

De apotheker en pijnmedicatie

Modulaire opleiding pijn – 18/10/2022

Apr. Maxine Geybels – Jessa Ziekenhuis



JESSA
Z I E K E N H U I S

Inhoud

1. Farmacokinetiek en –dynamiek
2. Praktische aspecten m.b.t verschillende toedieningsvormen
3. Specifieke nevenwerkingen

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1. Farmaceutische fase: Desintegratie + dissolutie: actief product komt in oplossing



2. Farmacokinetiek = Wat doet het **lichaam** met het geneesmiddel ?

Absorptie, distributie, metabolisatie en eliminatie (ADME)



3. Farmacodynamiek = Wat doet het **geneesmiddel** met het lichaam ?

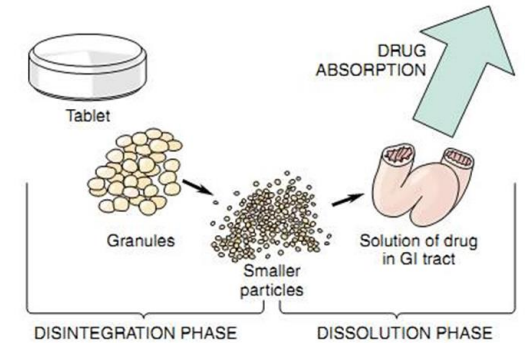
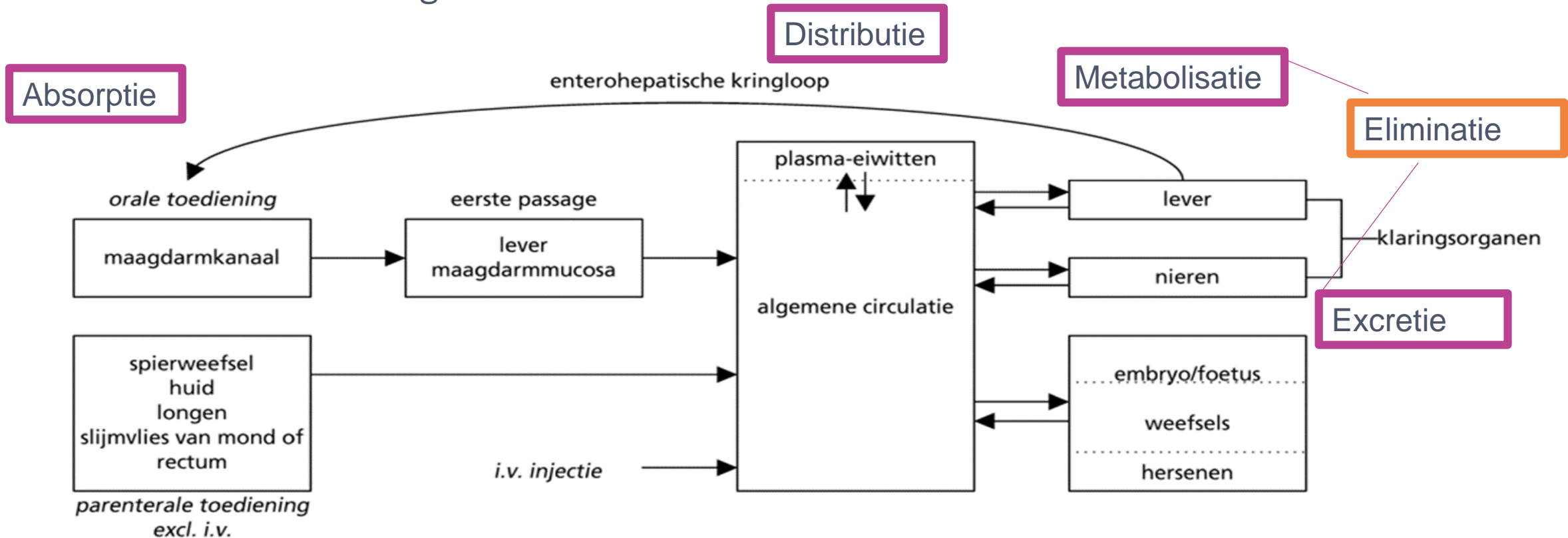


Figure 29-1 Phases of Solid Drug Absorption

1. Farmacokinetiek en -dynamiek

1.1. Farmacokinetiek: Algemeen



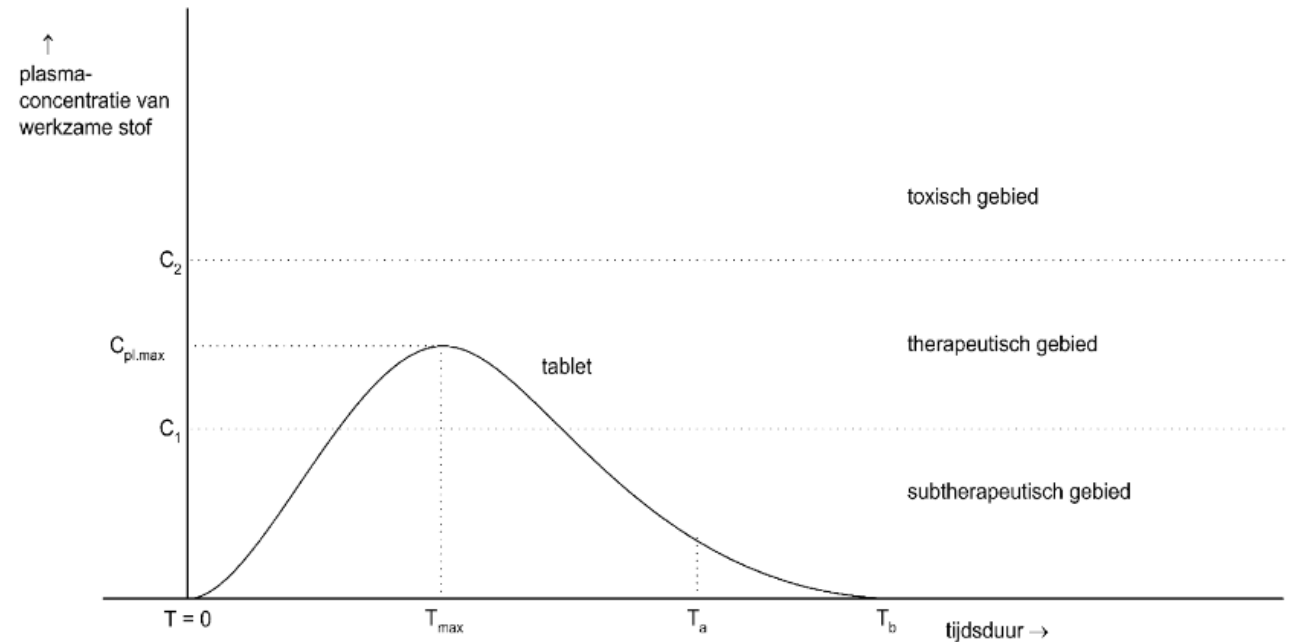
1. Farmacokinetiek en -dynamiek

Absorptie

1. Farmacokinetiek en -dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

- 1) **Snelheid** dat werkzame stof wordt opgenomen
- 2) **Hoeveelheid/ mate** van opname



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

$T_0 \rightarrow T_{max}$: absorptie groter dan eliminatie

$T_{max} \rightarrow T_b$: eliminatie groter dan absorptie

T_{max} : op T_{max} : plateau fase: absorptie = eliminatie

$T_a \rightarrow T_b$: eliminatie fase

$C_{pl,max}$: max. plasmaspiegel (piekplasmawaarde)

$C_1 - C_2$: therapeutische breedte

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

1) **Snelheid** dat werkzame stof wordt opgenomen

Afhankelijk van:

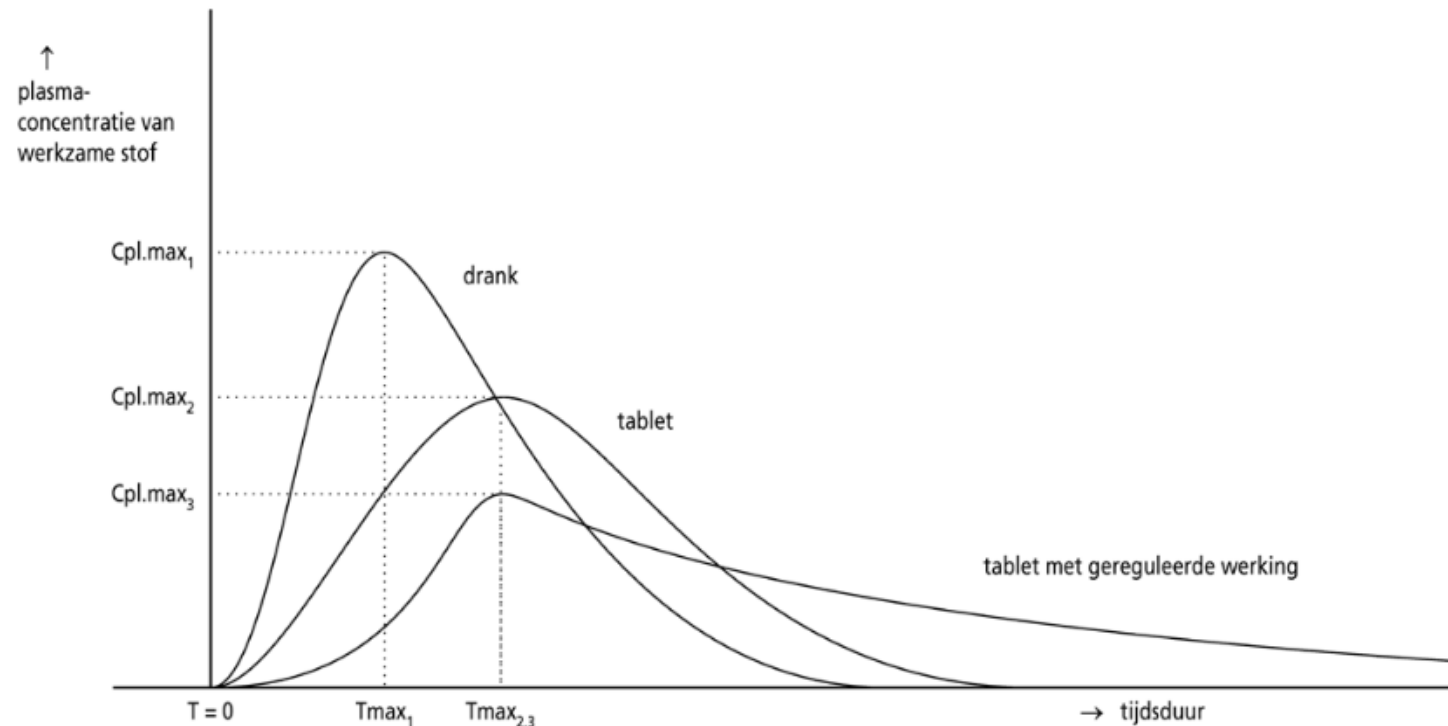
- Toedieningsvorm: vb. retardpreparaten < vaste stof < opgeloste stof
- Toedieningsweg: vb. oraal < sublinguaal < IV
- Aanwezigheid van voedsel: vast voedsel < nuchter
- Andere medicatie vb anti-emetica (motilium®, etc) of opioïden (oxynorm®, etc)

1. Farmacokinetiek en -dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

1) Snelheid

Figuur 3: Het verloop van de plasmaconcentratie in de tijd in afhankelijkheid van de soort orale 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.

