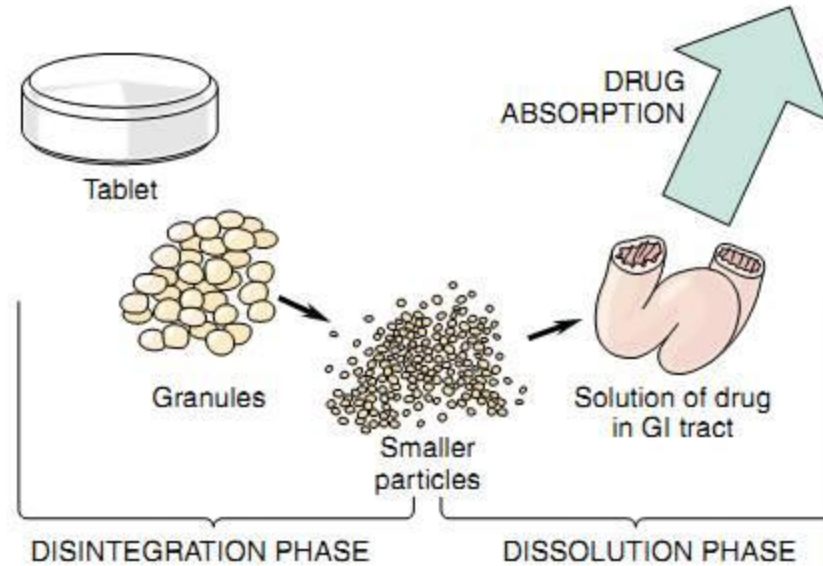
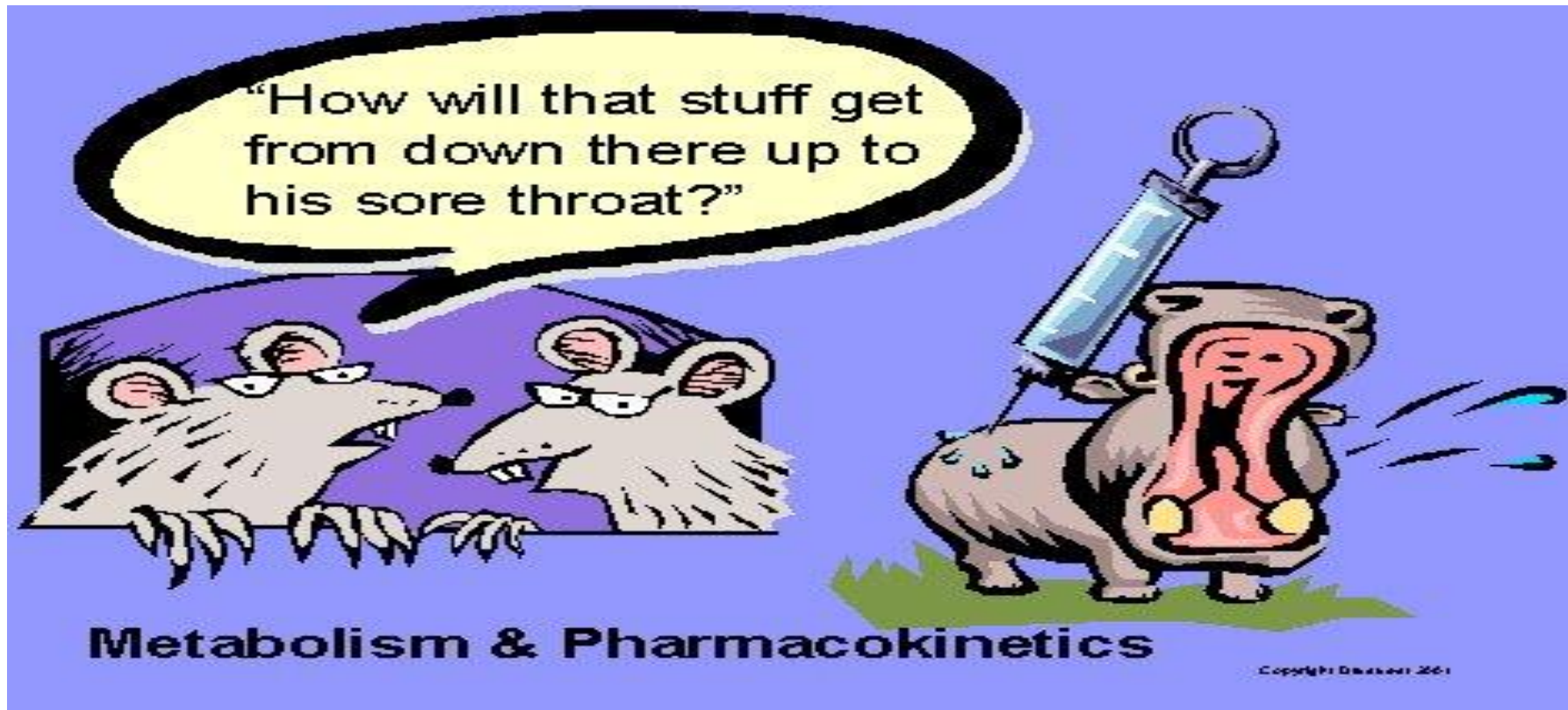


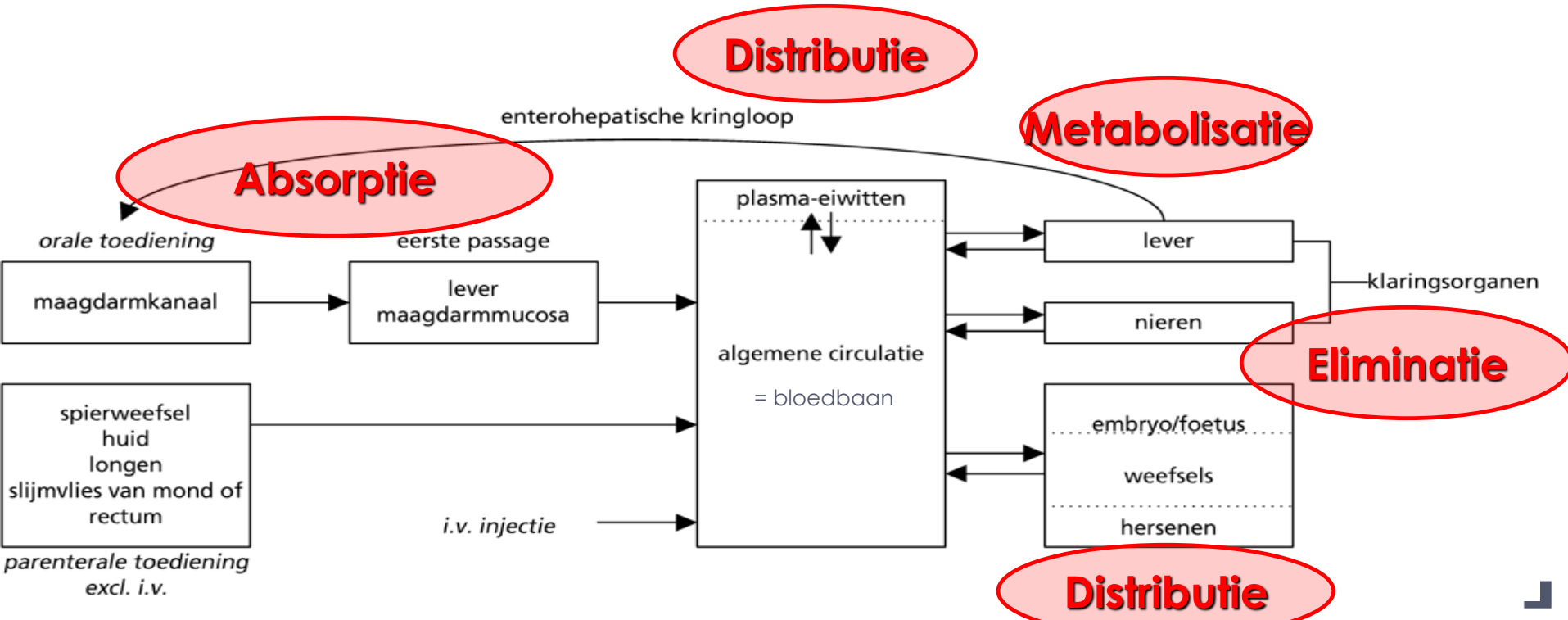
Figure 29-1 Phases of Solid Drug Absorption

b) Farmacokinetiek



b) Farmacokinetiek

Wat het lichaam doet met het geneesmiddel



B.1 Absorptie





Think About It

Vraag 1

De patiënt heeft hoofdpijn en je wil dat de pijn zo snel mogelijk gestild wordt. Zet in de volgorde van snelle (1) naar trage (4) werking:

- › Dafalgan bruis op nuchtere maag
- › Paracetamol intraveneus
- › Dafalgan Odis op volle maag
- › Dafalgan 1g comprimé op volle maag



Vraag 2

Bij de verzorging van een patiënt met een ileostoma, merk je op dat zijn **Contramal Retard® 100mg tabletten** volledig zichtbaar in het stomazakje zitten. De patiënt klaagt van pijn. Wat zou de achterliggende reden kunnen zijn?

