

De apotheker en pijnmedicatie

Modulaire opleiding pijn – 20/2/25

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



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

Absorptie, distributie, metabolisatie en excretie (eliminatie)



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

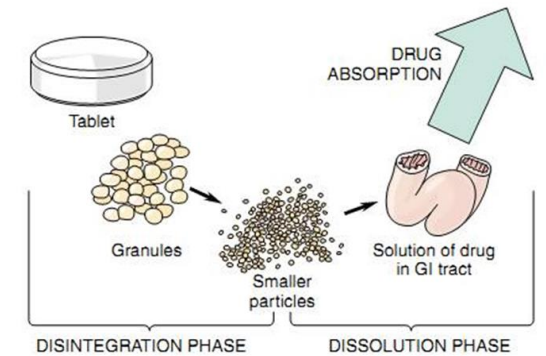
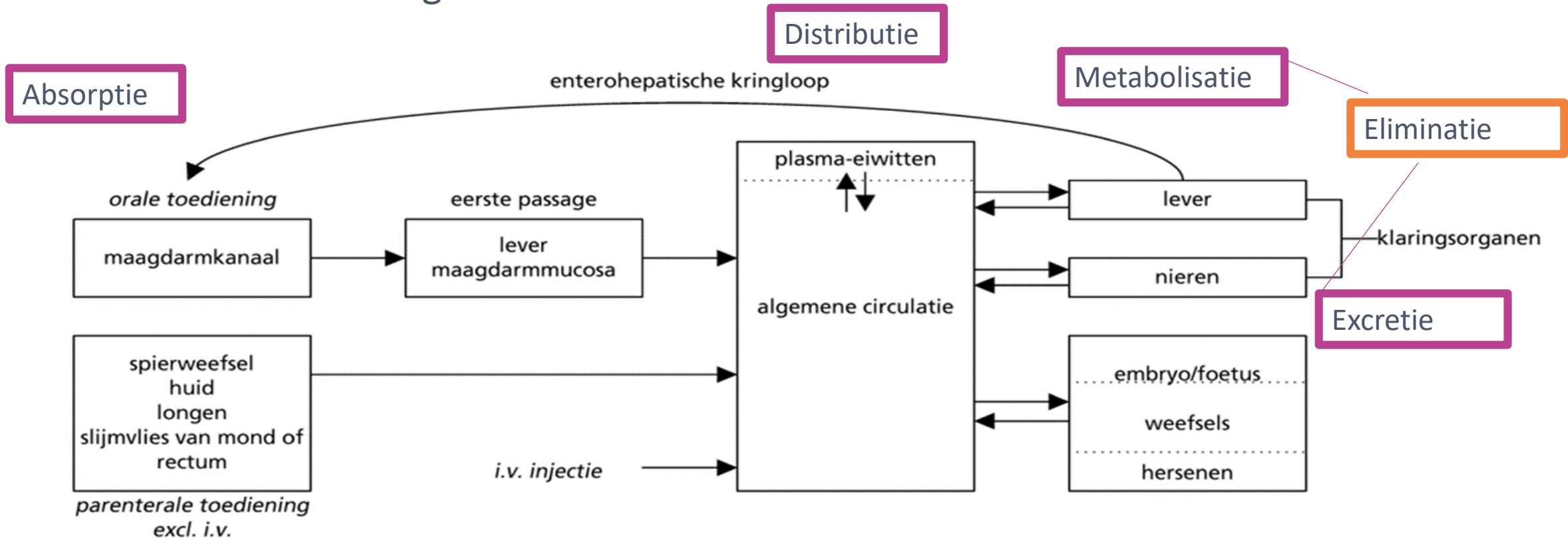


Figure 29-1 Phases of Solid Drug Absorption

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.1. Farmacokinetiek: Algemeen