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

VRAAG 1

Bedenking: Je patiënt heeft hoofdpijn en we willen hem zo snel mogelijk helpen. Zet in de volgorde van **snelle (1)** naar **trage (4)** werking:

- Dafalgan (filmomhulde tablet) comprimé op volle maag
- Paracetamol intraveneus
- Dafalgan bruis op nuchtere maag
- Dafalgan Odis (smelttablet) op volle maag

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

1) Hoeveelheid/ mate van opname

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

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

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

Enkele vbn.

Tramadol po (Contramal®) = 75%

Paracetamol po (Dafalgan®) = 100%

Piritramide IM (Dipidolor®) = 100%

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Producten met een **hoge biologische beschikbaarheid (F) bv. PARACETAMOL**

→ **IV – PO switch** therapie voorstellen

→ Indien patiënt kan slikken en geen tekens van malabsorptie zijn



Voordelen per oraal:

- 1) bewegingsvrijheid, comfort patiënt
- 2) Geen IV complicaties
- 3) Tijds winst
- 4) **Kostprijs!** (1,5€ versus 0,24€/ toediening)



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Producten met een **geringe biologische beschikbaarheid (F) ?**

→ Uitkijken voor alternatieve behandelingsopties

Voorbeeld: Taradyl IV post-operatieve setting. Beleid Jessa: Max. 48u systematisch IV omwille gastro-intestinale klachten

IV-PO switch voorstellen naar een per oraal alternatief bv. ibuprofen



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Oorzaken biologische beschikbaarheid < 100%

- Actieve stof komt niet volledig vrij uit toedieningsvorm
- Medicatie niet stabiel in maag- of darm
- Interacties met andere geneesmiddelen
- **Interacties met voeding**
- **First – pass effect**
- **Resorptie door (maag)-darmwand moeilijk / absorptieproblemen**

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Oorzaken biologische beschikbaarheid < 100% : Interacties/ invloed van voeding

Voedsel beïnvloedt zowel de **snellheid** 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

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Oorzaken biologische beschikbaarheid < 100% : Interacties/ invloed van voeding

Nuchtere inname ?

Reden: 1) snellere opname of 2) verhoogde opname

= 1 u voor of 2 u na het eten

Met voeding ?

Reden: 1) GI klachten op te vangen of 2) verhoogde opname bepaalde geneesmiddelen

Bv. NSAIDS (Ibuprofen): betere tolerantie met wat voeding

1. Farmacokinetiek en -dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Oorzaken biologische beschikbaarheid < 100% : First-Pass effect

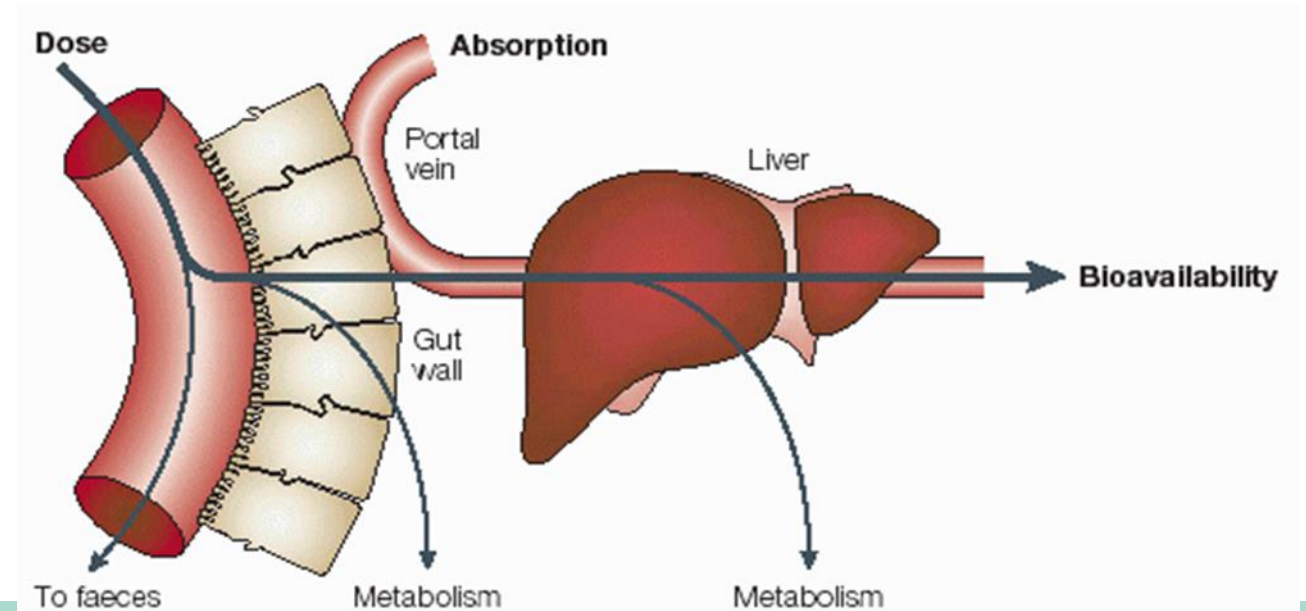
= afbraak van actieve stof in maag-darmkanaal en/of lever bij eerste passage van het geneesmiddel

First-pass effect omzeilen?

SL toediening

Rectale toediening (deels omzeiling)

IM, SC en IV toediening



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

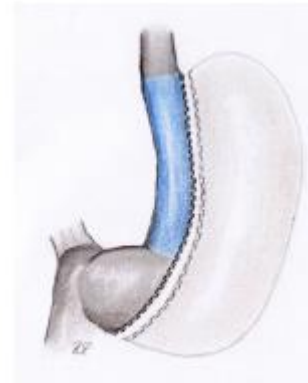
1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Oorzaken biologische beschikbaarheid < 100%: Absorptieprobleem: Gastric bypass

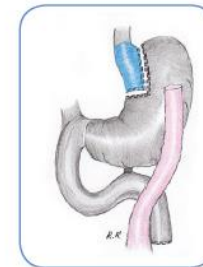
Belangrijke **risico's/ impact** wat betreft absorptie van voedingsstoffen, geneesmiddelen

Te onderscheiden:

- Gastric sleeve (restrictieve ingreep)
- Gastric bypass (restrictieve + malabsorptieve)
- Maagband (minder toegepast)



Gastric Sleeve



Gastric Bypass

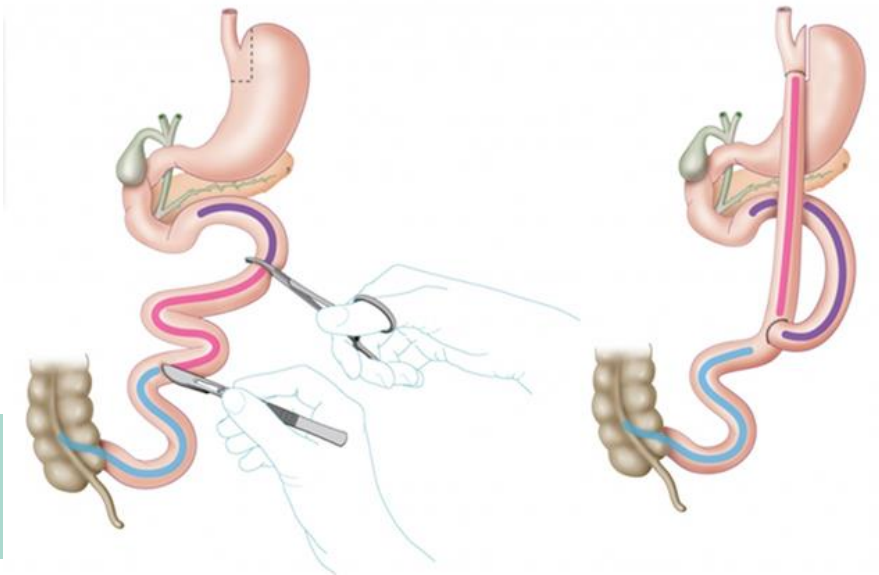
1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Oorzaken biologische beschikbaarheid < 100%: Absorptieprobleem: Gastric bypass

5 gouden regels bij een Gastric Bypass

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



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Gastric bypass – grootte van het geneesmiddel

- 1) Doorgang van maag naar darm verkleind → Inname bemoeilijkt
- 2) Kneedfunctie maag beperkt

“Geneesmiddel niet groter dan een potloodgom”



DAFALGAN[®]
PARACETAMOL
FORTE
FILMHULDE
TABLETTEN / COMPRIMES
PELLICULES / FILMTABLETTEN
34 Bristol-Myers Squibb Belgium NV

R3333
04 2018



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Gastric bypass – 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



Niet altijd duidelijk af te leiden uit naam!



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Gastric bypass – Bepaalde klassen vermijden

Ontstekingsremmers: NSAIDs

Sterk irriterend voor de maag (klein voormaagje) = Risico op maagzweer/ maagbloeding

→ **Strikt en levenslang te mijden!!!**

Best ook niet via een andere toedieningsvorm (suppo, IV,..)

Alternatief:

- Paracetamol, bv. Dafalgan®,...
- Tramadol: bv. Contramal® druppels, Tradonal® odis,...
- Tijdelijk celecoxib (+ maagbeschermer) - (op voorschrift)

Orale anticonceptiva

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

VRAAG 2

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

1. Je geeft aan deze patiënten best **geen** ontstekingswerend middel (NSAID)
2. Dafalgan® in **alle vormen** is toegelaten voor deze patient
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

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

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

1. Je geeft aan deze patiënten best **geen** ontstekingswerend middel (NSAID)
 - **Te mijden omwille GI irritatie**
2. Dafalgan® in **alle vormen** is toegelaten voor deze patient
 - **Oplossing: dafalgan bruis of smeltablet. Igv bruis: laten uitbruisen**
3. Deze chronische pijnpatiënt behandel je best met orale preparaten met **verlengde werking** vb. Oxycontin
 - **Onvoldoende tijd voor opname door kortere doorlooptijd**
4. Cymbalta® (duloxetine) is een goede keuze voor zenuwpijn bij deze patient
 - **Onvoldoende tijd voor opname door kortere doorlooptijd**

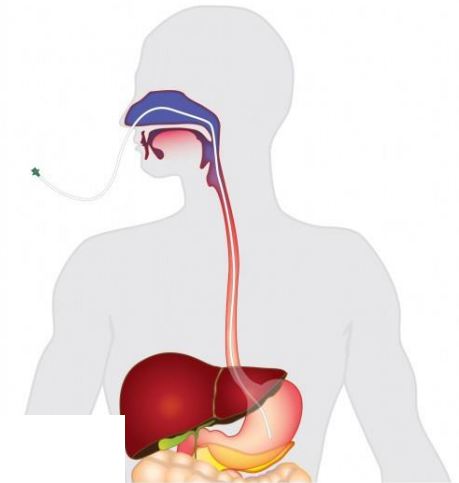
1. Farmacokinetiek en -dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

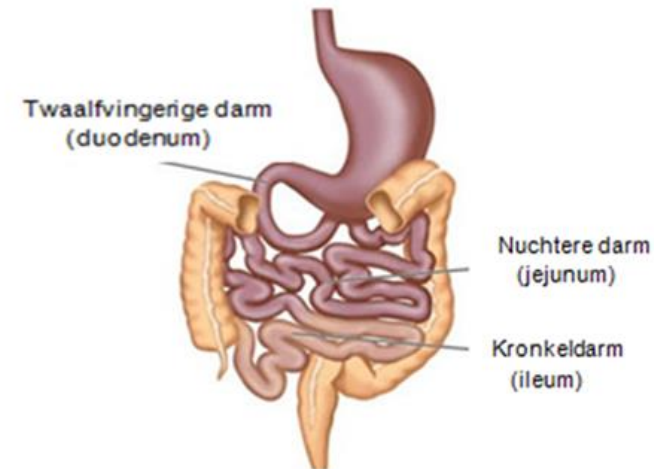
Orale inname → passage slokdarm → maag (*)