1. Hij/zij is niet therapietrouw en neemt zijn geneesmiddel niet in, maar verstopt het in het stomazakje
2. Door het ileostoma is er een probleem ter hoogte van de absorptie
3. Door het ileostoma metaboliseert hij/zij niet goed zijn medicatie
4. Er is geen probleem, van Contramal Retard is geweten dat het omhulsel van de tablet in de stoelgang blijft zitten.

Vraag 3

Je komt als verpleegkundige in contact met een chronisch pijnpatiënt welke een gastric bypass in de voorgeschiedenis heeft. Zijn volgende beweringen juist of fout?

1. Je geeft aan deze patiënten best geen ontstekingswerend middel (NSAID)
2. Dafalgan® in alle vormen is toegelaten voor deze patiënt
3. Deze chronische pijnpatiënt behandel je best met orale preparaten met verlengde werking vb. Oxycontin
4. Cymbalta® (duloxetine) is een goede keuze voor zenuwpijn bij deze patiënt

Vraag 4

- VG: Man, 54jaar met stabiele angor pectoris
ORL carcinoom R/ RT ~ slikproblemen
- TM: Asaflow 80mg, Coruno 1x/dag, Cedocard 5 mg S.L. zo nodig,
Dafalgan Forte 1g 3x/dag, Targinact 2 x 5/2,5mg
- Enteraal gevoed via gastrostomie (orale GM geplet via sonde)
- Probleem: patiënt braakt korte na ochtendmedicatietoediening, is misselijk en hypotens. Hadden we dit kunnen voorkomen?

B.1 Absorptie

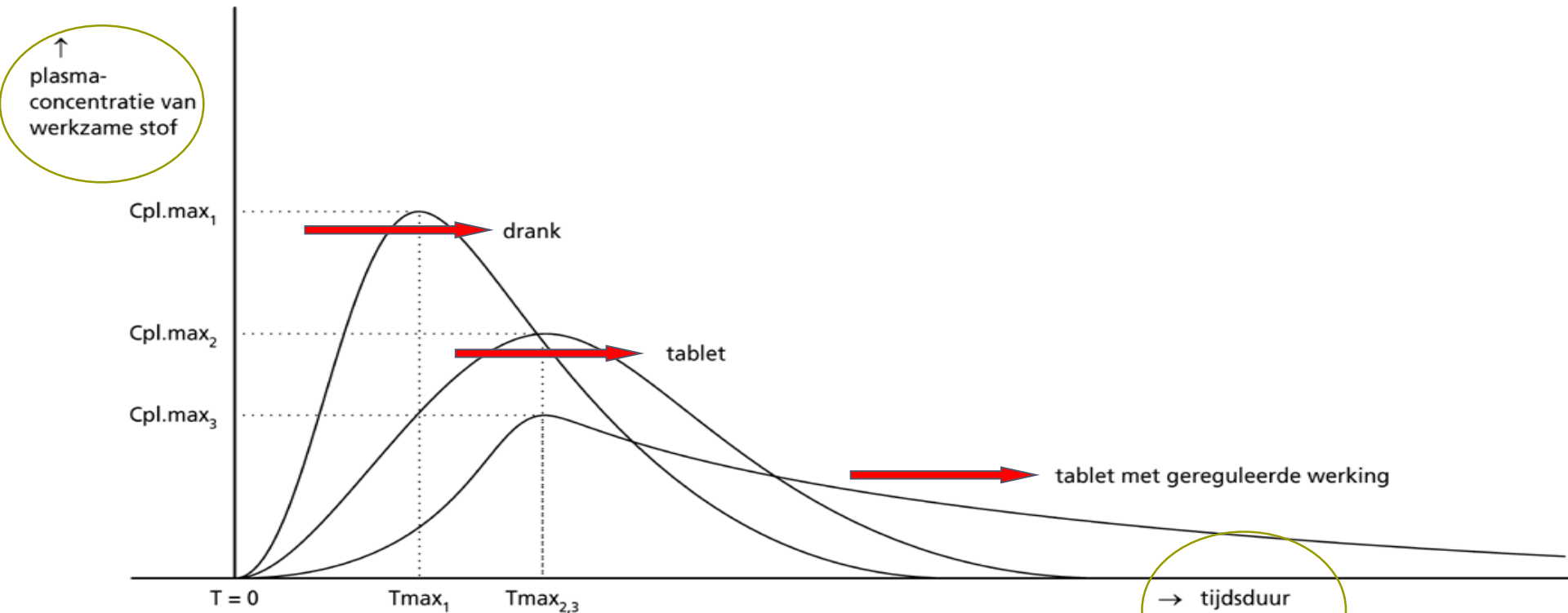
= fase waarin het GM in de bloedcirculatie komt en wordt bepaald door:

1) Snelheid van opname

Afhankelijk van:

- ✓ Toedieningsvorm: vb. retardpreparaten < vaste stof < opgeloste stof
- ✓ Toedieningsweg: vb. oraal < sublinguaal < IV
- ✓ Aanwezigheid van voedsel: vast voedsel < nuchter
- ✓

B.1 Absorptie ~ Toedieningsvorm



op $T = 0$ eenmalige orale inname van het geneesmiddel

Oppervlakte onder de curve (AUC) is voor alle 3 gelijk, indien zelfde hoeveelheid van de werkzame stof beschikbaar komt in algemene circulatie.

B.1 Absorptie

2) Mate van opname:

Biologische beschikbaarheid (F) = de fractie van de dosis van het GM die onveranderd in de algemene bloedcirculatie terecht komt (voorbij poortaderstelsel en lever)

Voor I.V. toediening: $F = 1$ of 100%

Voor andere toedieningswegen: $F =$ waarde van 0 tot 1 (of %)

- Bv. tramadol po (Contramal®) = ~ 75%
paracetamol po (Dafalgan®) = ~ 100%
Piritramide IM (Dipidolor®) = 100%



Voor producten met hoge biologische beschikbaarheid:

sequentiële therapie
(IV-PO switch voorstellen)

Welke?

Paracetamol (2€ versus 0,2€)

Ciprofloxacin

Clindamycine

...



Maar ook voor Taradyl IV

Sequentiële therapie: IV-PO switch voorstellen naar ibuprofen

Dosis 30mg/keer – Max. 90mg/dag

> 65j of <50kg: 20mg/keer – Max. 60mg/dag

Max. 48u systematisch IV

Table 4. Relative Risk of UGIB Associated With Individual NSAIDs Among Persons Without Ulcer Antecedents*

NSAID	No. of Cases	No. of Controls (n=17 930)	Adjusted RR† (95% CI)
Nonuse	607	15 242	1
Dipyrrone	0	22	0.0 (0.0-3.7)
Ibuprofen	3	31	2.1 (0.6-7.1)
Diclofenac sodium	15	90	2.7 (1.5-4.8)
Other NSAIDs‡	8	66	2.9 (1.4-6.3)
Ketoprofen	3	14	3.2 (0.9-11.9)
Naproxen	5	33	4.3 (1.6-11.2)
Tenoxicam	8	35	4.3 (1.9-9.7)
Nimesulide	15	90	4.4 (2.5-7.7)
Indomethacin	4	10	5.5 (1.6-18.9)
Piroxicam	47	101	9.5 (6.5-13.8)
Ketorolac tromethamine	11	8	24.7 (9.6-63.5)

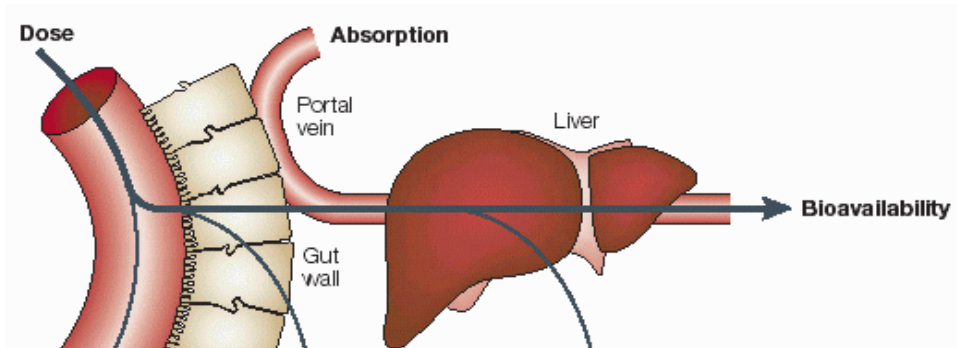
B.1 Absorptie

Oorzaken biologische beschikbaarheid < 100% :

- ✓ Actieve stof komt niet volledig vrij uit toedieningsvorm
- ✓ GM instabiel in maag- of darminhoud
- ✓ Resorptie door (maag)-darmwand moeilijk / absorptieproblemen
- ✓ Interacties met voedsel
- ✓ Interacties met andere geneesmiddelen
- ✓ First – pass effect

B.1.a First-pass effect

= afbraak van actieve stof in maag-darmkanaal en/of lever bij eerste passage van het GM



First-pass effect omzeilen?