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

Absorptie

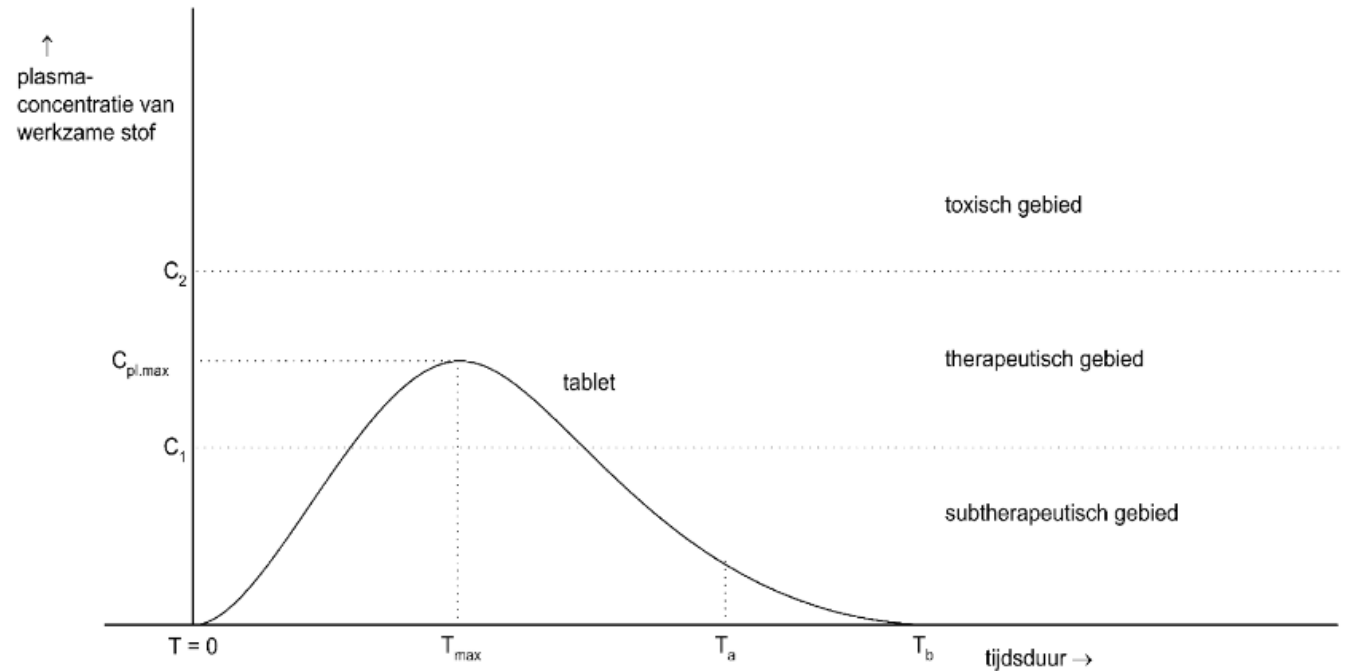
1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

concentratie-tijd curve

Snelheid dat werkzame stof wordt opgenomen

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} plateaufase: absorptie = eliminatie

$T_a \rightarrow T_b$: eliminatiefase

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

$C_1 - C_2$: therapeutische breedte

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Snelheid dat werkzame stof wordt opgenomen

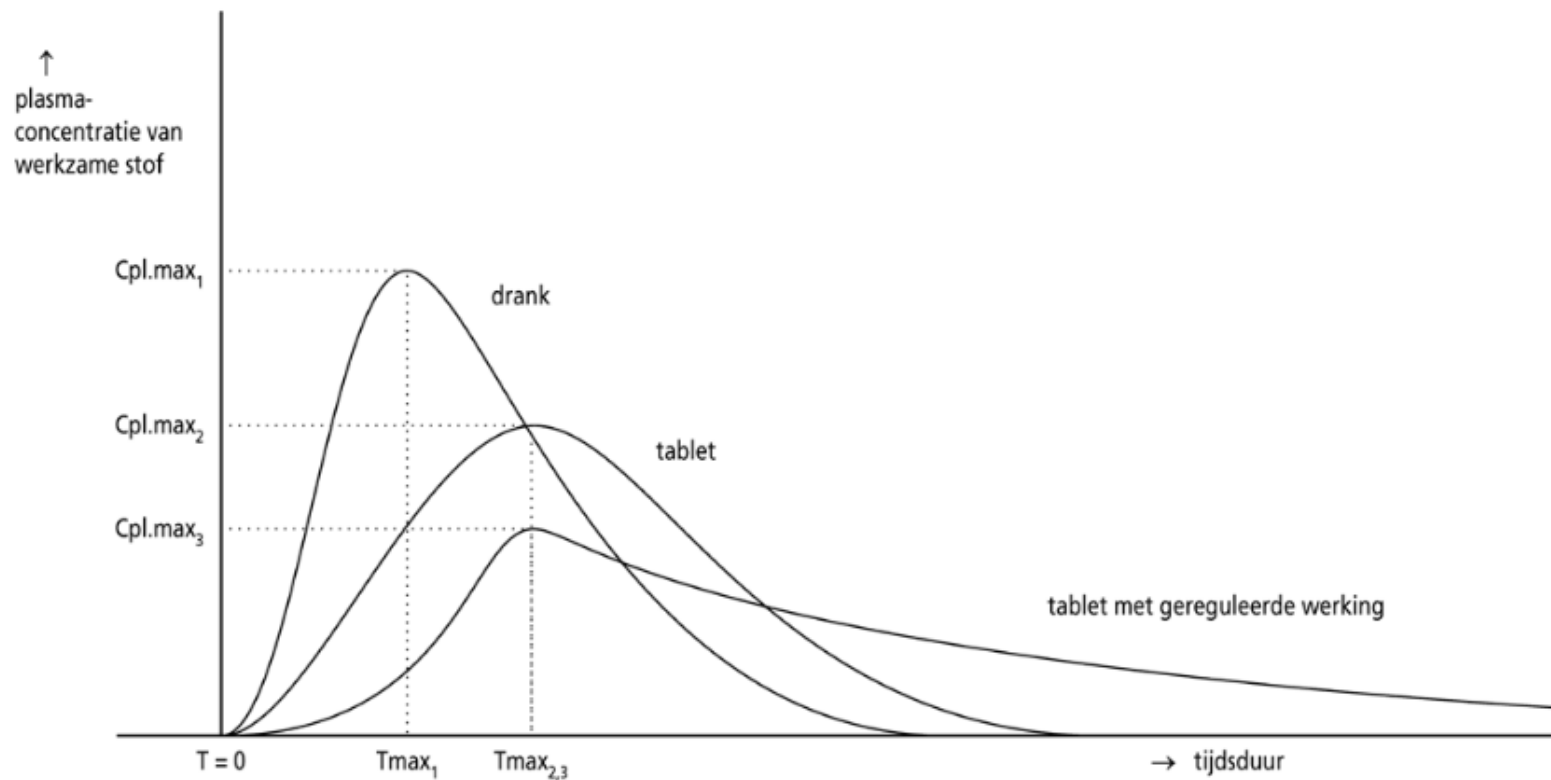
Afhankelijk van:

- Toedienings**vorm**: retardpreparaten < vaste stof < opgeloste stof
- Toedienings**weg**: oraal < sublinguaal < IV
- Aanwezigheid van **voedsel**: vast voedsel < nuchter
- **Andere medicatie** anti-emetica (motilium®) >< opioïden (oxynorm®)



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

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

Je patiënt heeft hoofdpijn en we willen hem zo snel mogelijk helpen. Zet in de volgorde van een **snel (1)** naar **traag (4)** effect

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



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

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



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

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 %)

Tramadol po (Contramal®) $F = ca. 70\%$

Paracetamol po (Dafalgan®) $F = ca. 80\%$

Ibuprofen po (Brufen®) $F = ca. 80\%$

Acetylsalicylzuur po (Aspirine®) $F = 40 - 50\%$

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Producten PO met een **hoge biologische beschikbaarheid (F)**

IV – PO switch therapie voorstellen

Indien patiënt kan slikken en géén tekens van malabsorptie



- Bewegingsvrijheid, comfort patiënt
- Geen IV complicaties
- Tijdswinst + sneller ontslag
- **Kostenbesparing** (1,5€ versus 0,25€/ toediening)

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

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

Uitkijken voor alternatieve orale behandelingsopties

Voorbeeld: Ketorolac (Taradyl®) IV postoperatieve setting

Beleid. Max. 48u systematisch IV omwille gastro-intestinale klachten

IV-PO switch voorstellen naar een per oraal alternatief bv. Ibuprofen (F = ca. 80%)

GENEESMIDDELENINFOFLASH

FORMULARIUMSWITCH ↔

IV NSAID'S: TARADYL® WORDT IBUPROFEN B. BRAUN® IV

Gezien de leveringsproblemen met Taradyl® werd de beslissing genomen om definitief om te schakelen naar **Ibuprofen B. Braun IV**. Deze omschakeling heeft vnl. betrekking op het postoperatief pijnbeleid.

Algemeen NSAID:

- Zowel de **therapieduur**, als de **dosis** dient tot een **minimum beperkt** te worden;
- Een **PPI zal geassocieerd** worden om het risico op gastro-intestinale klachten te doen verminderen;
- **Dagelijkse herziening van het IV-beleid**. Enkel wanneer klinisch gerechtvaardigd en geen PO toediening mogelijk. **Een snelle IV naar PO switch geniet de voorkeur (*)**;
- **Nooit twee NSAID's combineren!**
- Strikte indicatiestelling in geval van een verminderde nierfunctie (eGFR < 50 ml/min). Het gebruik van een NSAID is gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min).
- Steeds volgens voorschrift arts, rekening houdend met mogelijke contra-indicaties voor NSAID gebruik.