Absorptie thv proximale dunne darm, zijnde duodenum en jejunum

() met uitzondering maagsapresistente tabletten
Tabletten die vertraagd worden vrijgesteld in de darm*



Sonde in het spijsverteringskanaal v. 1.0



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

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 (sublinguale toediening)

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Maagsapresistente tabletten

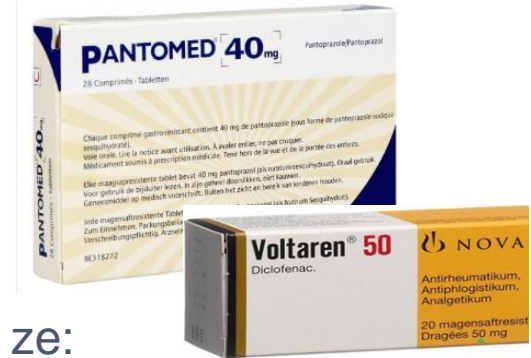
Omhulling die weerstandig is aan het zure maagsap

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. Pantomed®)

De werkzame stof komt dus pas vrij in de darm, wat veel minder zuur is dan de maag

Pletten ? Maagirritatie of afbraak/verlies therapeutische werking



1. Farmacokinetiek en -dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

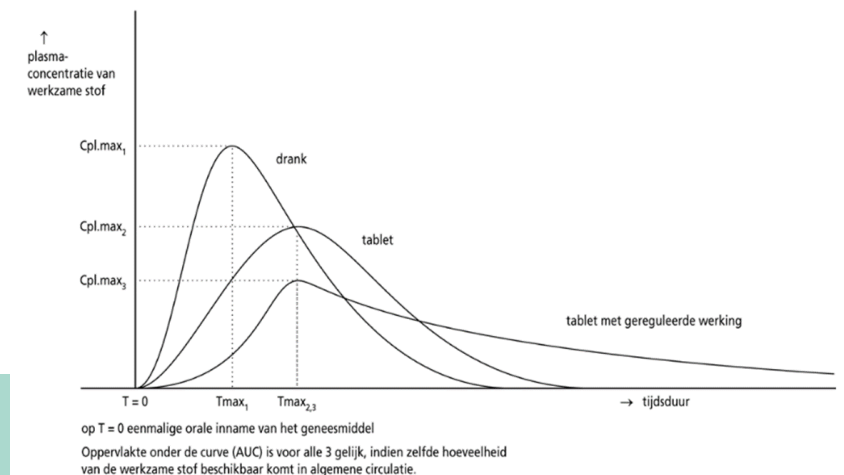
Tabletten met een vertraagde omhulling

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

Pletten ? DOSE DUMPING

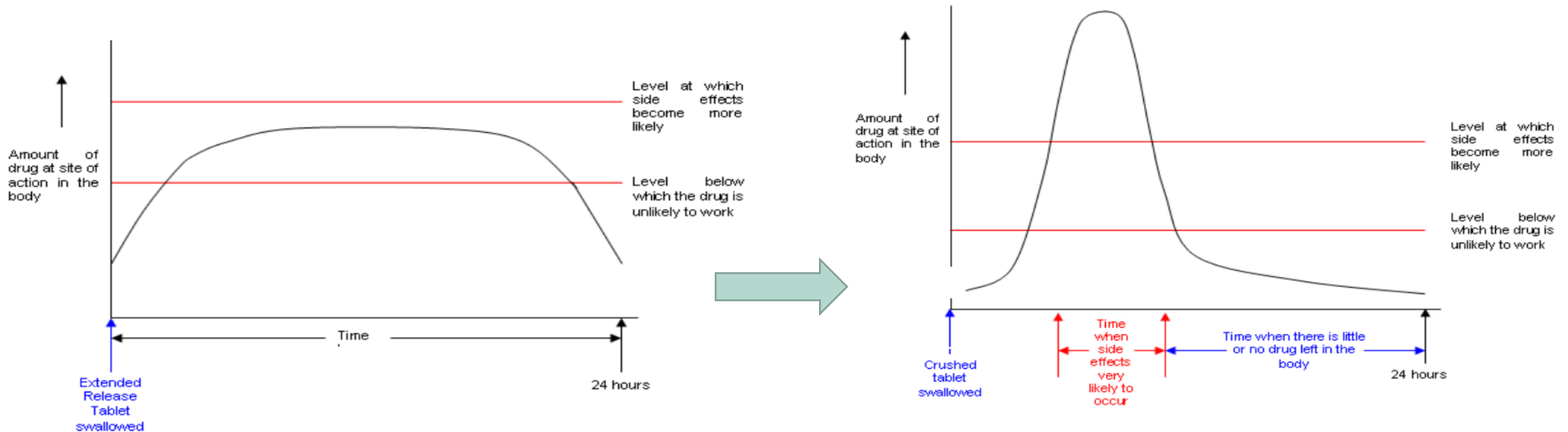
Figuur 3: Het verloop van de plasmaconcentratie in de tijd in afhankelijkheid van de soort orale toedieningsvorm



1. Farmacokinetiek en -dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Tabletten met een vertraagde omhulling – Dose Dumping



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Tabletten met een vertraagde omhulling

Alertheid: zie je **(soms!)** aan de naam

Retard: Voltaren **Retard**, Contramal **Retard**

UNO: Contramal **UNO**

Controlled Release: Tegretol **CR**

Chrono: Depakine **Chrono**

Prolongatum: Urfadyn **PL**, Lasix **P**

Continu: Oxycontin, **MS contin**

Once **D**aily: Mirapexin **OD**

Extended release: efexor-**EXEL**



i.g.v. twijfel:

- Advies apotheek
- <https://vza.be/index.php/bibliotheek/pletmedicatie> -->pletfiches

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

VRAAG 3

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 **redenen kunnen zijn?**

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

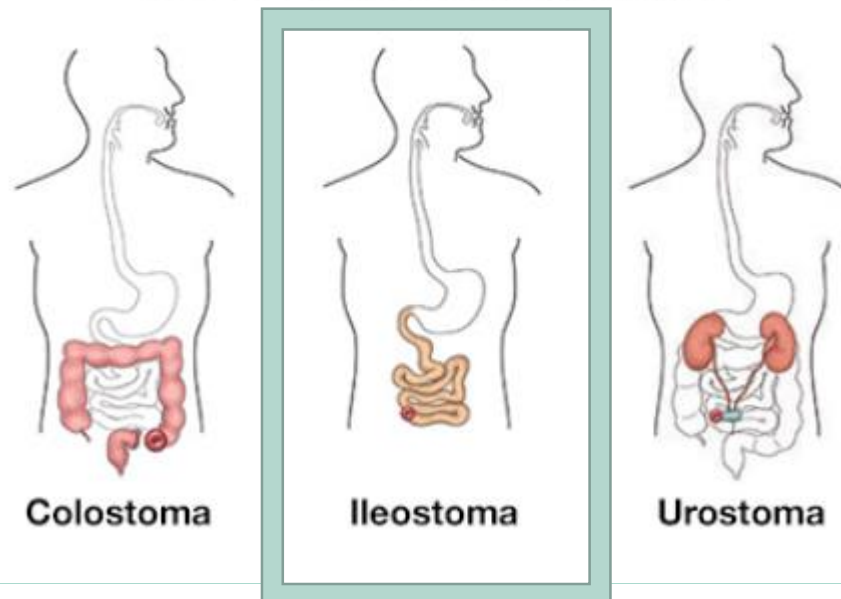
1. Farmacokinetiek en -dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

VRAAG 3

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?**

De 3 soorten stoma's



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

Distributie

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.3. Farmacokinetiek: Distributie

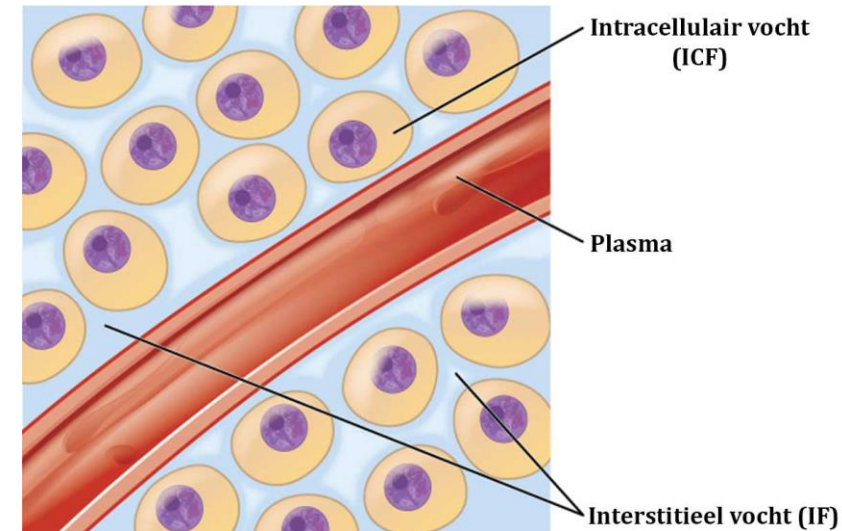
= fase waarin het GM via het bloed en het interstitieel vocht verdeeld wordt tot op plaats waar het zijn werking kan uitoefenen

Hoe die verdeling gebeurt is afhankelijk van

- Bloeddebiet in de verschillende weefsels (weefseldoorbloeding)
- Eiwitbinding
- Fysicochemische eigenschappen geneesmiddel

Lipofiele stof: eerder naar vet- en hersenweefsel (buiten bloedbaan) vb. fentanyl

Hoge eiwitbinding: alleen ongebonden fractie kan diffunderen en is voor werking beschikbaar
vb. NSAIDs



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.3. Farmacokinetiek: Distributie

Verdelingsvolume (Vd) of distributievolume

Parameter om weer te geven hoe een GM zich verdeelt ten opzichte van **bloed versus weefsel**

Uitgedrukt in L/kg

Vd groot: GM voornamelijk extracellulair

Vd klein: GM voornamelijk intravasculair (bloedbaan)

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.3. Farmacokinetiek: Distributie

IMPACT bij vermagering

Transdermale systemen: Minder goede absorptie GM uit transdermale systemen = **Therapiefalen**

Vb. Durogesic® (Fentanyl) pleister

Orale lipofiele geneesmiddelen: Verhoogde plasmaconcentraties voor orale lipofiele GM = **Toxiciteit**

Vb. Oxynorm® per os

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.3. Farmacokinetiek: Distributie

VRAAG 4

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

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.3. Farmacokinetiek: Distributie

VRAAG 4

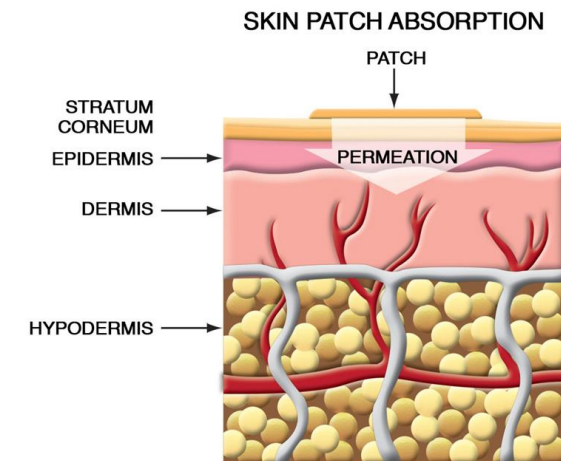
Een cachectische (magere) patiënt met terminale longkanker kleeft om de 3 dagen een Durogesic pleister van 50mcg maar ervaart op dag 3 steeds doorbraakpijn. Wat kunnen we adviseren?