- SL toediening
- rectale toediening
- IM, SC en IV toediening

B.1.b Invloed van voedsel op absorptie

Voedsel beïnvloedt zowel de **snelheid** als de **mate** van absorptie van geneesmiddelen

✓ **Snelheid:**

- Snelheid van transfer van maag naar darm is belangrijk voor start werking
- Maagledigingstijd: beïnvloed door voedsel
- Nuchter = snel

✓ **Absorptiegraad:** ↑ of ↓ van resorptie door maaltijd

B.1.b Invloed van voedsel op absorptie

✓ Reden van **nuchtere inname van GM**:

- ↓ absorptie door maaltijd

Nuchtere inname
=
1 uur VOOR de maaltijd
OF
2 uur NA de maaltijd

✓ Redenen van **inname van GM tijdens de maaltijd**:

- ↑ absorptie door maaltijd
- vermindering van intolerantie (vb. NSAIDs, cortisone: beschadiging van maagslijmvlies)

GENEESMIDDELEN BIJ DE MAALTIJD IN TE NEMEN



- Waarom? 1. Sommige geneesmiddelen worden beter opgenomen
2. Inname bij de maaltijd verlaagt de kans op nevenwerkingen

Bij de maaltijd

Anti-infectieuze middelen	Amoxicilline-clavulaanzuur (Augmentin®), Cefuroxime (Zinnat®), clindamycine (Dalacin®), Genvoya®, Metronidazole (Flagyl®), Ritonavir (Norvir®), Symtuza®
Anti-inflammatoire middelen	
NSAIDS	Ibuprofen (brufen®), diclofenac (Voltaren®), meloxicam (Mobic®), Naproxen (Apranax®) piroxicam (Feldene®)
Anti-tumorale middelen	
Klassieke cytostatica	Natulan®, Xeloda®
Tyrosinekinase inhibitoren	Alecensa®, Bosulif®, Imatinib (Glivec®), Vargatef®
Andere	Ibrance®, Lysodren®, Venclyxto®, Vesanoïd®
Cardiovasculaire geneesmiddelen	
Anti-coagulantia	Xarelto®
Cholesterolverlagende geneesmiddelen	Fenofibraat (Fenogal®)
Chelatoren	
Kaliumchelatoren	Kayexalate®
Fosfaatchelatoren	Calciumacetaat + mangesiumcarbonaat (Renepho®), Lanthaan (Fosrenol®), Sevelamer (Renagel®)
Galzuurbinders	Questran®
Hormonaal stelsel	
Calcimimetica	Cinacalcet (Mimpara®)
Corticosteroiden	Dexamethasone, fludrocortisone, hydrocortisone, Methylprednisolone (Medrol®), Prednisone
Mineralen	
Kalium	Ultra K®
Zenuwstelsel	
Anti-epileptica	Carbamazepine (Tegretol®), Depakine®
Geneesmiddelen tegen alzheimer	Rivastigmine (Exelon®)

GENEESMIDDELEN NUCHTER IN TE NEMEN



Nuchter = geschieden van voedselinname = 1 uur voor of 2 uur na het eten

Waarom? Voeding kan een invloed hebben op de opname van geneesmiddelen (vb. binding aan geneesmiddelen, verhoging van de zuurgraad in de maag...). De opname van een geneesmiddel in het maag-darmstelsel is essentieel voor de werkzaamheid.

1u VOOR ONTBIJT, rechtop zittend en met een groot glas water

Bisfosfonaten	Alendronaat (fosamax®) Ibandronaat (Bonviva®) Risedronaat (actonel®)
---------------	--

1u voor of 2u na INNAME IJZER, MAGNESIUM, ALUMINIUM, ENTERALE VOEDING EN CALCIUM (= melk, yoghurt, ...)

Anti-tumorale middelen	Puri-nethol®
Chinolonen	Ciprofloxacine, Moxifloxacine (avelox®)
Tetracyclines	Doxycycline (vibratab®), minocycline

Nuchter

Anti-infectieuze middelen	Flucloxacilline (Floxapen®), Fosfomycine (Monuril®), Isoniazide (nicotibine®), Rifampicine (Rifadin®), Voriconazole (Vfend®)
---------------------------	--

Anti-tumorale middelen	
Alkylerende middelen	Alkeran®, Lanvis®, Leukeran®, Temodal®
Tyrosinekinase inhibitoren	Cabometyx®, Giotrif®, Nexavar® (vetarm), Tafinlar®, Tasigna®, Tarceva®, Votrient®

Anti-androgenen	Zytiga®
Andere	Lynparza®, Mekinist®, Ninlaro®

Gastro-intestinaal stelsel

Protonpompinhibitoren: voor ontbijt	Omeprazole (Losec®), Pantoprazole (Pantomed®)
Antacida: 1 à 2u na de maaltijd	Gaviscon®, Maalox®, Syngel®
Gastroprokinetica: 20 minuten voor maaltijd	Litican®, Domperidone (motilium®)

Hormonaal stelsel

Schildklierhormoon: voor ontbijt	Levothyroxine (L-thyroxine®)
----------------------------------	------------------------------

Mineralen

Ijzerpreparaten	Losferron®, Ferrograd®
Natriumbicarbonaat	Natriumbicarbonaat

Zenuwstelsel

Geneesmiddelen tegen parkinson	Prolopa®, Stalevo®
--------------------------------	--------------------

Vraag 1

De patiënt heeft hoofdpijn en je wil dat de pijn zo snel mogelijk gestild wordt. Zet in de volgorde van snelle (1) naar trage (4) werking:

- > Paracetamol intraveneus (1)
- > Dafalgan bruis op nuchtere maag (2)
 - > Weetje: CAVE hartpatiënten, hoge bloeddruk en bruispreparaten
 - > 1g dafalgan Bruis bevat 0,5g zout!
- > Dafalgan Odis op volle maag (3)
- > Dafalgan 1g comprimé op volle maag (4)

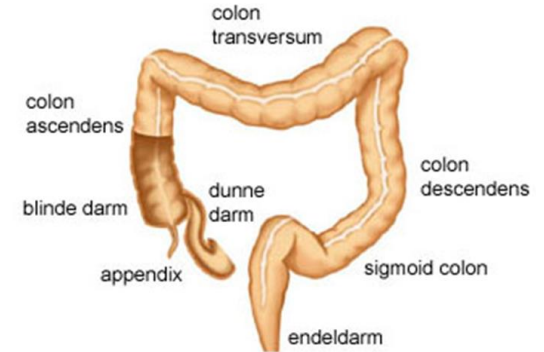
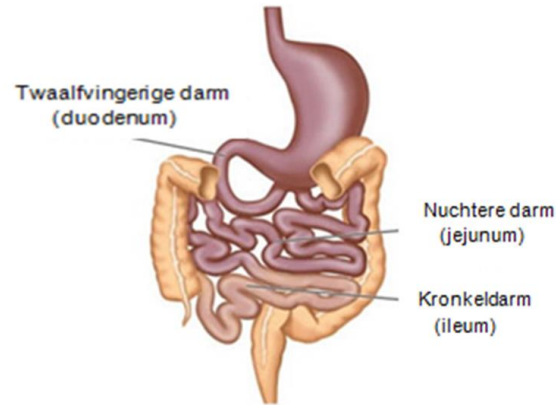
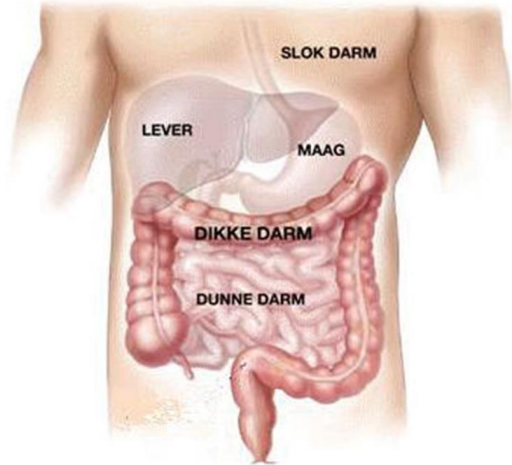


Vraag 2

Bij de verzorging van een patiënt met een ileostoma, merk je op dat zijn **Contramal Retard® 100mg tabletten** volledig zichtbaar in het stomazakje zitten. De patiënt klaagt van pijn. Wat zou de achterliggende reden kunnen zijn?