Dosis en toedieningsvormen:

- Ibuprofen B. Braun 600 mg/ 100 ml
- Ibuprofen B. Braun 400 mg/100 ml
- Ibuprofen B. Braun 200 mg/50 ml (pediatrische dosering)

Dosisconversie en toedieningsinstructies m.b.t. het postoperatief pijnbeleid

	Taradyl® IV	Ibuprofen B. Braun® IV
Standaarddosis (< 60 jaar en > 60kg)	30 mg per keer Max. 90 mg per dag	600 mg per keer Max. 1800 mg per dag
Dosisreductie (> 60 jaar of < 60kg)	20 mg per keer Max. 60 mg per dag	400 mg per keer Max. 1200 mg per dag
Nierinsufficiëntie (CrCl < 50ml/min)	Strikte indicatiestelling	Strikte indicatiestelling
	Verdunning in NaCl 0,9% 50 ml IV infusie over 15 min	Reeds in oplossing IV infusie over 30 min
Pediatrie (vanaf 3 maand)		10 mg/kg/keer Max 4x/dag

Bemerkingen

- Minder manipulatie en handelingen gezien geneesmiddel **in oplossing ('Ready-to-use')**.
- **IV – PO switch** naar éénzelfde actief bestanddeel en aan een equivalente dosis.
- Belang snelle IV – PO switch gezien een bijkomende **kost van de flacons ten laste van de patiënt (*)**.

(*) 1 tablet Ibuprofen 600 mg = € 0,05 versus 1 flacon Ibuprofen 600 mg = € 5,3 euro.

Akkoord werd bekomen binnen de schoot van het MFC en de dienst anesthesie. Deze omschakeling staat gepland voor **dinsdag 5 november 2024**.

Meer info

MFC – T 384 63 of apotheek distributie - T 384 50

Versie oktober 2024

JESSA
ZIEKENHUIS

vzw Jessa Ziekenhuis
Salvatorstraat 20, 3500
www.jessazh.be

JESSA
ZIEKENHUIS

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Oorzaken biologische beschikbaarheid < 100%

- *Komt niet volledig vrij uit de toedieningsvorm*
- *Afbraak in maag of darmen*
- *Geneesmiddelenkenmerken (oplosbaarheid en permeabiliteit)*
- **Interacties met voeding of andere stoffen (oa. medicatie)**
- **First – pass effect (oa. metabolisatie lever)**
- **Absorptieproblemen (= onvolledige absorptie uit maag-darmkanaal)**

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Impact voeding

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

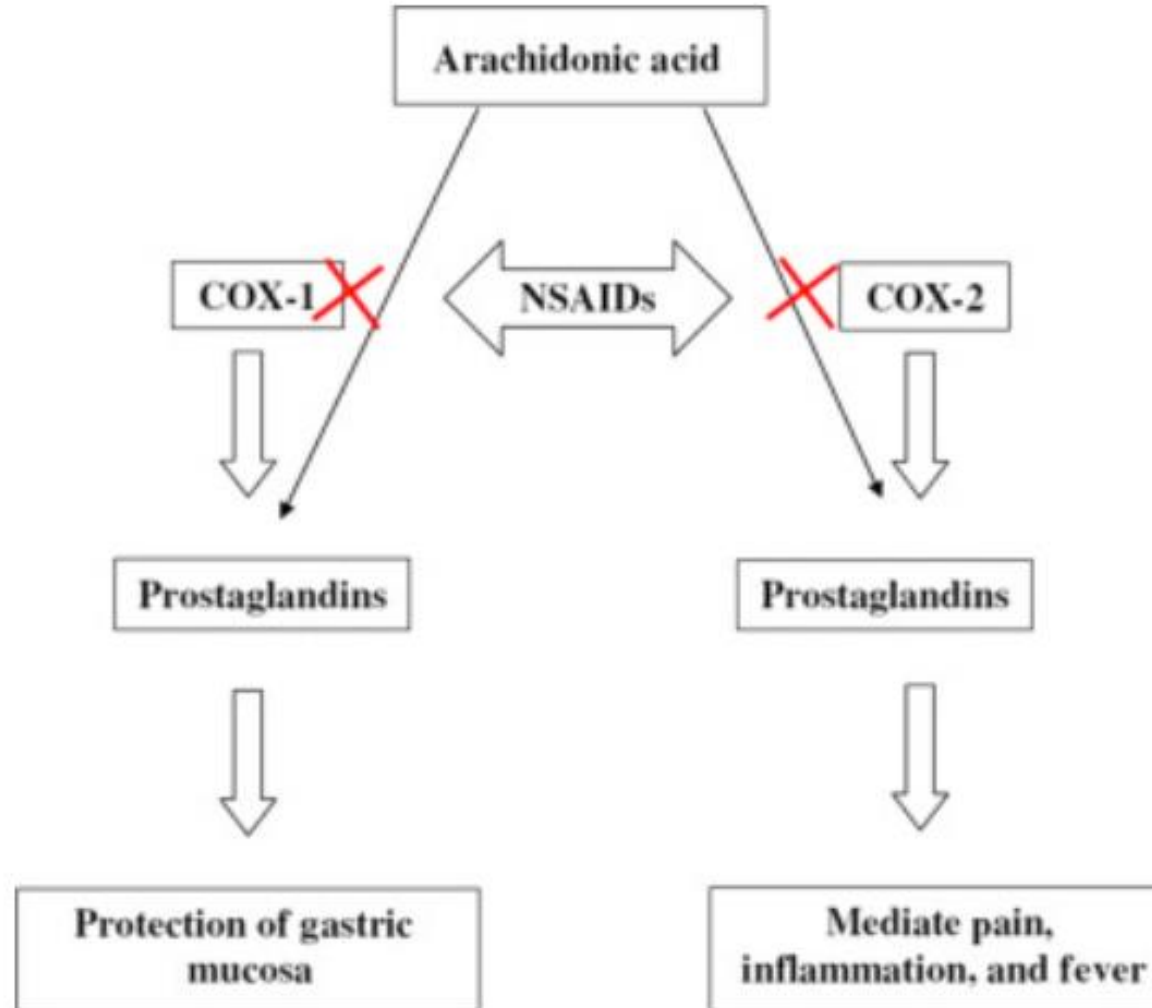
Maagledigingstijd: beïnvloed door voedsel