Een woordje uitleg...

Fentanyl (Durogesic)

- Absorptie over lipofiele huid
- Continue vrijgave in bloed
- Lipofiel (vetoplosbaar)
- Depotwerking

➔ In geval van **cachexie**: Bij magere patiënten kan de fentanyl sneller opgenomen worden ➔ sneller uitgewerkt



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.3. Farmacokinetiek: Distributie

VRAAG 4

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

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

Metabolisatie

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.4. Farmacokinetiek: Metabolisatie

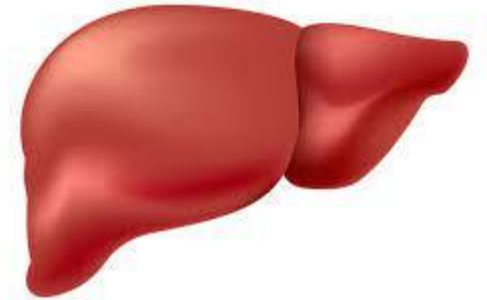
= chemische omzetting van het moedermolecuul tot afbraakproducten

Fase I en Fase II reacties → vnl lever

Fase I: oxidatie, reductie of hydrolyse

- Polaire groep wordt ingebracht = verhoogde wateroplosbaarheid en verminderde activiteit (Uitz: prodrugs bv Tramadol)
- Belangrijk: oxidatie door **CYP450 enzymen**

Fase II: conjugatie ter vorming van wateroplosbare moleculen voor excretie



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.4. Farmacokinetiek: Metabolisatie

Leverinsufficiëntie ?

Paracetamol	Bij licht tot matig verminderd: <u>max. 2 g per dag</u> . Gecontra-indiceerd bij ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore > 9).	Metabolisatie in de lever (II) Klein deel Fase I tot hepatotoxisch metaboliet = risico leverbeschadiging op zich
NSAIDs	Bij licht tot matige verminderd: <u>geen dosisaanpassing</u> . Gecontra-indiceerd bij een ernstige leverfunctiestoornis.	Metabolisatie in de lever tot inactieve metabolieten. Verhoogd risico nevenwerkingen (bloedingen)
Opioiden	Leverfalen ? Zie verder Te mijden/ relatief veilig	Metabolisatie lever: nevenwerkingen, soms minder analgetisch effect

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.4. Farmacokinetiek: Metabolisatie

Tramadol	Verminderde leverfunctie: 1) Toedieningsinterval vergroten 2) Retard: afgeraden	CYP2D6 tot O-desmethyltramadol (actief) = M1 metaboliet CYP2D6 en CYP3A4 in N-desmethyltramadol. (inactief) Risico minder analgetisch actief, meer nevenwerkingen tramadol	Contramal®, Zaldiar®
Codeïne	Gezien combinatiepreparaat PCM: zie regels PCM	Fase II tot codeïne-6-glucuronide, CYP3A4 tot norcodeïne, CYP2D6 tot morfine (actief) Risico minder analgetisch actief, meer nevenwerkingen codeïne	Dafalgan Codeïne®
Oxycodon	Matig gestoorde leverfunctie start met een 50% dosisreductie. Gecontra-indiceerd bij ernstige leverinsufficiëntie	Oxycodon (actief) → CYP3A4 tot noroxycodon (weak analgesic activity), beetje CYP 2D6 tot oxymorfon (actief). AUC en Cmax oxycodon statistisch significant gestegen	Oxynorm®, Oxycontin®
Buprenorfine	Verlaag de startdosering bij een lichte tot matige leverfunctiestoornis, titreer zorgvuldig. Gecontra-indiceerd bij ernstige leverinsufficiëntie	Vnl glucuronidering (fase II) = inactief. 30% via CYP 3A4 tot norbuprenorfine (zwak) Risico accumulatie actief metaboliet	Transtec®, Temgesic®

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.4. Farmacokinetiek: Metabolisatie

Morfine	Start laag, voorzichtig te titreren	glucuronidering tot morfine-3-glucuronide (inactief) en in geringe mate (ca. 5%) in morfine-6-glucuronide (actief). Door CYP 3A4 tot normorfine (actief) (< 4%)	Morphine Sterop®, MS Direct®, MS Contin®
Fentanyl	Transdermal system: Mild to moderate: Reduce initial dose by 50%. Severe: Use not recommended.	voornamelijk door CYP3A4 tot norfentanyl (inactief)	Durogesic® Matrifen®
hydromorfon	Start laag, voorzichtig te titreren	Metabolisatie in lever tot glucuronide (Fase II) (hydromorfone-3-glucuronide)	Palladone®

DIPIDOLOR® (PIRITRAMIDE) 20 MG/2 ML

WORDT ZIEKENHUISBREED VERVANGEN DOOR


MORFINE® 10 MG/1 ML

Praktijk voorbeeld

Omwille van de steeds wederkerende leveringsproblemen en gebrek aan internationale richtlijnen m.b.t. **Dipidolor** werd de beslissing genomen een omschakeling te maken naar **Morfine**.

Op **niet-kritieke diensten** is de intraveneuze toediening van morfine niet toegestaan i.k.v. postoperatief pijnbeleid (*met uitzondering via een PCIA-pijnpomp). Voor deze diensten houdt de omschakeling in: Dipidolor IM wordt **Morfine SUBCUTAAN**.

	Dipidolor® 20 mg/2ml	Morfine® 10 mg/1 ml
Indicatie	Postoperatief pijnbeleid OK	Postoperatief pijnbeleid OK
Toedieningswijze	IM	SUBCUTAAN
Dosis	0,2 - 0,3 mg/kg	0,1 - 0,2 mg/kg



 Dipidolor is iets minder krachtig dan morfine
 (1 mg dipidolor wordt gelijkgesteld aan 2/3 mg morfine)

Interval	Minimum 4 uur	Minimum 4 uur
----------	---------------	---------------

DOSISVOORSTELLEN/-AANPASSINGEN

Morfine SC	40 kg	50kg	60kg	70kg	80kg	90kg
0,10 mg/kg	4 mg (0,4 ml)	5 mg (0,5 ml)	6 mg (0,6 ml)	7 mg (0,7 ml)	8 mg (0,8 ml)	9 mg (0,9 ml)
0,15 mg/kg	6 mg (0,6 ml)	7,5 mg (0,75 ml)	9 mg (0,9 ml)	10,5 mg (1 ml)	12 mg (1,2 ml)	13,5 mg (1,3 ml)
0,20 mg/kg	8 mg (0,8 ml)	10 mg (1 ml)	12 mg (1,2 ml)	14 mg (1,4 ml)	15 mg (1,5 ml)	15 mg (1,5 ml)

In geval van leverinsufficiëntie en oudere patiënten (> 75 jaar): 0,1 mg/kg en max dosis 7,5 mg.

0,10 mg/kg	4 mg (0,4 ml)	5 mg (0,5 ml)	6 mg (0,6 ml)	7 mg (0,7 ml)	7,5 mg (0,75 ml)	7,5 mg (0,75 ml)
------------	------------------	------------------	------------------	------------------	---------------------	---------------------

FARMACOKINETIEK

Intrede effect subcutaan: onset: 20 min - T max (maximale werking) na 50 - 90 min
 Metabolisatie tot morfine-3-glucuronide (inactief) en morfine-6-glucuronide (actief) in de lever.
 Eliminatie van de inactieve en actieve metabolieten door de nier.
 Halfwaardetijd (T1/2): 2- 4 uur. Aandacht voor het toedieningsinterval bij een verminderde nierfunctie.

DOSISVOORSTELLEN/-AANPASSINGEN

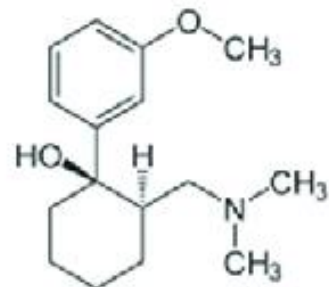
Morfine SC	40 kg	50kg	60kg	70kg	80kg	90kg
0.10 mg/kg	4 mg (0,4 ml)	5 mg (0,5 ml)	6 mg (0,6 ml)	7 mg (0,7 ml)	8 mg (0,8 ml)	9 mg (0,9 ml)
0.15 mg/kg	6 mg (0,6 ml)	7.5 mg (0,75 ml)	9 mg (0,9 ml)	10.5 mg (1 ml)	12 mg (1,2 ml)	13.5 mg (1,3 ml)
0.20 mg/kg	8 mg (0,8 ml)	10 mg (1 ml)	12 mg (1,2 ml)	14 mg (1,4 ml)	15 mg (1,5 ml)	15 mg (1,5 ml)

In geval van leverinsufficiëntie en oudere patiënten (> 75 jaar): 0,1 mg/kg en max dosis 7,5 mg.

0,10 mg/kg	4 mg (0,4 ml)	5 mg (0,5 ml)	6 mg (0,6 ml)	7 mg (0,7 ml)	7,5 mg (0,75 ml)	7,5 mg (0,75 ml)
------------	------------------	------------------	------------------	------------------	---------------------	---------------------

*In geval van nierinsufficiëntie: toedieningsinterval 6 - 8 uur, max dosis 15 mg

*In geval van nierinsufficiëntie: toedieningsinterval 6 - 8 uur, max dosis 15 mg



Tramadol

Prodrug

Nevenwerkingen tramadol

CYP2D6

CYP3A4

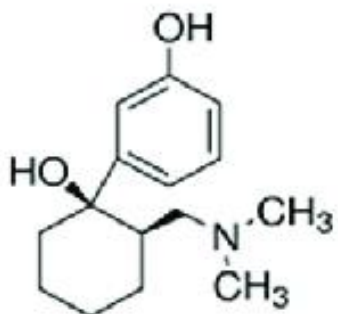
CYP2B6

M1

O-desmethyl-tramadol
(mu receptor ligand)