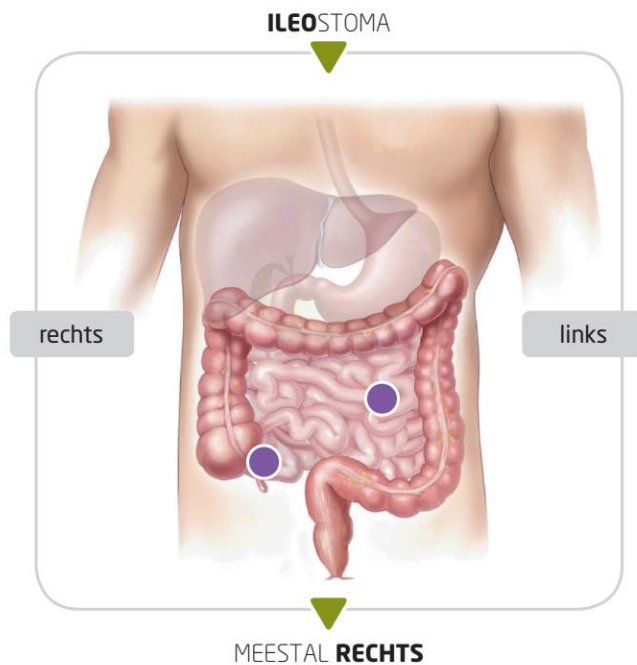
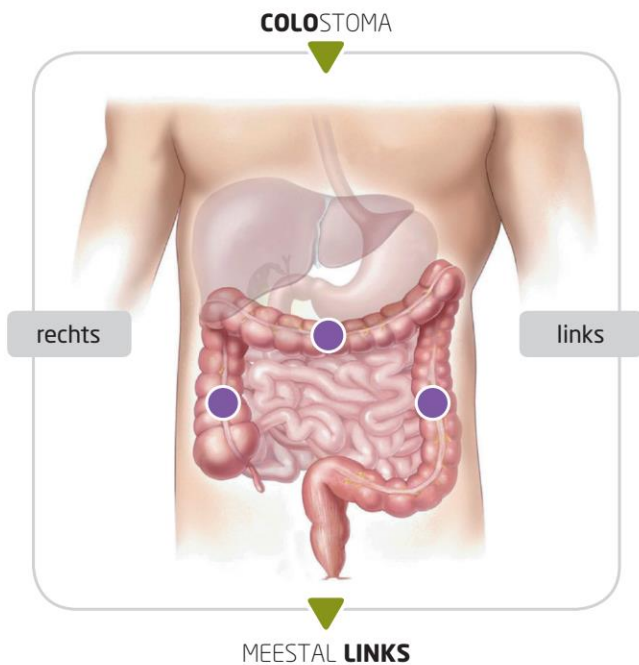
1. Hij/zij is niet therapietrouw en neemt zijn geneesmiddel niet in, maar verstopt het in het stomazakje
2. Door het ileostoma is er een probleem ter hoogte van de absorptie
3. Door het ileostoma metaboliseert hij/zij niet goed zijn medicatie
4. Er is geen probleem, van Contramal Retard is geweten dat het omhulsel van de tablet in de stoelgang blijft zitten.

Vraag 2



Duodenum / jejunum / ileum: hoofdplaats voor Absorptie GM
In colon niet meer veel GM-absorptie

Vraag 2



Vraag 2

- › Tabletten/capsulen
 - › Gewone tabletten
 - › **Maagsapresistente tabletten**
 - › Tabletten die **vertraagd** worden vrijgesteld in de darm
 - › Bruistabletten
 - › smelttabletten
- › Vloeibare geneesmiddelen
 - › Oplossingen
 - › Siropen (suiker)
 - › ...
- › Geneesmiddelen voor toediening onder de tong



Vraag 2

Maagsapresistente tabletten

- › Omhulling die weerstandig is aan het zure maagsap

- › Sommige geneesmiddelen worden met een maagsapresistent laagje omhuld omdat ze:
 - 1) Maagirriterend zijn (bv. Voltaren)
 - 2) Afgebroken worden in de zure maag waardoor ze hun activiteit zouden verliezen als ze zouden uiteenvallen in de maag (bv. Omeprazole)



Vraag 2

Maagsapresistente tabletten

- › Het beschermende laagje waarmee de tabletten omhuld zijn wordt pas afgebroken door de darmsappen
- › De werkzame stof komt dus pas vrij in de darm, wat veel minder zuur is dan de maag
- › Voorbeeld: Voltaren: is irriterend voor het maagslijmvlies



Vraag 2

Tabletten met vertraagde vrijstelling in de darm

- › De werkzame stof wordt traag en meer constant vrijgesteld in de darm (niet direct in de maag)
- › Voordeel: minder aantal toedieningen per dag (therapietrouw), continue therapeutische plasmaspiegel

Vraag 2

Tabletten met vertraagde vrijstelling

› Zie je dit aan de naam van het geneesmiddel?

- › Retard: Voltaren **Retard**, Contramal **Retard**
- › **UNO**: Contramal **UNO**
- › **Controlled Release**: Tegretol **CR**
- › Chrono: Depakine **Chrono**
- › **ProLongatum**: Urfadyn **PL**, Lasix **P**
- › Continu: Oxy**contin**, MS **contin**
- › **Once Daily**: Mirapexin **OD**
- › Extended release: efexor-**EXEL**



Vraag 2

Wat hadden we dus bij onze pt. Met ileostoma kunnen adviseren?

Toegelaten toedieningsvormen

	Ileostoma	Colostoma
Vloeibare geneesmiddelen		
Gewone tabletten		
Smelt- + bruistabletten en tabletten voor onder de tong		
Maagsapresistente tabletten		
Tabletten met vertraagde vrijstelling		

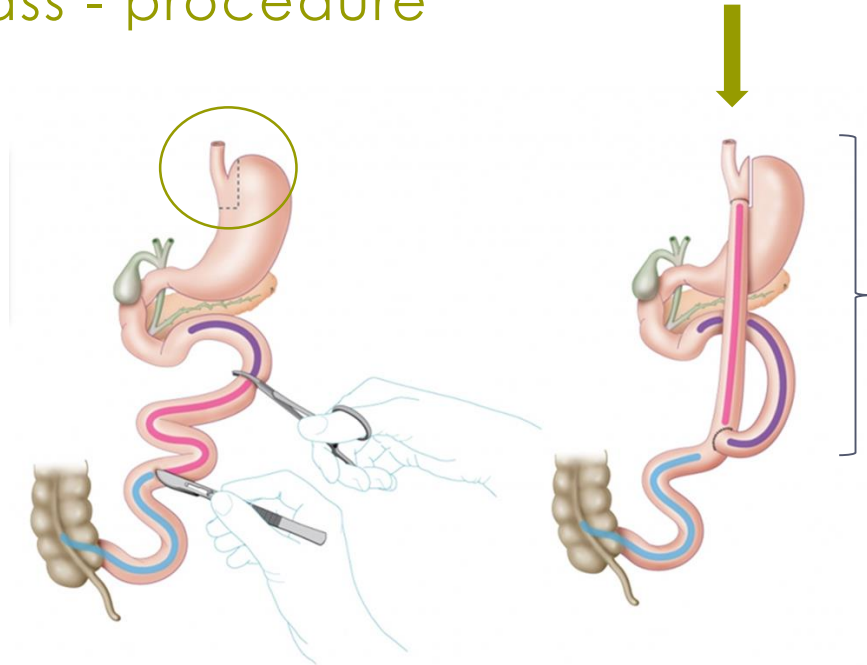
Vraag 3

Je komt als verpleegkundige in contact met een chronisch pijnpatiënt welke een gastric bypass in de voorgeschiedenis heeft. Zijn volgende beweringen juist of fout?

1. Je geeft aan deze patiënten best geen ontstekingswerend middel (NSAID)
2. Dafalgan® in alle vormen is toegelaten voor deze patiënt
3. Deze chronische pijnpatiënt behandel je best met orale preparaten met verlengde werking vb. Oxycontin
4. Cymbalta® (duloxetine) is een goede keuze voor zenuwpijn bij deze patiënt

Vraag 3

Gastric bypass - procedure



- Kleine voermaag
- Duodenum en proximale ileum niet beschikbaar voor absorptie

Vraag 3

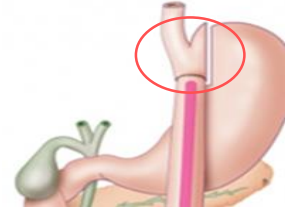
5 gouden regels m.b.t. medicatie bij een gastric bypass patiënt

1. **Grootte geneesmiddel**
2. **Preparaten met vertraagde vrijstelling/maagsapresistente GM**
3. **Bepaalde klassen vermijden**
4. Vitamine- en mineralensupplement
5. Anticonceptie

Vraag 3

1. Grootte geneesmiddel

- › Doorgang van maag naar darm verkleind
→ Inname bemoeilijkt
- › Kneedfunctie maag beperkt
- › Richtlijn:



Geneesmiddel niet groter dan een potloodgom

“Pencil tip eraser”



DAFALGAN[®]
TABLETTAMOL
FORTE
FILMDHULDE
TABLETTEN / COMPRIMES **1g**
PÉLICULAS / FILMTABLETTEN
R3333 04 2018
38 Bristol-Myers Squibb Belgium NV



Vraag 3

Dafalgan Forte 1g (paracetamol) - Mag dit?