Nuchter = snel



Absorptiegraad: ↑ of ↓ van resorptie door maaltijd

1. Farmacokinetiek en -dynamiek

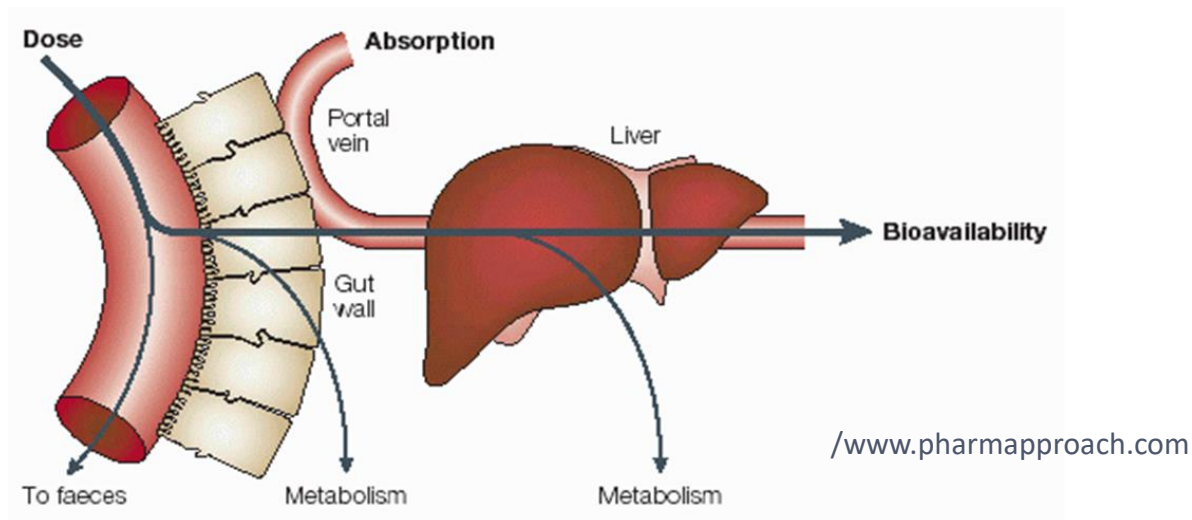


1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

First-Pass effect (Metabolisatie lever)

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



First-pass effect omzeilen door **alternatieve routes** (parenteraal, sublinguaal, transdermaal, rectaal,..)

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

First-Pass effect

Afhankelijk individuele variatie, leverfunctie en **eigenschappen geneesmiddel**:

Morfine = **sterk** first-pass effect

Paracetamol = **laag** first-pass effect

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

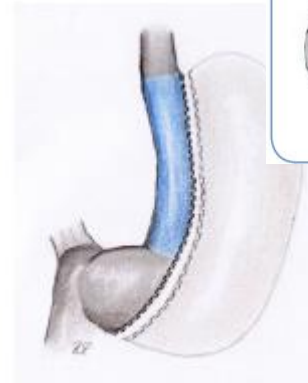
1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Absorptieprobleem → Gastric bypass/sleeve

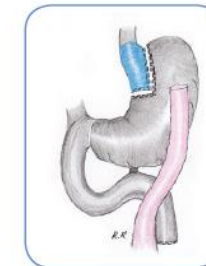
Belangrijke **risico's/ impact** wat betreft absorptie van voedingsstoffen, geneesmiddelen