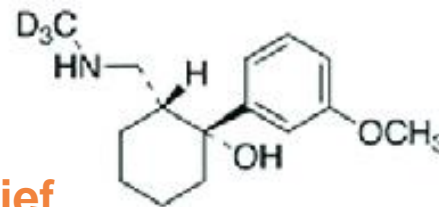
M2

N-desmethyl-tramadol



Actief

Affiniteit opioïd
receptor =
pijnstilling



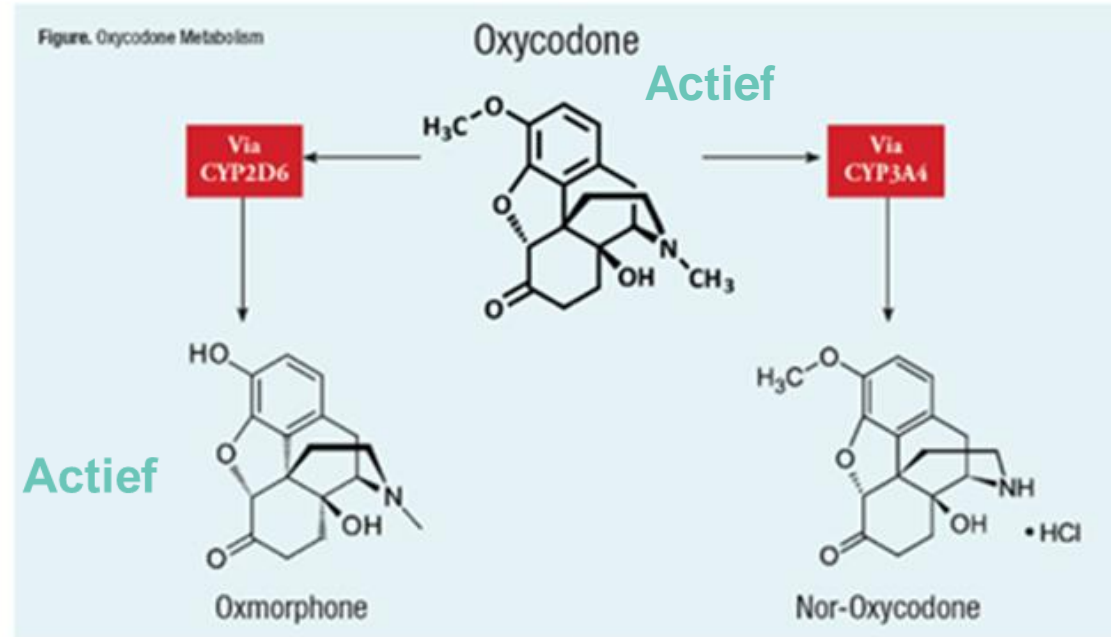
Inactief

Wateroplosbaar →
excretie

Plasmaconcentratie noroxycodon = (+/-) oxycodon na orale toediening

Plasmaconcentratie noroxycodon = ca. 50% van de oxycodon na parenteraal

OMREKENTABELLEN !



weak analgesic activity

Omrekentabel opioïden (bron Pallialine 2016)

Morfine		Fentanyl	Oxycodon		Hydromorfon		Tramadol	Buprenorfine
oraal	s.c./i.v.	pleister	oraal	s.c./i.v.	oraal	s.c./i.v.	oraal	pleister
mg/24 uur	mg/24 uur	µg/uur	mg/24 uur	mg/24 uur	mg/24 uur	mg per 24 uur	mg/24 uur	µg/uur
30	10	12	20	10	6 ²	2	150	-
60	20	25	40	20	12	4	300	-
120	40	50	80	40	24	8	- ³	52,5
180	60	75	120	60	36	12	-	-
240	80	100	160	80	48	16	-	105
360	120	150	240	120	72	24	-	- ⁴
480	160	200	320	160	96	32	-	-

Tabel 1 Omrekentabel opioïden¹

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

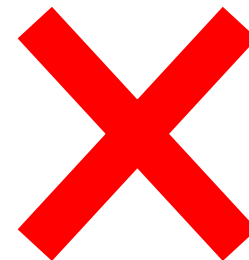
1.4. Farmacokinetiek: Metabolisatie

CASUS

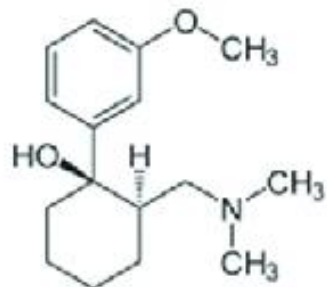
Je patiënt neemt in zijn thuissetting contramal 100 mg RETARD 2x/dag (8 -20 u) voor chronische rugpijn. De pijnklachten zijn hierbij goed onder controle, nevenwerkingen zijn aanvaardbaar.

Gedurende verblijf beslist de geriater om een antidepressivum te associëren: Paroxetine 20 mg.

Paroxetine is een krachtige CYP 2D6 **INHIBITOR**



Daarnaast nevenwerkingen Paroxetine
= risico serotoninesyndroom

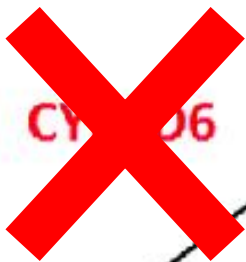


Tramadol

Prodrug

Nevenwerkingen tramadol

- Risk serotonine syndroom
- Constipatie, duizeligheid,..



~~CYP2D6~~

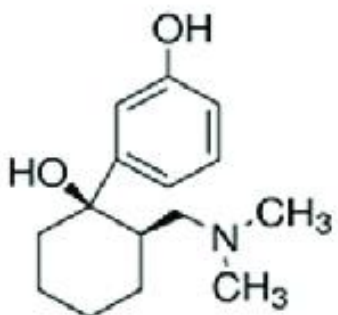
CYP3A4
CYP2B6

M1

O-desmethyl-tramadol
(mu receptor ligand)

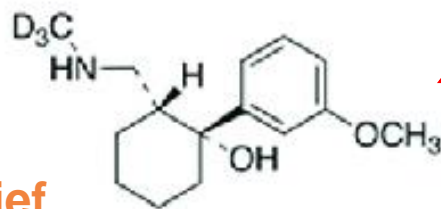
M2

N-desmethyl-tramadol



Actief

Affiniteit opioïd
receptor =
pijnstilling



Inactief

Wateroplosbaar →
excretie



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

Excretie

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.5. Farmacokinetiek: Excretie

= Verwijdering van het lichaam uit het lichaam

Wateroplosbare geneesmiddelen: meestal onveranderd uitgescheiden

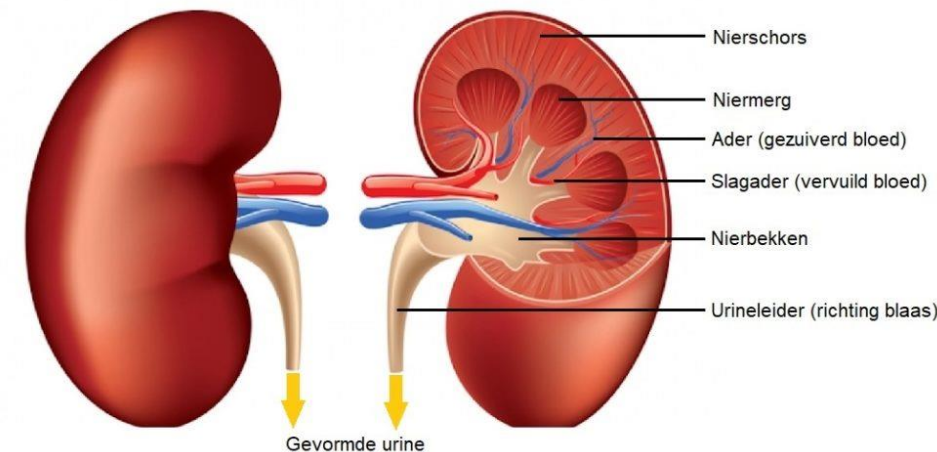
Vetoplosbare geneesmiddelen: metabolisatie tot wateroplosbaar component voor verdere excretie

Welke organen ?

Nieren: uitscheiding in urine

Galwegen: uitscheiding in stoelgang

Longen: uitscheiding van vluchtige GM (gasanesthetica)



1. Farmacokinetiek en -dynamiek

1.5. Farmacokinetiek: Excretie

Renale klaring

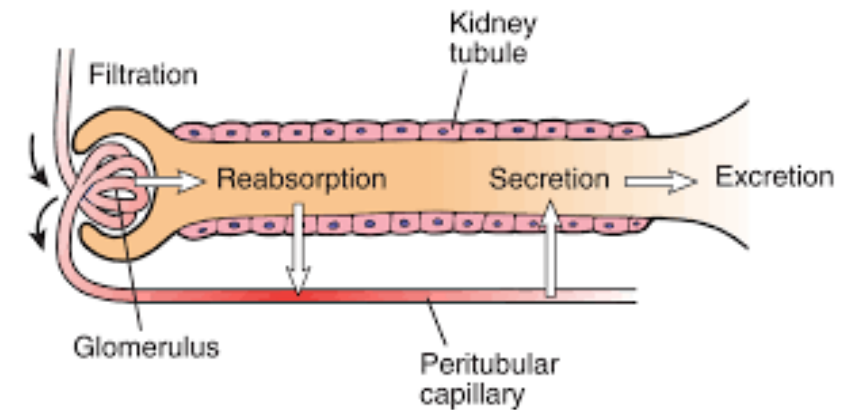
Creatinineklaring:

= plasmavolume waaruit per tijdseenheid het geneesmiddel wordt verwijderd (ml/min)

= maat voor de klaring

Uiteindelijke excretie van een GM in urine is resultaat van

1. glomerulaire filtratie
2. tubulaire reabsorptie
3. tubulaire secretie









I.g.v. nierinsufficiëntie: dosis aan te passen op geleide van creatinineklaring

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.5. Farmacokinetiek: Excretie

Nierinsufficiëntie ?

- Glomerulaire filtratie ↓
- Accumulatie GM of actieve metaboliet

Stage 1	Stage 2	Stage 3A	Stage 3B	Stage 4	Stage 5
$GFR \geq 90$	$89 \geq GFR \geq 60$	$59 \geq GFR \geq 40$	$44 \geq GFR \geq 30$	$29 \geq GFR \geq 15$	$GFR < 15$
					
Normal or high function	Mildly decreased function	Mild to moderately decreased function	Severely decreased function	Kidney failure	

Classificatie van nierfalen

De ernst van nierfalen, wordt afgeleid uit de waarde van de eGFR.

→ Dosis aan te passen op geleide van classificatie

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.5. Farmacokinetiek: Excretie

Preferred analgesic medications for chronic pain management in **CKD stages 4 and 5** **eGFR < 30 ml/min**

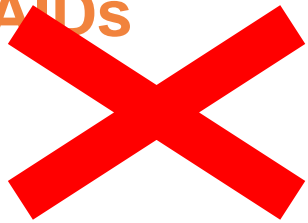
WHO step	Recommended	Use with caution	Do not use
1	Acetaminophen		NSAIDs
2			Codeine Tramadol
3	Hydromorphone Fentanyl, Alfentanil Methadone Buprenorphine	Oxycodone	Morphine Meperidine Propoxyphene
Adjuvant	Gabapentin Pregabalin	Carbamazepine TCAs	

CKD: chronic kidney disease; WHO: World Health Organization; NSAID: nonsteroidal antiinflammatory drug; TCA: tricyclic antidepressant.