- › Neen
- › Oplossing: Bruistablet
- › Opgelet: volledig laten uitbruisen (koolzuur)



Vraag 3

2. Preparaten met vertraagde vrijstelling/maagsapresistente GM

- › Onvoldoende tijd voor opname door kortere doorlooptijd
- › Switch door arts naar geneesmiddel dat werkzame stof meteen vrijgeeft of niet maagsapresistent
- › Concreet: hetzelfde actief bestanddeel meermaals per dag in lagere dosis ofwel alternatief



Vraag 3

3. Bepaalde klassen vermijden

Ontstekingsremmers: NSAIDs

- › Sterk irriterend voor de maag (klein voormaagje)
- › Risico op maagzweer of maagbloeding
- › **Strikt en levenslang te mijden!!!**
- › Ook niet in suppo
- › Alternatief:
 - ☑ Paracetamol, bv. Dafalgan®,...
 - ☑ Tramadol: bv. Contramal® druppels, Tradonal® odis,...
 - ☑ Tijdelijk celecoxib (+ maagbeschermer) - (op voorschrift)

Vraag 3



Vraag 3

Je komt als verpleegkundige in contact met een chronisch pijnpatiënt welke een gastric bypass in de voorgeschiedenis heeft. Zijn volgende beweringen juist of fout?

1. Je geeft aan deze patiënten best geen ontstekingswerend middel (NSAID) - JUIST
2. Dafalgan® in alle vormen is toegelaten voor deze patiënt - FOUT
3. Deze chronische pijnpatiënt behandel je best met orale preparaten met verlengde werking vb. Oxycontin - FOUT
4. Cymbalta® (duloxetine) is een goede keuze voor zenuwpijn bij deze patiënt - FOUT

Vraag 4

- **VG:** Man, 54jaar met stabiele angor pectoris
ORL carcinoom R/ RT ~ slikproblemen
- **TM:** Asaflow 80mg, Coruno 1x/dag, Cedocard 5 mg S.L. zo nodig, Dafalgan Forte 1g 3x/dag, Targinact 2 x 5/2,5mg
Enteraal gevoed via gastrostomie (**orale GM geplet via sonde**)
- **Probleem:** patiënt braakt korte na ochtendmedicatie-toediening, is misselijk en hypotens. Hadden we dit kunnen voorkomen?

Pletten van medicatie

Pletten van medicatie en toediening via sonde:

- › Tabletten/capsulen
 - › Gewone tabletten
 - › Maagsapresistente tabletten
 - › Tabletten die **vertraagd** worden vrijgesteld in de darm
 - › Bruistabletten
 - › smelttabletten
- › Vloeibare geneesmiddelen
 - › Oplossingen
 - › Siropen (suiker)
 - › ...
- › Geneesmiddelen voor toediening onder de tong

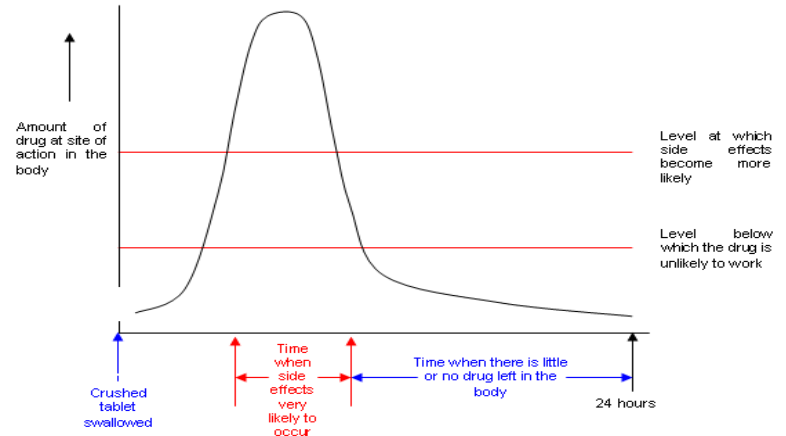
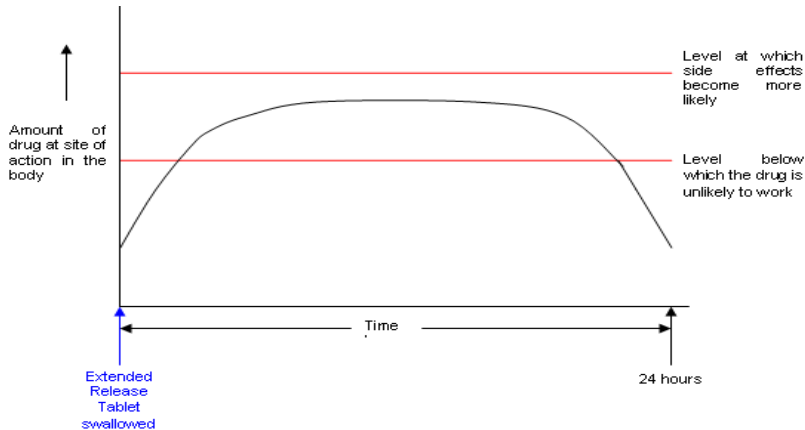
a. Pletten van Tabletten

› Vertraagde vrijstelling

Bij pletten van preparaten met vertraagde vrijstelling:

=> Geneesmiddel komt in één keer vrij: 'Dose Dumping'

- o Toxiciteit
- o Vrijstellingspatroon ↘



a. Pletten van Tabletten

We kunnen niet alles zomaar pletten hoewel.....

- › **Elke** patiënt heeft recht op een aangepaste geneesmiddelenformulatie!
- › Voor ptn. met slikproblemen, maagsonde, beademing etc. **moet** er een oplossing voor dit probleem gezocht worden!

b Alternatieven?

IV? NEEN! Vermijden indien mogelijk!

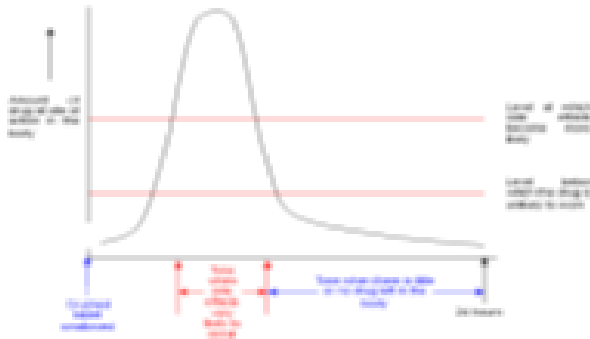
Commercieel alternatief is soms voorhanden

- druppels, siropen
- sublinguaal: opname via mondslijmvlies (≠instant)
- pleister: 'TTS' therapeutisch transdermaal systeem

Pletten-magistrale bereiding door apotheek (suspensie,...)

Vraag 4

- **TM:** Asaflow 80mg, Coruno 1x/dag, Cedocard 5 mg S.L. zo nodig, Dafalgan Forte 1g 3x/dag, Targinact 2 x 5/2,5 mg
- **Enteraal gevoed** via gastrostomie (orale GM geplet via sonde)
- **Probleem:** patiënt braakt korte na ochtendmedicatietoediening, is misselijk en hypotens. Hadden we dit kunnen voorkomen?



- Asaflow -> aspegic zakje 100mg
 - Coruno: corvaton 2mg 3x/dag
 - Targinact 5/2,5mg: Oxynorm 4 x 0,5 tabl van 5mg
- In combinatie met Forlax 1x/dag

Pletten van medicatie - BESLUIT

- › Niet zomaar pletten
- › Een tablet is niet zomaar een tablet!
- › Belangrijke rol voor verpleegkundige:
 - › Informatie aan patiënt
 - › Alertheid bij pletten:



www.pletmedicatie.be

B.2 Distributie



Vraag 5

Een cachectische (magere) patiënt met terminale longkanker kleeft om de 3 dagen een Durogesic pleister van 50mcg maar ervaart op dag 3 steeds doorbraakpijn. Wat kunnen we adviseren?