Te onderscheiden:

- Gastric sleeve (restrictieve ingreep)
- Gastric bypass (restrictieve + malabsorptieve)



Gastric Sleeve



Gastric Bypass



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Absorptieprobleem → Gastric bypass/sleeve

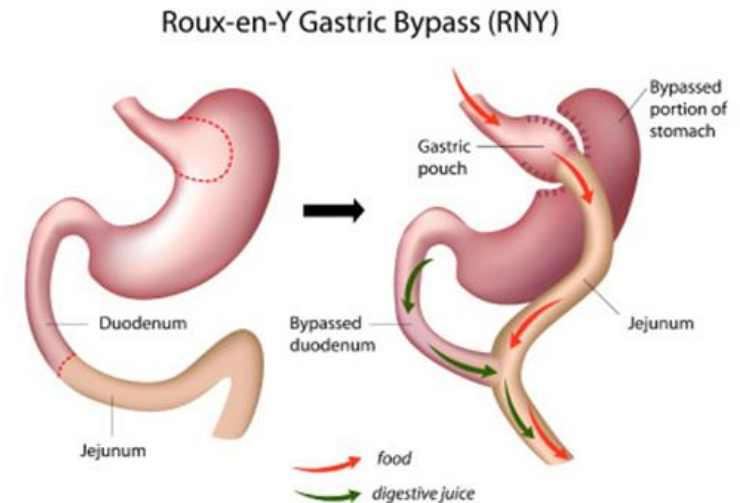
Gevolgen gastric bypass:

Klein voormaagje + nauwe opening (soms 1 à 1,5cm)

Uitsluiten duodenum + proximaal jejunum

Wijziging pH, metaboliserende enzymen

Gewichtsverlies



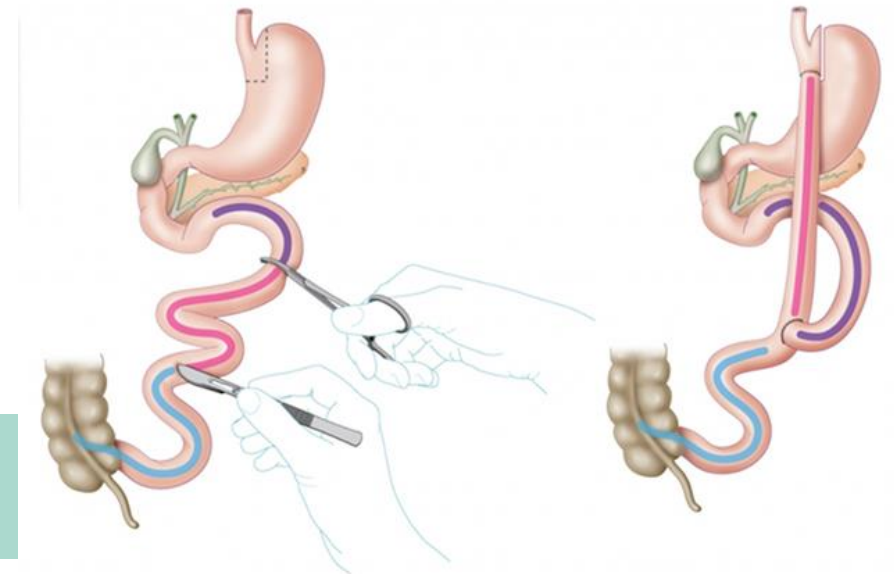
- ⇒ **Wijzigingen in farmacokinetiek** van geneesmiddelen op korte en lange termijn
 - ⇒ **Pre-op screening** medicatie door klinisch apotheker via consultaanvraag KWS (Jessa)
 - ⇒ Advies op maat versus algemene richtlijnen

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

5 “gouden” regels bij een Gastric Bypass

1. **Groote** geneesmiddel
2. Preparaten met **vertraagde vrijstelling/maagsapresistente** GM vermijden
3. Bepaalde klassen vermijden (NSAIDs!) of te onderbreken
4. Vitamine- en mineralensupplement = absolute must!
5. Protonpompremmers



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Gastric bypass – grootte van het geneesmiddel

- 1) Nauwe doorgang
- 2) Kneefunctie maag beperkt

“Geneesmiddel niet groter dan een potloodgom”





1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Gastric bypass – Preparaten met vertraagde vrijstelling/maagsapresistente GM

Onvoldoende tijd voor opname door kortere doorlooptijd



Niet altijd duidelijk af te leiden uit naam!