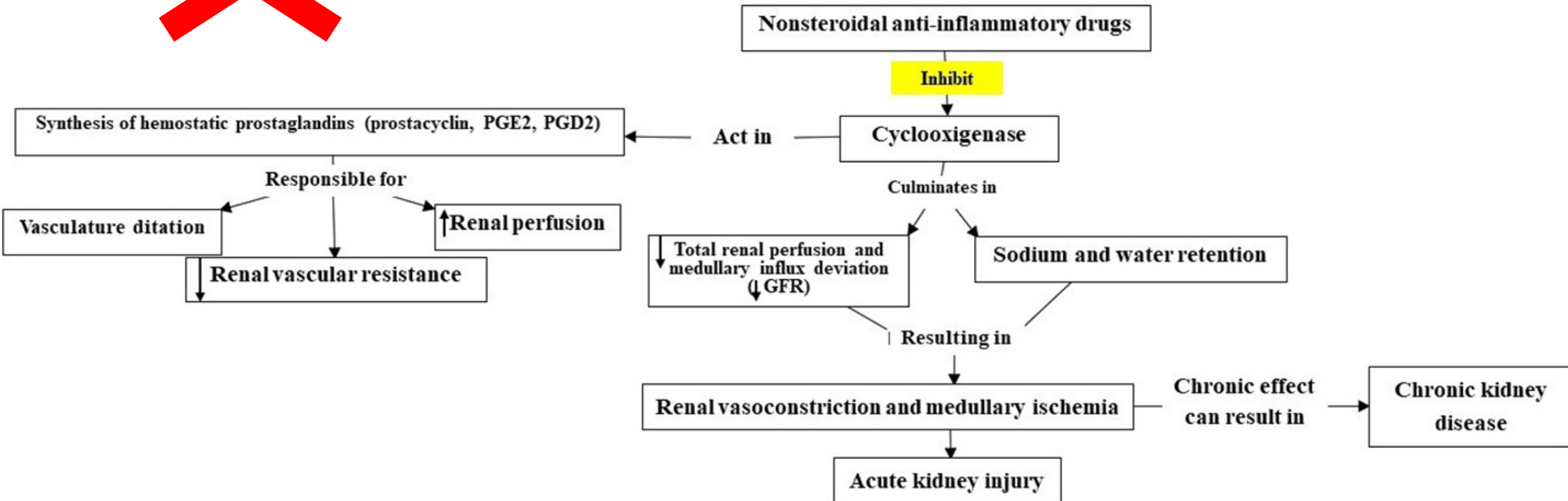
1. Farmacokinetiek en -dynamiek

1.5. Farmacokinetiek: Excretie

NSAIDs



Pathophysiology of kidney injury due to NSAIDs



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.5. Farmacokinetiek: Excretie

NSAIDs

Heeft de patiënt andere risicofactoren voor acute nierinsufficiëntie:

- leeftijd > 65 jaar?
- chronisch nierlijden
- ernstig hartfalen

- comedicaatie (ACE-I, ARB, cyclosporine, tacrolimus, diuretica, vancomycine, aminoglycosiden)

ADVIES APOTHEEK: NSAIDs worden doorgaans vermeden bij patiënten een matig verminderde nierfunctie (eGFR volgens CKD-EPI = 30-50 ml/min) en andere risicofactoren (#). Graag nazicht therapie.



BELLEN

ADVIES APOTHEEK: NSAIDs zijn gecontraïndiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie (eGFR volgens CKD-EPI < 30 ml/min). Graag nazicht therapie.

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.5. Farmacokinetiek: Excretie

Opioiden

Klaring moedermolecuul + klaring van actieve metabolieten ↓

Echter: Geen eenduidige relatie tussen nierfunctie en eliminatie opioïd metabolieten

Concrete aanbevelingen dosisreducties moeilijk!

Verschillend per individueel opioïd

Voorzichtige titratie

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.5. Farmacokinetiek: Excretie

Tramadol	< 30 ml/min: Interval te verlengen Geen Retard	vrijwel volledig met de urine vnl. als metabolieten Accumulatie actief M: verlenging halfwaardetijd → Risico neurotoxiciteit, ademhalingsdepressie	Contramal®, Zaldiar®
Codeïne	10 to 50 mL/min: 75% of dose. <10 mL/min: 50% of dose.	met de urine onveranderd (10%) en als metabolieten. Accumulatie actief M: verlenging halfwaardetijd → Risico neurotoxiciteit, ademhalingsdepressie	Dafalgan Codeïne®
Morfine	Dosisreductie en/of intervalverlenging	met de urine 90% en de gal ca. 10%. Accumulatie actief M: verlenging halfwaardetijd → Risico neurotoxiciteit, ademhalingsdepressie	Morphine Sterop®, MS Direct®, MS Contin
Oxycodon	< 30 ml/min Interval te verlengen Geen Retard	met urine onveranderd 10% en als metabolieten	Oxynorm®, Oxycontin®

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.5. Farmacokinetiek: Excretie

Buprenorfine	2/3 onveranderd met de feces en 1/3 als conjugaat met de urine. Metabolieten: Norbuprenorfine (40 X minder potent) en glucuronide (inactief)	Transtec®, Temgesic®
Fentanyl	ca. 75% met de urine, als metabolieten en ca. 10% onveranderd Metaboliet: Norfentanyl inactief	Durogesic® Matrifen®
hydromorfon	met de urine voornamelijk als geconjugeerd hydromorfon. Metaboliet: hydromorfone – 3 – glucuronide (actief) Titreer zorgvuldig op geleide van het klinisch effect. => prolonged sedation	Palladone®
Methadon	Inactieve metabolieten Excretie ? hoge interindividuele variabiliteit. 15–60% met de urine (onveranderd of als metaboliet). Met de feces wordt 10–45% uitgescheiden, voornamelijk in de vorm van metabolieten.	Mephenon®

1. Farmacokinetiek en -dynamiek

1. Farmaceutische fase: Desintegratie + dissolutie: actief product komt in oplossing



2. Farmacokinetiek = Wat doet het **lichaam** met het geneesmiddel ?

Absorptie, distributie, metabolisatie en eliminatie (ADME)



3. Farmacodynamiek = Wat doet het **geneesmiddel** met het lichaam ?

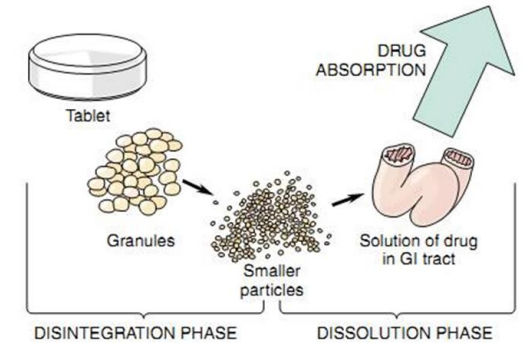


Figure 29-1 Phases of Solid Drug Absorption

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.6. Farmacodynamiek: Algemeen

Wat doet het **geneesmiddel** met het lichaam ?

Wanneer een '**signaalmolecuul**' aan een receptor bindt, kan de receptor een cellulaire respons op gang brengen.

'**Signaalmolecule**' = lichaamseigen stof, maar ook bepaalde geneesmiddelen

Bv. De belangrijkste opioïdreceptoren zijn de μ -, κ - en δ -receptoren in het CZS

Lichaamseigen: bv endorfines geproduceerd door hypofyse bij bv inspanning, opwinding,..

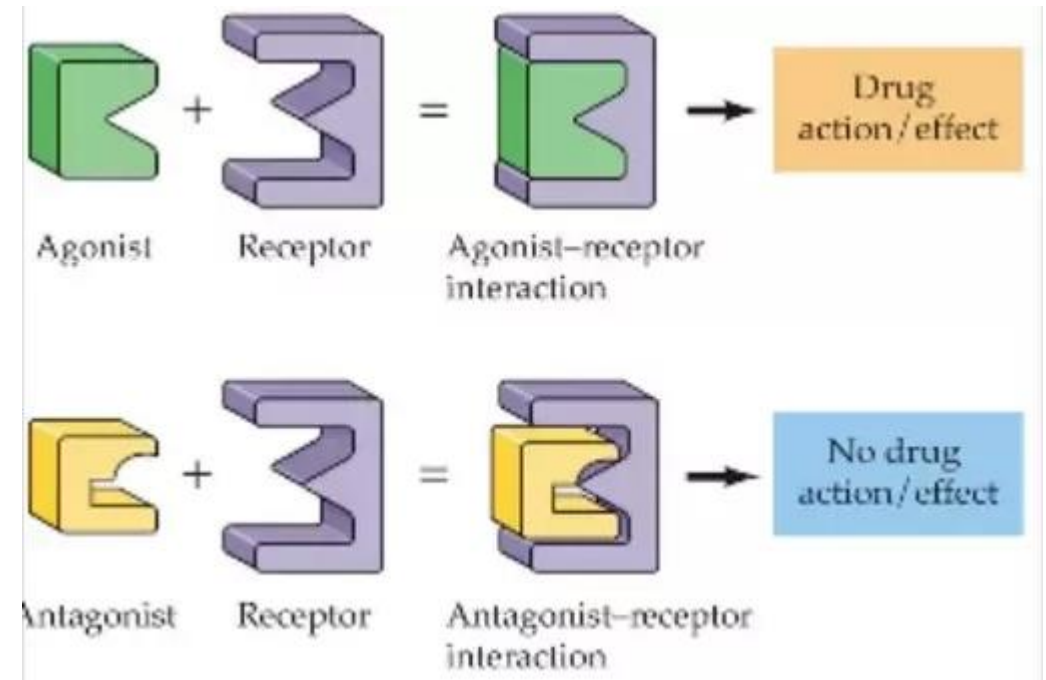
Morfine bezet de opioïdreceptoren = pijnstillend effect

1. Farmacokinetiek en -dynamiek

1.6. Farmacodynamiek: Algemeen

Agonist: GM bindt een R en geeft aanleiding tot een biologisch effect

Antagonist: GM heeft affiniteit voor R, maar geen aanleiding geeft tot een biologische respons → Zal de receptor louter bezetten



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.7. Farmacodynamiek: Interacties

Wanneer het ene geneesmiddel het andere beïnvloedt:

1. Op de plaats van eenzelfde receptor : Inhibitorisch **antagonisme**
2. Het fysiologisch proces dat optreedt na beïnvloeden van de receptor
 - ofwel inhibitie van fysiologisch proces: **ANTAGONISME**
 - ofwel potentiëring van fysiologisch proces: **SYNERGISME**

1. Farmacokinetiek en –dynamiek



1.7. Farmacodynamiek: Interacties

Inhibitorisch **ANTAGONISME**

VOORBEELD 1






Naloxon is een **antagonist** van de centrale en perifere opioïdreceptoren

- Gebruik injectie: Bij **acute intoxicaties** met opioïden (= Antidota)
- Als combinatiepreparaat PO: Bv Targinact: constipatie tgv oxycodon tegen te gaan

R Targinact (Mundipharma)  

oxycodon, hydrochloride 5 mg
naloxon, hydrochloride 2,5 mg

tabl. verl. afgifte

   30  € 16,21 

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.6. Farmacodynamiek: Interacties

VOORBEELD 2

Potentiëring van fysiologisch proces: **SYNERGISME**

Bv. Orale anticoagulantia en NSAIDs

NSAIDs: Irriterend effect maagmucosa + inhiberen bloedplaatjesaggregatie

Orale anticoagulantia: toename PT

→ **Gevaar voor GI bloeding**

VOORBEELD 3

Inhibitie van fysiologisch proces: **ANTAGONISME**

Bv. Advies associatie PPI bij NSAIDS en bijkomende risicofactoren

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.6. Farmacodynamiek: Interacties

NEVENWERKING NSAID:

Gastro-intestinale (GI) last: **ulceratie, bloeding, perforatie.**

- Alle **NSAID's** kunnen aanleiding geven tot ernstige GI ongewenste effecten.
- GI letsels kunnen optreden bij toediening van **NSAID's** ongeacht de toedieningsweg
- In welke mate **NSAID's** onderling verschillen qua GI risico blijft onderwerp van discussie.
- Met **ibuprofen en COX-2-selectieve NSAID's** zou er een lager risico zijn ten opzichte van de andere **NSAID's**.

Toevoeging van een PPI?

> 65 jaar, comorbiditeiten of antecedenten van ulcus pepticum

en bij gelijktijdige toediening van corticosteroiden, acetylsalicylzuur of een ander antiaggregans of anticoagulans.