1. Probeer de pleister eens om de 2 dagen te vervangen in plaats van om de 3 dagen
2. Een dosisverhoging naar durogesic 50mcg is aangewezen
3. De patiënt mag dan Oxynorm instant 10mg bijnemen, zoveel als nodig
4. Durogesic werkt onvoldoende, we adviseren een switch naar MS contin

B.2 Distributie

= fase waarin GM via het bloed en het interstitieel vocht verdeeld wordt tot op plaats waar het zijn werking kan uitoefenen

- ⇒ Verdeling in bloed
- ⇒ Binding aan eiwitten in bloedbaan (albumine)
- ⇒ Diffusie naar weefsels
- ⇒ Binding aan celbestanddelen van weefsels waarvoor affiniteit



B.2 Distributie

Hoe die verdeling gebeurt is afhankelijk van

- ✓ Bloeddebiet in de verschillende weefsels
- ✓ Weefselmassa
- ✓ Aard GM:
 - › Lipofiele stof: eerder binden aan vet- en hersenweefsel
→ sterke binding aan weefsels buiten bloedbaan
vb. fentanyl
 - › Hoge eiwitbinding: merendeel van dosis blijft in bloedbaan
→ alleen ongebonden fractie kan diffunderen en is voor werking beschikbaar
vb. NSAIDs

B.2 Distributie

Verdelingsvolume (V_D) of distributievolumen

- › Parameter om weer te geven hoe een GM zich verdeelt ten opzichte van bloed versus weefsel
- › Uitgedrukt in L/kg (Fentanyl 3-6L/kg, Ibuprofen 0,15L/kg)

$$V_D = \frac{D_t}{C_P}$$

D_t - hoeveelheid geneesmiddel in het lichaam per kg lichaamsgewicht (-)

C_P - **plasmaconcentratie** in (kg/L)

V_D - distributievolumen (L/kg)

B.2 Distributie

- › Door vermagering: Vetmassa ↘
 - › Minder goede absorptie GM uit transdermale systemen
 - › Vb. Cachectische patiënten
 - › Verhoogde plasmaconcentraties voor orale lipofiele GM
 - › Vb. ouderen hogere plasmaconcentraties morfine t.o.v. jongeren, gevoeliger voor nevenwerkingen

Vraag 5

Een cachectische (magere) patiënt met terminale longkanker kleeft om de 3 dagen een Durogesic pleister van 50mcg maar ervaart op dag 3 steeds doorbraakpijn. Wat kunnen we adviseren?

1. Probeer de pleister eens om de 2 dagen te vervangen in plaats van om de 3 dagen
2. Een dosisverhoging naar durogesic 75mcg is aangewezen
3. De patiënt mag dan Oxynorm instant 10mg bijnemen, zoveel als nodig
4. Durogesic werkt onvoldoende, we adviseren een switch naar MS contin



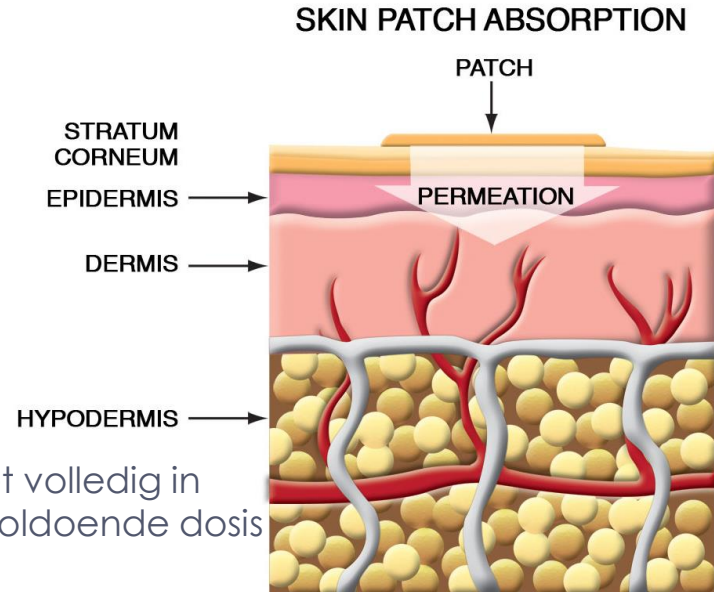
Vraag 5

› Fentanyl (Durogesic)

- › Lipofiel
- › Absorptie over lipofiele huid
- › Depotwerking
- › Continue vrijgave in bloed



In geval van cachexie: dosis in patch geraakt niet volledig in huid = sneller verlies van werking, eerder dan onvoldoende dosis



C. metabolisatie



Vraag 6

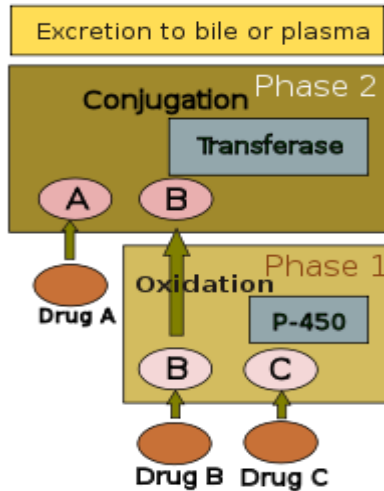
Een patiënt met levercirrose in de voorgeschiedenis wordt opgenomen met een indeukingsfractuur. De behandelend arts start contramal retard 2 x 50mg in combinatie met paracetamol 3 x 1g. De patient is moeilijk wekbaar en braakt. Bovendien lijkt hij niet comfortabel. Wat zou hier aan de hand kunnen zijn?

1. Dit zijn gekende nevenwerkingen van tramadol. Associatie Litican 50mg.
2. Patiënt is tolerant geworden aan de dosis Tramadol
3. De patient breekt tramadol niet meer goed af.
4. Paracetamol mag niet gebruikt worden bij levercirrose.

C. Metabolisme

= chemische omzetting in het lichaam van toegediende stoffen tot afbraakproducten

Voornaamste orgaan: lever



Fase I: oxidatieve omzetting
Oxidatie, hydroxylering, demethylering

→ voornamelijk via **Cytochroom P450 = CYP** enzyme familie

Fase II: conjugatie

→ hydrofiel maken voor uitscheiding nier

Aangetast bij
leverinsufficiëntie

C.1 Metabolisme

Pijnmedicatie en leverinsufficiëntie

Paracetamol

- 1^e keus pijnstiller bij leverlijden
- Gewijzigde metabolisatie -> leverfalen
- Max. 2-3g/dag in geval van chronische leverinsufficiëntie
- Te mijden i.g.v. acuut leverlijden, of alcoholische hepatitis

NSAIDs

- Verhoogd risico bloedingen (slokdarmvarices)
- Induceren van diuretica-resistente ascites

Te vermijden!

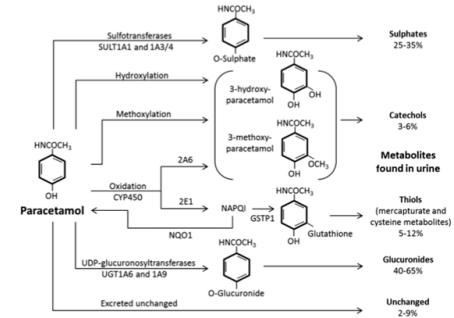


Figure 1

Pathways of paracetamol metabolism. GSTP1 glutathione-S-transferase pi 1; NQO1 NAD(P)H quinone oxidoreductase 1

C.1 Metabolisme

Pijnmedicatie en leverinsufficiëntie

› Welke opioïden te mijden – waarom?

	Tramadol	Oxycodone	Codeïne	Buprenorfine
Metabolisme	Oxidatief metabolisme(CYP2D6)	Oxidatief metabolisme (CYP2D6)	Oxidatief metabolisme (CYP2D6)	Oxidatief metabolisme (CYP3A4)
Metabolieten	M1-metabooliet: actief	Oxymorfone: actief Noroxycodone: inactief	Codeïne-6-glucuronide: actief Morfine: actief	Norbuprenorfine – 40x ↓ potent Glucuronide - inactief
Accumulatie leverinsufficiëntie?	Ja	Ja, 95% ↑ AUC, 50%↑ Cmax	Ja	Ja
Overwegingen	Geen retardpreparaten Verlenging dosisinterval Mogelijk minder analgetisch actief!	Te mijden	Te mijden Mogelijk minder analgetisch actief!	Te mijden

C.1 Metabolisme

Pijnmedicatie en leverinsufficiëntie

› Welke opioïden ‘relatief veilig’ – waarom?

	Morfine	Hydromorfone	Fentanyl
Metabolisme	Significant first pass metabolisme Glucuronidatie	Significant first pass metabolisme Glucuronidatie	Hepatisch oxidatief
Metabolieten	M-3-G M-6-G (actief – BHB)	hydromorfone-3- glucuronide (H3G) - actief	Norfentanyl - Inactief
Accumulatie leverinsufficiëntie?	Neen	Neen	Enkel na herhaaldelijke toediening
Overwegingen	Ernstig LI: BB 100% Start aan lagere dosering Geen retardpreparaten Geen terugbetaling	Ernstig LI: ↑ BB Start aan lagere dosering Geen retardpreparaten Terugbetaling IR	Nuttig voor acute pijn Start 50% dosisreductie voor chronische pijn Interessant indien combinatie met NI

Vraag 6

Een patiënt met levercirrose in de voorgeschiedenis wordt opgenomen met een indeukingsfractuur. De behandelend arts start contramal retard 2 x 50mg in combinatie met paracetamol 3 x 1g. De patient is moeilijk wekbaar en braakt. Bovendien lijkt hij niet comfortabel. Wat zou hier aan de hand kunnen zijn?