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Gastric bypass – Preparaten met vertraagde vrijstelling/maagsapresistente GM

Nieuwe aanbeveling  KNMP

*Eerder werd aanbevolen om na een RYGB zo min mogelijk geneesmiddelen met een vertraagde afgifte te gebruiken, alhoewel consistente wetenschappelijke onderbouwing hiervoor ontbrak. Deze aanbeveling is komen te vervallen, waardoor **vertraagde afgifte preparaten niet meer a priori afgeraden worden.***



Hoe te vertalen?

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Gastric bypass – Geneesmiddelen te vermijden/onderbreken

Algemene principes voor de follow-up:

- Voer regelmatig een medicatiereview uit.
- Controleer het therapeutisch effect van de medicatie, en ook de ongewenste effecten (opgelet voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge en geneesmiddelen die zeer belastend zijn voor het maagslijmvlies).
- Bij chronische aandoeningen en obesitas-gerelateerde aandoeningen: ga regelmatig na of het nodig is de medicatie voort te zetten, rekening houdend met het gewichtsverlies.
- Hou rekening met de toedieningsvormen en -volumes (vermijd bruispreparaten en tabletten groter dan een centimeter). Hou ook rekening met het koolhydraatgehalte vanwege het risico op '*dumping syndrome*' (een verzamelnaam voor klachten die optreden wanneer voedsel vanuit de maag te snel wordt aangeboden aan de darm. Dit komt soms voor na een gastric bypass).
- Vermijd toedieningsvormen met een maagsapresistente laag of met een gereguleerde afgifte.
- Wees alert voor geneesmiddelen die gewichtstoename kunnen bevorderen.

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Gastric bypass – Geneesmiddelen te vermijden/onderbreken

1. Ontstekingsremmers: NSAIDs

Sterk irriterend voor de maag → **Strikt en levenslang te mijden!!!**

Ook niet via een andere toedieningsvorm (suppo, IV,..)

Alternatieven

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

2. Orale anticonceptiva, antidiabetica, antidiuretica,...

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Een patiënt met chronische pijn en een **gastric bypass** in de voorgeschiedenis. Zijn volgende beweringen juist ?

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



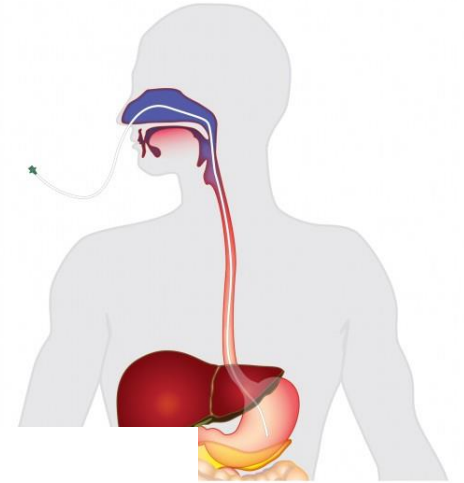
1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

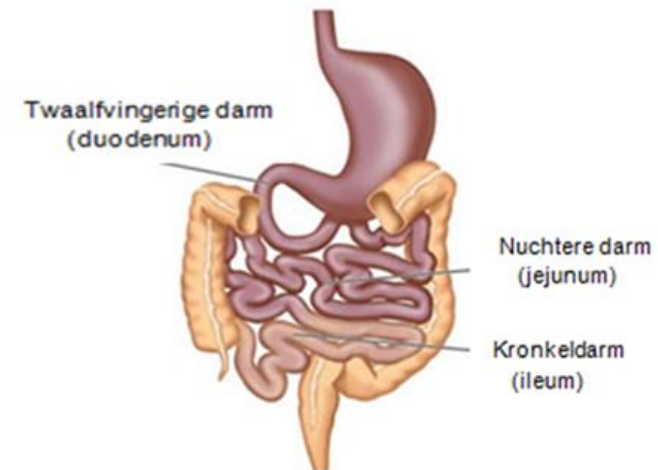
Orale inname → passage slokdarm → maag (*)

Absorptie ter hoogte van proximale dunne darm, zijnde duodenum en jejunum

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



spijsverteringskanaal v. 1.0



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Gewone tabletten

Maagsapresistente tabletten

Tabletten die vertraagd worden vrijgesteld in de darm

Bruistabletten (bruistabl.)

Smelttabletten (orodisp.)

Dispergeerbare (disp.) en oplosbare (oplosb.) tabletten

Poeders

Oplossingen (druppel oplossingen)

siropen

...

(Geneesmiddelen voor toediening onder de tong (sublinguale toediening))

**≠ Farmaceutische
vormen voor orale
toediening**

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Maagsapresistente tabletten

Omhulling weerstandig aan het zure maagsap

Reden maagsapresistente omhulling?