2. Praktische aspecten

2.1. Toedieningsvormen: systemisch

2.2. Orale medicatie/ pletten

2.3. Pleisters/knippen

2.4. Inhalatiedamp

2.5. WHO pijnladder

2. Praktische aspecten

2.1. Toedieningsvormen: systemisch

Enteraal	
	Oraal
	Sublinguaal
	Rectaal
Parenteraal	
	Injecties (SC, IM of IV)
	Transdermaal
	inhalatie
	Intra-nasaal

= invasieve
toedieningsweg

2. Praktische aspecten

2.2. Orale medicatie/pletten of openen

Enterale inname → oraal of rectaal

Oraal: tablet meest voorkomende vorm.

Kan een maagsapresistente of omhulling voor een gereguleerde afgifte hebben.

i.g.v. pletten ? **dose dumping**

Bv. Oxycontin, contramal Retard,..= Onderhoudsmedicatie bij pijn

Vloeibare toedieningsvorm, suspensie of smelttablet:

Snellere opname

Bv. Contramal druppels, dafalgan codeïne bruis, dafalgan siroop

2. Praktische aspecten

2.2. Orale medicatie/pletten of openen

Enterale inname → oraal of rectaal

Sublinguale toediening: onder de tong: passeert het eerste passage metabolisme

Indien toch slikken ? **Onderdosing**

Sublinguaal \neq Orodispergebaar (smelttablet)

R Temgesic (Indivior) **D**



buprenorfine (hydrochloride)

subling. tabl. (deelb.)

Rectaal: beperkt first pass effect. Kinderen, slikproblemen, braken, bewusteloze pt

Nadeel: defecatie reflex → onvolledige opname

zetspil Pediatris

  12 x 80 mg

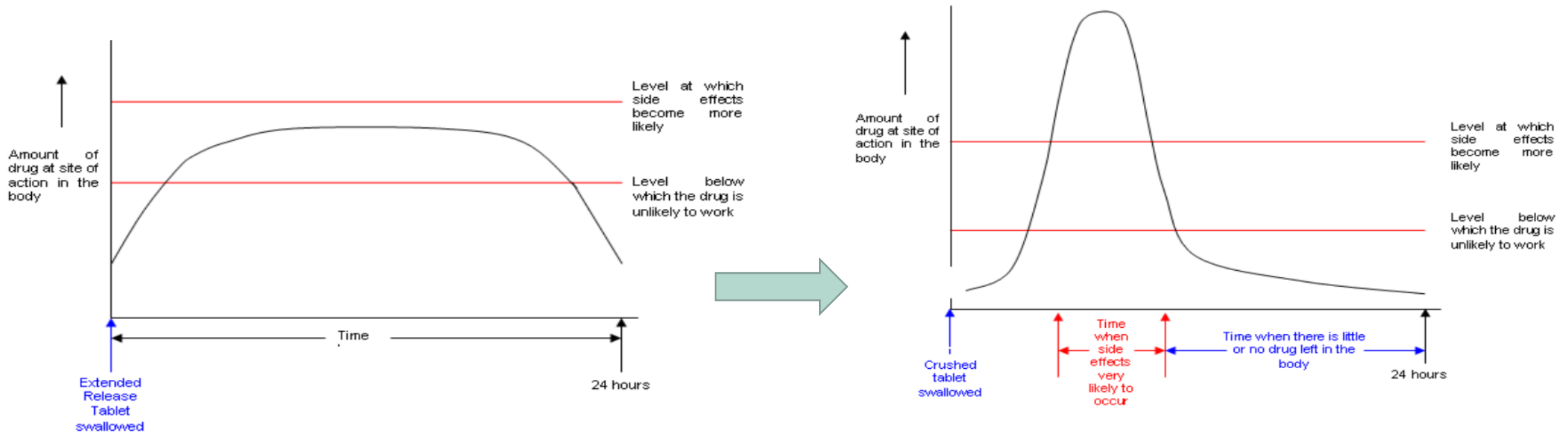
  12 x 150 mg

  12 x 300 mg

2. Praktische aspecten

2.2. Orale medicatie/pletten

Tabletten met een vertraagde omhulling – Dose Dumping



[Home](#) » [Pletfiches](#)

Pletfiches

Deze databank wordt u sinds 2004 aangeboden door de werkgroep pletmedicatie.

Disclaimer: deze databank werd met de grootst mogelijke zorg ontwikkeld en kan louter dienstig zijn als richtlijn of ten titel van inlichting. Het raadplegen of het gebruik van deze databank ontslaat de gebruiker geenszins van diens verantwoordelijkheid en aansprakelijkheid. Noch de VZA, Vlaamse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, noch de auteurs kunnen op generlei wijze aansprakelijk worden gesteld door de gebruiker van deze database.

Doorzoek de fiches

Toon de geüpdate fiches sinds



✓ **Contramal 50 mg**

tramadol (hydrochloride)

∧ **Contramal Retard 100 mg**

tramadol (hydrochloride)

vorm

compr. (vertraagde vrijst.)

pletbaarheid

Niet pletbaar

oraal alternatief

Contramal caps. 50 mg ;Contramal druppels 100 mg/1 ml ; Dolzam druppels 100 mg/1 ml;
Tradenal druppels 100 mg/1 ml ; Tramadol EC druppels 100 mg/1 ml ; Tramadol Sandoz

2. Praktische aspecten

2.2. Orale medicatie/pletten of openen

De vijf gouden regels

Vloeibare geneesmiddelvormen > verpulveren van tabletten of openen van capsules.

Verpulver elk geneesmiddel apart in een crusher of een mortier.

Draag handschoenen en mondmasker bij het verpulveren van antibiotica, antivirale en hormonale geneesmiddelen.

Verpulveren van cytostatica is een apotheekbereiding.

Vermeld 'via sonde' of 'pletten' op het geneesmiddelenvoorschrift.



2. Praktische aspecten

2.3. Pleisters/knippen

Hoe worden **Fentanyl** pleisters gebruikt?



Fentanyl via een **transdermaal therapeutisch systeem**: er ontstaat geleidelijk een voorraadje van het GM in de huid. Via onderliggende bloedvaten komt het GM in het CZS om de pijn te moduleren.

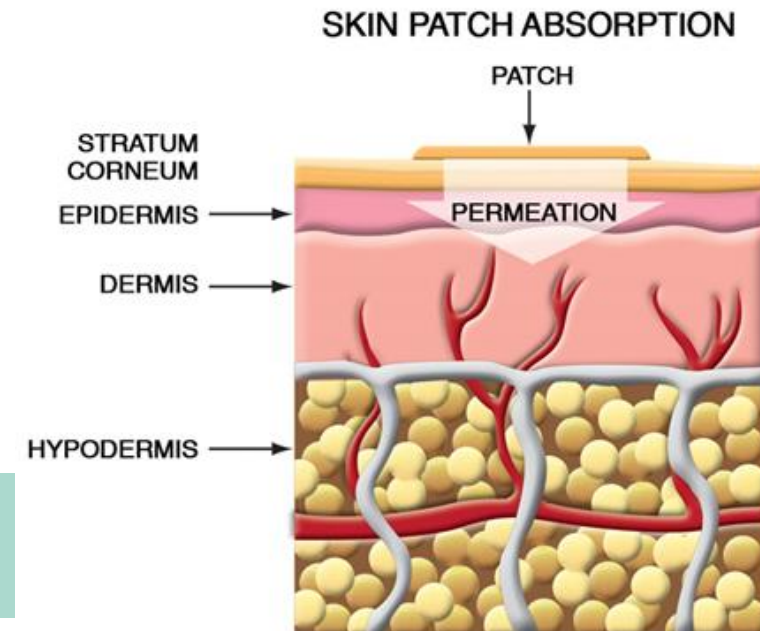
De pleister moet dus niet gekleefd worden op de plaats van pijn

Voordelen:

1. Resulteren in stabiele plasmaspiegels, zeer kleine piek dal verschillen
2. Gebruiksgemak
3. Ontbreken van first pass effect

Nadelen:

1. Enkele lipofiele middelen
2. Irritatie



2. Praktische aspecten

2.3. Pleisters/knippen

Praktisch – Hoe de pleister aanbrengen?

Een plaats waar de huid niet moet plooien, Bv rug, borststreek, arm, bovenbeen

Vlakke **niet-behaarde zone** (ev lichaamshaar wegknippen, maar niet scheren!)

Huidoppervlak moet schoon, droog, vetvrij en ongeschonden zijn.

Dag en uur noteren op pleister moment van aanbrengen.

Met de palm van de hand de pleister stevig aandrukken gedurende **30 sec.** zodat goed blijft kleven.

Geen probleem om te baden, zwemmen en douchen met pleister

Werking ? 1^e pleister werkt pas vanaf 12 u: Belang andere medicatie verderzetten.

2. Praktische aspecten

2.3. Pleisters/knippen

Vervanging van de pleister?

- Nieuwe pleister pas kleven nadat de vorige verwijderd is
- Gebruikte pleister(s) in 2 vouwen zodat de binnenzijden aan elkaar kleven.
- Stop de gebruikte pleister(s) in de verpakking en bezorg aan de apotheek (rest-opioïde).
- Elke nieuwe pleister op een nieuwe zone brengen zodat de huid kan herstellen.

Irritatie tegen te gaan ?

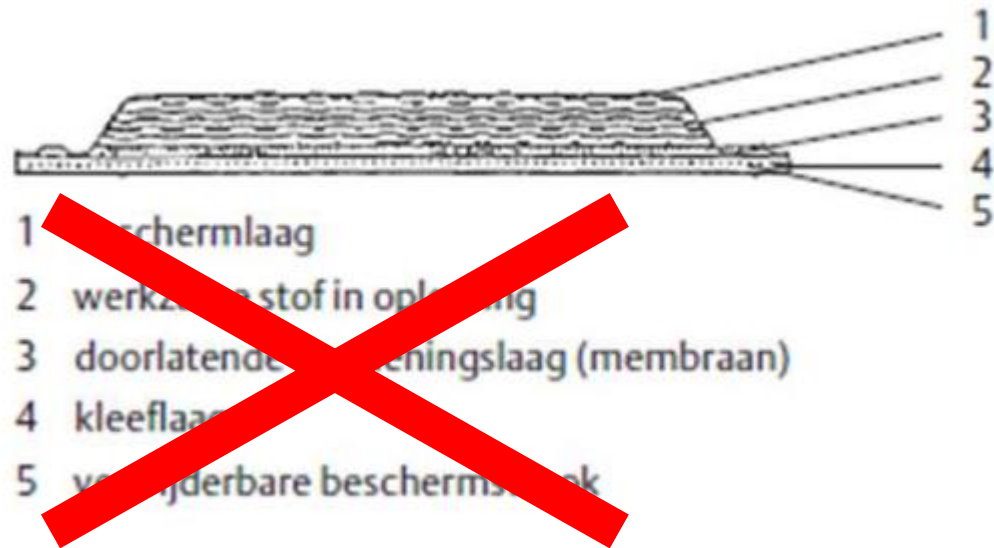
Bv Transtec® (buprenorfine): allereerst Flixotide® op plaats spuiten alvorens pleister transtec aan te brengen



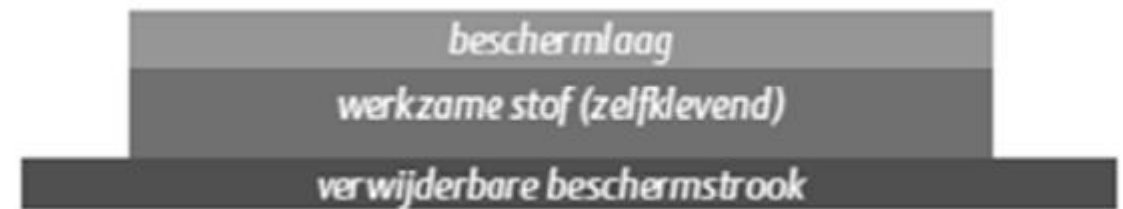
2. Praktische aspecten

2.3. Pleisters/knippen

Verschillende types transdermale systemen → Knippen ?