1. Dit zijn gekende nevenwerkingen van tramadol. Associatie Litican 50mg.
2. Patiënt is tolerant geworden aan de dosis Tramadol
3. De patient breekt tramadol niet meer goed af.
4. Paracetamol mag niet gebruikt worden bij levercirrose.

D. Eliminatie



Vraag 7

Een patiënt met chronische nierinsufficiëntie doet een jichtopstoot, ondanks behandeling met allopurinol ter preventie. Welke geneesmiddelen ken je welke je zou kunnen geven? Plaats volgende geneesmiddelen ter behandeling van jicht in volgorde van veiligheid.

1. Ibuprofen 3 x 600mg/dag gedurende 1 week
2. Medrol 32mg 1x/dag gedurende 5 dagen
3. Morfine 10mg SC zo nodig

D. Eliminatie

= Uitscheiding van een geneesmiddel of haar metaboliet uit het lichaam

- ✓ Wateroplosbare GM: meestal onveranderd uitgescheiden
- ✓ Vetoplosbare GM: eerst omzetting naar wateroplosbare GM, dan pas uitscheiding

=> Belangrijkste organen:

Nieren:	uitscheiding in urine
Galwegen:	uitscheiding in stoelgang
Longen:	uitscheiding van vluchtige GM (gasanesthetica)



D. Eliminatie - parameters

- Cl = Clearance/klaring
= plasmavolume waaruit per tijdseenheid het geneesmiddel wordt verwijderd
= volume / tijdseenheid (ml/min)

Totale lichaamsklaring

- = som van klaringen van \neq eliminerende organen
= renale klaring + extrarenale klaring

Plasma-eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$)

- = tijdsduur die lichaam nodig heeft om plasmaconcentratie van stof te halveren in eliminatiefase



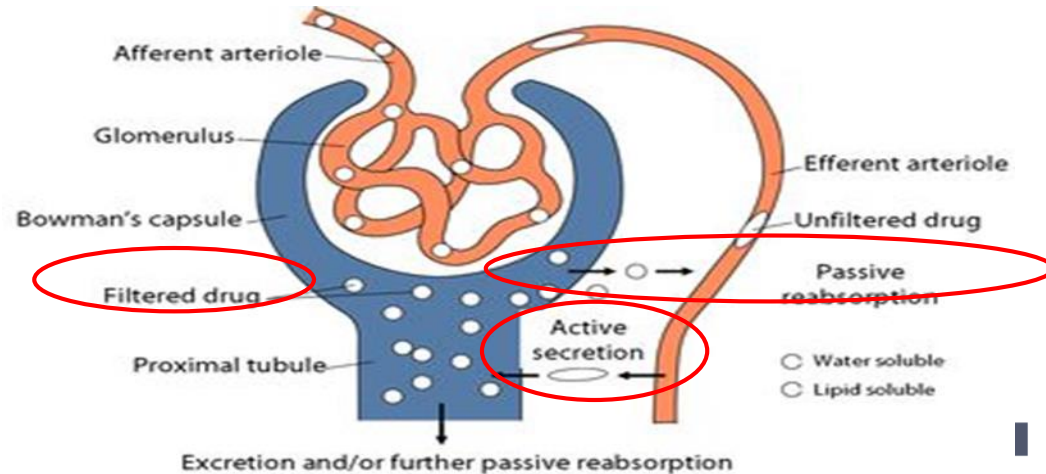
D.1 Eliminatie - Renale eliminatie

Nefron: functionele eenheid van de nier

→ glomerulus + tubulus-systeem

→ excretie van stof in urine is resultaat van

- 3 processen:
1. glomerulaire filtratie
 2. tubulaire reabsorptie
 3. tubulaire secretie



D.1 Eliminatie - Renale eliminatie

- Nierinsufficiëntie:
 - Glomerulaire filtratie ↓
 - Accumulatie GM of actieve metaboliet
- Quid farmacologische pijnbehandeling?



D.1 Eliminatie - Renale eliminatie

Preferred analgesic medications for chronic pain management in CKD stages 4 and 5

WHO step	Recommended	Use with caution	Do not use
1	Acetaminophen		NSAIDs
2		Tramadol	Codeine
3	Hydromorphone Fentanyl, alfentanil Methadone Buprenorphine	Oxycodone	Morphine Meperidine Propoxyphene
Adjuvant	Gabapentin Pregabalin	TCAs	

eGFR <30ml/min

D.1 Eliminatie - Renale eliminatie

› Opioiden:

- › Klaring basisGM ↓ + klaring van actieve metabolieten
- › Significante ↓ renale eliminatie!
- › Echter: Geen eenduidige relatie tussen nierfunctie en eliminatie opioid metabolieten
 - › Concrete aanbevelingen dosisreducties moeilijk!
 - › Verschillend per individueel opioid

D.1 Eliminatie - Renale eliminatie

› Welke opioïden te mijden – waarom?

	Tramadol	Codeïne	Oxycodone	Morfine
Metabolisme	90% renaal	hepatisch	Hepatisch <10% onveranderd renaal	Vnl. hepatisch 5-10% onveranderd renaal
Metabolieten	M1-metaboliët: actief	Codeïne-6-glucuronide: actief Morfine: actief	Oxymorfone: actief Noroxycodone: inactief	M-3-G M-6-G (actief – BHB)
Accumulatie NI?	Ja Verlenging T1/2 met risico neurotoxiciteit, AHdepressie	ja, Verlenging T1/2 met risico neurotoxiciteit, AHdepressie	Ja Verlenging T1/2	Ja, Verlenging T1/2 met risico neurotoxiciteit, AHdepressie
Overwegingen	Start 25-50mg Dosisinterval verlengen tot 12u Geen retardpreparaten	Niet gebruiken CAVE verborgen gebruik in combinatiepreparaten	2 ^e lijn Dosisinterval verlengingen tot 12u IR Geen retardpreparaten	Gelimiteerd gebruik Geen retardpreparaten Geen terugbetaling I.R.

D.1 Eliminatie - Renale eliminatie

› Welke opioïden relatief veilig – waarom?

	Fentanyl	Buprenorfine	Hydromorfone	Methadone
Metabolisme	Vnl. hepatisch CYP3A4 5-10% onveranderd renaal	Vnl. hepatisch	Vnl. hepatisch	Vnl. hepatisch 20% renale eliminatie
Metabolieten	Norfentanyl - Inactief	Norbuprenorfine – 40x ↓ potent Glucuronide - inactief	hydromorfone-3- glucuronide (H3G) - actief	inactief
Accumulatie NI?	Neen	Neen	Ja, metaboliet in hoge doseringen	Neen
Overwegingen	TTS niet bij opioïd naïeve patiënt	TTS + oraal	Betere tolerantie dan morphine – titratie met lage doseringen mogelijk	Zeer potent Opstart via pijnspecialist titratie

D.1 Eliminatie - Renale eliminatie

> NSAIDS

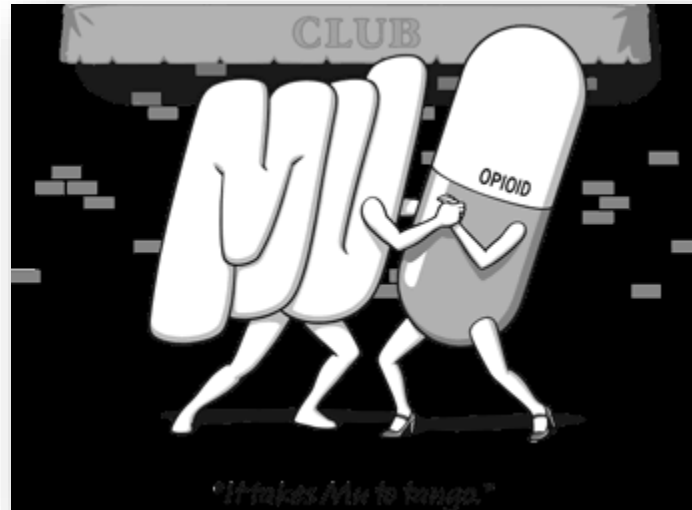


Vraag 7

Een patiënt met chronische nierinsufficiëntie doet een jichtopstoot, ondanks behandeling met allopurinol ter preventie. Welke geneesmiddelen ken je welke je zou kunnen geven? Plaats volgende geneesmiddelen ter behandeling van jicht in volgorde van veiligheid.

1. Ibuprofen 3 x 600mg/dag gedurende 1 week
2. Medrol 32mg 1x/dag gedurende 5 dagen
3. Morfine 10mg SC zo nodig

c) Farmacodynamiek



Vraag 8

Magda is een 82-jarige patiënte met rugpijn in de VG en krijgt hiervoor reeds zaldiar 3x/dag. Ze wordt nu opgenomen met ongecontroleerde pijn met start Oxycontin 2 x 5mg. Ze heeft toch nog pijn. Wat met de pijntherapie?

1. Deze is onvoldoende. Oxynorm toevoegen voor de behandeling van doorbraakpijn.
2. Oxycontin dient gestopt te worden. Dosis Zaldiar optimaliseren.
3. Zaldiar dient gestopt te worden. Equivalente dosis Oxycontin omrekenen en combineren met Oxynorm voor doorbraakpijn

C) Farmacodynamiek

Farmacodynamiek beschrijft de **wijze** waarop en de **werkingsmechanismen** waarmee de **effecten** van een toegediend **geneesmiddel** op het lichaam tot stand komen

=> Hoe werkt GM in op receptor?

Farmacokinetiek:
'what the body does to the drug'

Farmacodynamiek:
'what the drug does to the body'

C) Farmacodynamiek

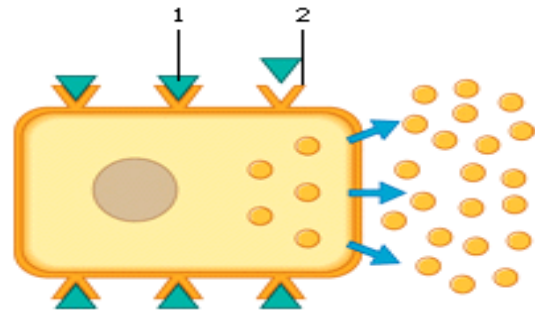
Geneesmiddel – receptorinteractie:

bepaalde groepen van GM gaan binden aan receptorplaatsen

⇒ Sleutel – slot theorie

Receptor: complexen in celstructuur (vaak oppervlakte)

- bepaalde endogene stoffen gaan hiermee verbindingen aan
- structureel verwante GM: kunnen interactie met R aangaan

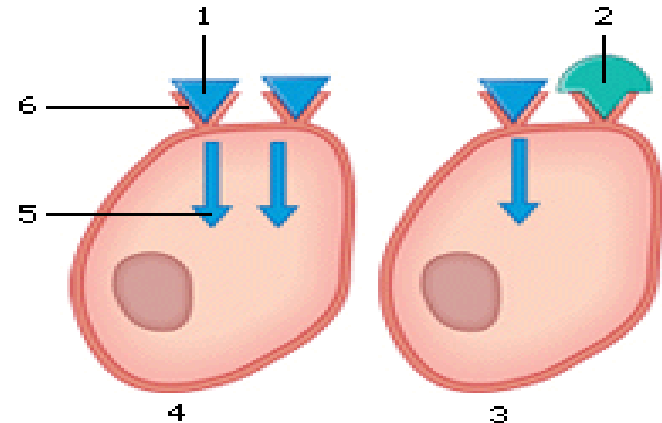


Opioiden: binding op mu-receptor
=> Pijnstilling

C.1 Agonisme - antagonisme

Agonist: GM dat bindt aan R en aanleiding geven tot een biologisch effect

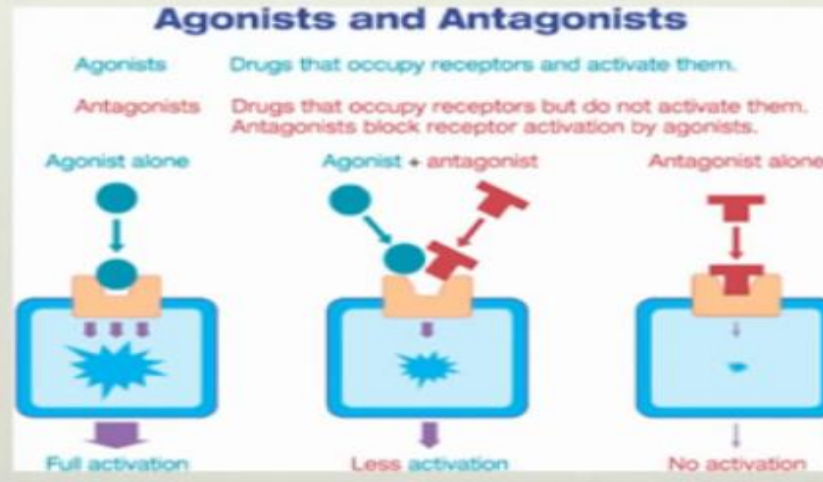
Antagonist: GM dat wel affiniteit heeft voor R, deze ook bezet, maar geen aanleiding geeft tot een biologische respons



C. 2 Farmacodynamische interacties

- › Het effect van een geneesmiddel op een ander geneesmiddel ter hoogte van het eindorgaan

Agonists and Antagonists

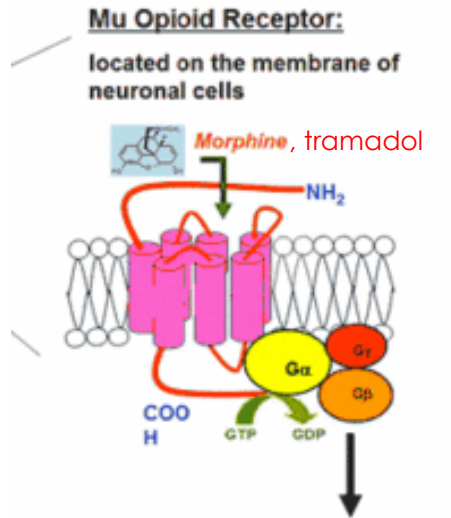
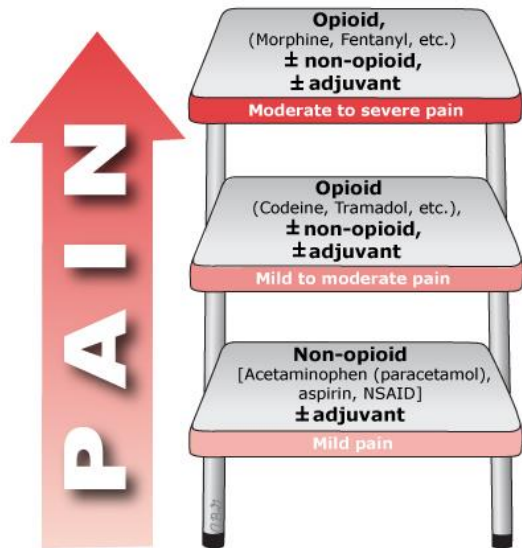


C.2 Farmacodynamische interacties

- ✓ Wanneer 2 GM een werkingsmechanisme hebben dat hetzelfde fysiologisch proces beïnvloedt
- ✓ Interactie t.h.v dezelfde receptor: meestal inhibitorisch
ANTAGONISME
- ✓ Interactie m.b.t verschillende receptoren:
 - ofwel inhibitie van fysiologisch proces: ANTAGONISME
 - ofwel potentiëring van fysiologisch proces: SYNERGISME



C.2 Farmacodynamische interacties



Tramadol blokkeert vrije posities voor sterke opioïden



Vraag 8

Magda is een 82-jarige patiënte met rugpijn in de VG en krijgt hiervoor reeds zaldiar 3x/dag. Ze wordt nu opgenomen met ongecontroleerde pijn met start Oxycontin 2 x 5mg. Ze heeft toch nog pijn. Wat met de pijntherapie?

1. Deze is onvoldoende. Oxynorm toevoegen voor de behandeling van doorbraakpijn.
2. Oxycontin dient gestopt te worden. Dosis Zaldiar optimaliseren.
3. Zaldiar dient gestopt te worden. Equivalente dosis Oxycontin omrekenen en combineren met Oxynorm voor doorbraakpijn



Algemeen besluit

≠ factoren die maken dat een GM niet altijd doet wat het moet doen:

- Absorptieproblemen
- GM-interacties
- Onaangepaste toediening
-



Zet je  mee op, werk proactief en denk mee in de zoektocht naar het optimale GM beleid van de patiënt!

**Teacher at the beginning
of the school year**



**Teacher at the end
of the school year**



Bedankt voor jullie aandacht! Vragen?

A woman with short dark hair and glasses, wearing a pink top, is kneeling on a light-colored wooden floor. She is interacting with a young child with blonde hair, wearing a yellow jacket and dark pants. They are playing with a large, colorful wooden toy box. The box is decorated with various sea creatures like crabs, fish, and shells. On top of the box is a complex wooden structure with colorful beads and rings. The background features a large mural of an underwater scene with various sea life, and a blue wall with a white horizontal stripe and a window. A dark grey bench is visible on the right side of the frame.

JESSA
ZIEKENHUIS

APR. LIESBETH DECOUTERE

LIESBETH.DECOUTERE@JESSAZH.BE