Reservoir systeem



Matrix systeem: bv Transtec, Durogesic

2. Praktische aspecten

2.4. Inhalatie

Penthrox® (Methoxyfluraan) – vloeistof voor inhalatiedamp

= Analgetica; **vluchtig gefluorideerd koolwaterstof anestheticum**. snelle opname in het bloed, via de longen.

Indicaties: Snelle verlichting van matige tot ernstige aan **trauma gerelateerde pijn** bij volwassenen die bij bewustzijn zijn = **Spoedgevallen**

Levertoxiciteit: methoxyfluraan wordt in de lever gemetaboliseerd. Voorzichtigheid!



Pharmacological pain management based on pain score

Mild pain – NRS 1–3/VAS 1–3/0–30	Moderate pain – NRS 4–6/VAS 4–6/40–60	Severe pain – NRS 7–10/VAS 7–10/70–100
Paracetamol PO 1 g Paracetamol SL 2 × 0.5 g OR Ibuprofen PO 400 mg Naproxen PO 500 mg Diclofenac PO 50 mg Celecoxib PO 200 mg ^b	Inhaled therapy (as other analgesia established) Nitrous oxide/oxygen INH Methoxyflurane INH 1 × 3 mL vial (max daily dose 2 × 3 mL vials) AND Paracetamol PO 1 g Paracetamol SL 2 × 0.5 g Paracetamol IV 1 g AND Ibuprofen PO 400 mg Naproxen PO 500 mg Diclofenac PO 50 mg Ibuprofen IV 400–800 mg (max daily dose 3,200 mg) Diclofenac IV 75 mg (max daily dose 150 mg) Ketorolac IV 0.25 mg/Kg to max 10 mg ^a Celecoxib PO 200 mg ^b AND Metamizole 8–16 mg/Kg PO as a single dose OR 1 g slow IV infusion (max daily dose 2 g) AND Codeine phosphate PO 30–60 mg Tramadol PO 50 mg	Inhaled therapy (as other analgesia is established) Nitrous oxide/oxygen INH Methoxyflurane INH 1 × 3 mL vial (max daily dose 2 × 3mL vials) 1st line treatment Morphine IV 2–3 mg (titrate at not <2 min intervals at 0.1 mg/Kg IV) Fentanyl IV 0.05 mg Fentanyl IN 50–100 µg (repeat dose <10 minutes) ^c Fentanyl SL 100 mg (only for use in patients with opioid tolerance) Sufentanil IV 1.5–2.5 µg/Kg (via PCA) Sufentanil IN 0.5 µg/Kg (option for subsequent dose × 2 at 10 and 20 min of 0.15 µg/Kg as required) Sufentanil SL 15 µg (subsequent doses not to be administered <20 min after previous) 2nd line treatment Paracetamol IV 1g AND Codeine phosphate PO 30–60 mg Tramadol PO 50 mg Oxycodone PO 10 mg 3rd line treatment Ketamine IV 0.1 mg/Kg (repeat dose × 1 after >10 min) Ketamine IN 0.7 mg/Kg initial dose (subsequent dosing 0.3–0.5 mg/Kg not <15 min) Ketamine IM 0.5–1 mg/Kg (repeat dose × 1)

Lachgas
Of methoxyfluraan

2. Praktische aspecten

2.5. WHO pijnladder



Stapsgewijze behandeling

O.b.v. pijnintensiteit

Keuze opioïde ?

Opioïdrotatie

Maak bij opioïdrotatie gebruik van de volgende conversiefactoren om de equianalgetische (equipotente of equivalente) dosering van het andere opioïd te berekenen.¹

oraal morfine : oraal oxycodon	1,5 : 1
oraal morfine : oraal hydromorfon	5 : 1
oraal morfine : transdermaal fentanyl	100 : 1
oraal morfine : transdermaal buprenorfine	100 : 1
oraal morfine : oraal methadon	variabel tussen 5 : 1 en 10 : 1
oraal oxycodon : oraal hydromorfon	3,3 : 1
oraal morfine : oraal tapentadol	1 : 2,5
oraal morfine : oraal tramadol	1 : 10

3. Specifieke nevenwerkingen

3.1. Opioiden

WHO pijnladder: opgesteld in ...

- Doel: ontworpen voor de behandeling van **pijn bij kanker**
- Zwak- en sterkwerkende opioiden in opgenomen

Huidige situatie:

United States het gebruik van opioiden is in de afgelopen 25 jaar enorm gestegen.
Dit gaat gepaard met meer **fatale overdoseringen** van opioïde pijnstillers.

Opioidencrisis (Opioid epidemic)

Verschillende interventies om gebruik onder controle te houden



3. Specifieke nevenwerkingen

3.1. Opioiden

United States het gebruik van opioiden is in de afgelopen 25 jaar enorm gestegen.

Dit gaat gepaard met meer **fatale overdoseringen** van opioïde pijnstillers.

RISE IN OPIOID OVERDOSE DEATHS IN AMERICA

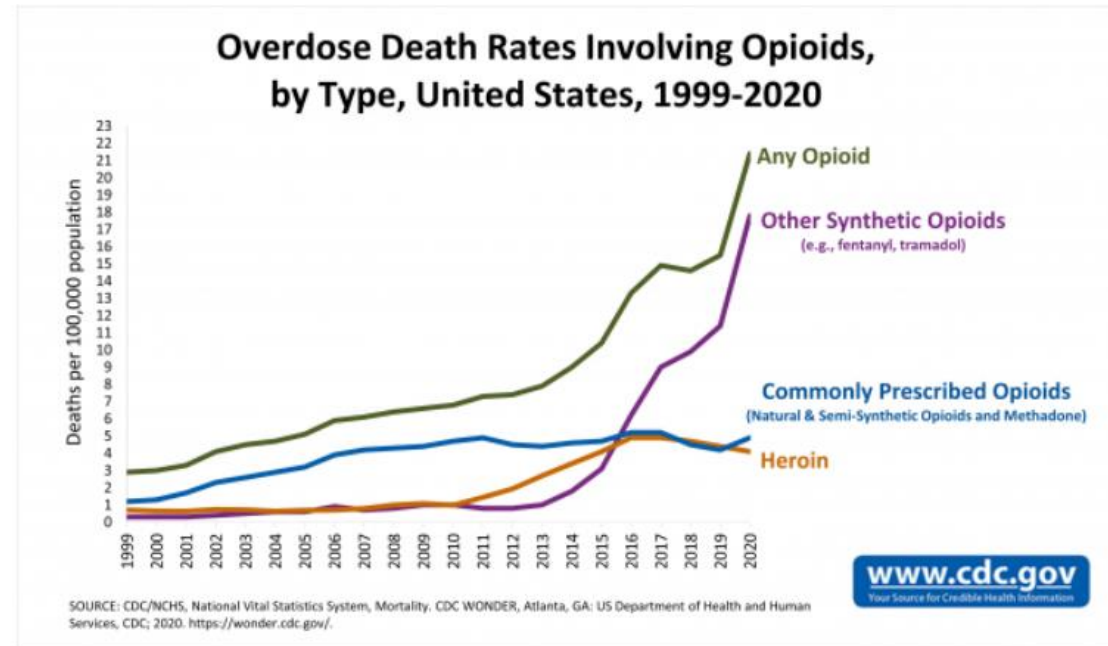
MORE THAN
564,000
PEOPLE DIED FROM AN
OPIOID OVERDOSE
(1999-2020)

www.cdc.gov

A Multi-Layered Problem in Three Distinct Waves



Learn more about the evolving opioid overdose crisis: www.cdc.gov/drugoverdose



SOURCE: CDC/NCHS, National Vital Statistics System, Mortality. CDC WONDER, Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2020. <https://wonder.cdc.gov/>.

www.cdc.gov
Your Source for Credible Health Information

<https://www.cdc.gov/opioids/data/analysis-resources.html>
<https://nida.nih.gov/research-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>

3. Specifieke nevenwerkingen

3.1. Opioiden

Wat in België ?

België volgt daarmee een wereldwijde tendens, echter in minder mate dan de US

Opioiden ook frequenter ingezet bij chronische niet-kanker pijn.

Waakzaamheid! Belang om geneesmiddelen voor pijnbestrijding kritisch te selecteren + effect goed op te volgen (cfr. nevenwerkingen)

Onderzoek RIZIV:

- Van 2006 – 2017 steeg het aantal patiënten dat min 1 opioïde verbruikt met 88%
- Top 5: tramadol, oxycodon, fentanyl, tilidine, piritramide
- **Gevaar ?**

3. Specifieke nevenwerkingen

3.1. Opioiden

Nevenwerkingen

Snel optreden	Bij langdurig gebruik
Nausea en braken	Tolerantie
constipatie	Lichamelijke afhankelijkheid
ademhalingsdepressie	Psychische afhankelijkheid
sedatie	Problematisch gebruik van opioiden
Andere: jeuk, orthostatische hypotensie, zweten, contractie galwegen en sfincter van Oddi, serotonine syndroom, QT verlenging bv Methadon, convulsiedrempel verlaging bv Tramadol,	Opioïd geïnduceerde hyperalgesie

Neurotoxiciteit

Acute delirium
Myoclonus
Seizures
Hyperalgesia
Hallucinations

***Aandacht ouderen:** lever- en nierfunctie achteruitgang + polymedicatie (FD interacties)

3. Specifieke nevenwerkingen

3.1. Opioiden

Tolerantie of gewenning

Bij gebruik van een opioïde zullen de therapeutische en de ongewenste effecten na enige tijd afnemen.

Steeds **hogere dosissen vereist** om eenzelfde pijnstillend effect te behouden.

Opgelet: geen tolerantie voor alle ongewenste effecten. Bv Constipatie

Afhankelijkheid:

Lichamelijke	Psychische
Ontwenningsverschijnselen bij poging stop of vermindering dosis	Patiënt het idee niet te kunnen functioneren zonder zijn opioïde Kan veel langer aanhouden dan lichamelijke

3. Specifieke nevenwerkingen



3.1. Opioiden

Opioiden bezetten naast centrale, ook **perifere opioidreceptoren**: darmmotiliteit neemt af, de tonus van de anale sfincter neemt toe en de normale ontspanningsreactie op rectale distensie neemt af.

Om obstipatie te voorkomen, zijn orale laxantia aangewezen **vanaf de start van de behandeling** met het opioïd. De voorkeur gaat uit naar macrogol (met of zonder elektrolyten) of lactulose





Bv Movicol te associëren

Ter info: Er is geen bewijs dat de vaste combinatie oxycodon/naloxon (Targinact) farmacotherapeutisch beter is dan oxycodon in combinatie met een optimaal laxansregime

R Targinact (Mundipharma)  

oxycodon, hydrochloride 5 mg
naloxon, hydrochloride 2,5 mg

tabl. verl. afgifte

   30 Rx € 16,21 

Algemeen besluit

Verschillende factoren die maken dat een GM niet altijd doet wat je verwacht:

- Absorptieproblemen
- GM-interacties: farmacokinetische of farmacodynamische interacties
- Onaangepaste toediening (lever- en/of nierfalen)
- Gecontra-indiceerd
- ...

→ Werk proactief en denk mee in de zoektocht naar het optimale GM beleid van de patiënt!

→ **Zowel therapeutisch effect, als 'toxische' effecten opvolgen**





JESSA
ZIEKENHUIS