- 1) *Maag irriterend (bv. Voltaren® (diclofenac))*
- 2) *Afbraak zure pH (bv. Pantomed® (pantoprazole))*

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

Pletten? Maag irritatie of afbraak (= verlies therapeutische werking)



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Tabletten met een omhulling voor vertraagde vrijzetting

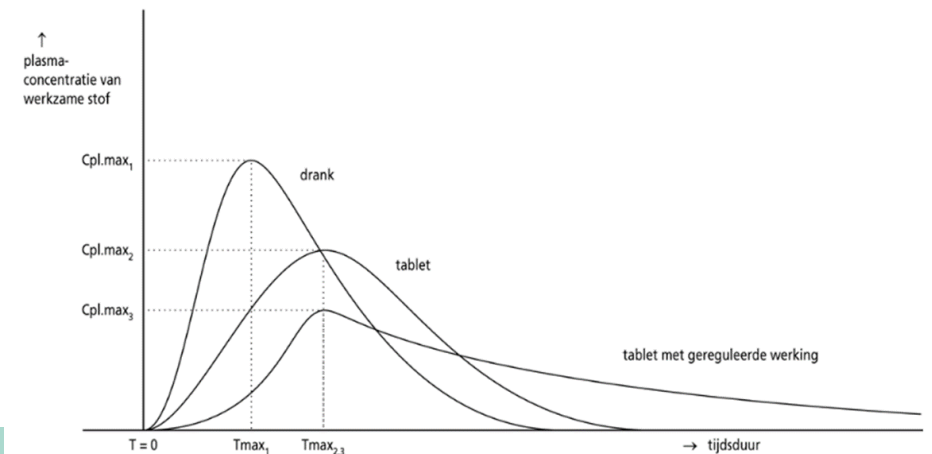
De werkzame stof wordt traag en meer constant vrijgesteld in de darm



- * 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



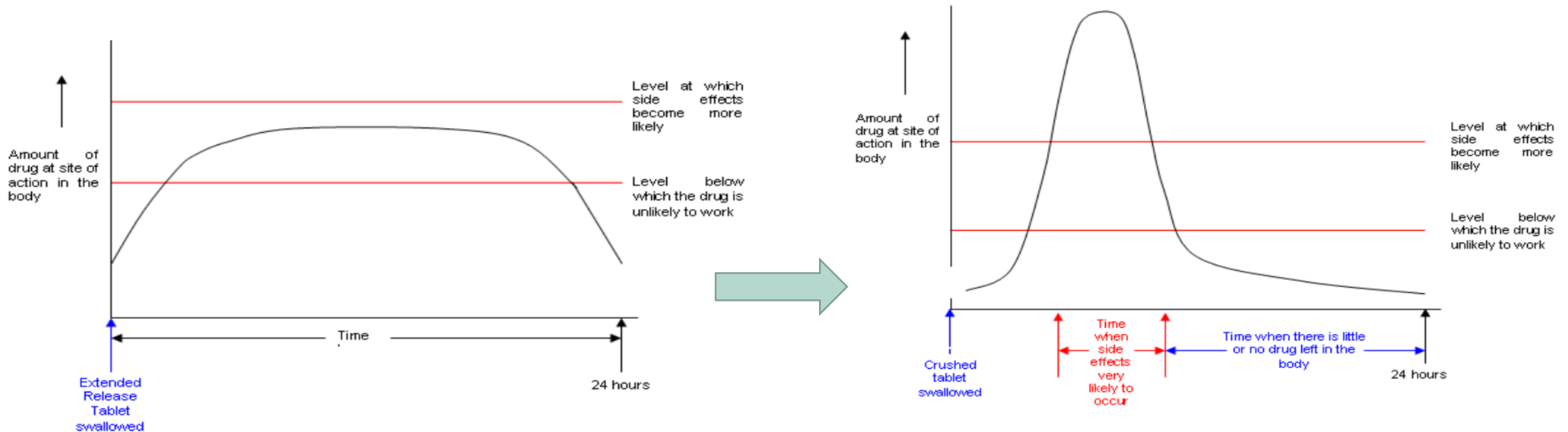
op T = 0 eenmalige orale inname van het geneesmiddel

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

Tabletten met een omhulling voor vertraagde vrijzetting – Dose Dumping



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

Tabletten met een omhulling voor vertraagde vrijzetting

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: Oxy**contin**, MS **contin**

Once Daily: Mirapexin **OD**

Extended release: efexor-**EXEL**



<https://vza.be/index.php/bibliotheek/pletmedicatie>

1. Farmacokinetiek en –dynamiek



1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

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.

Achterliggende reden?

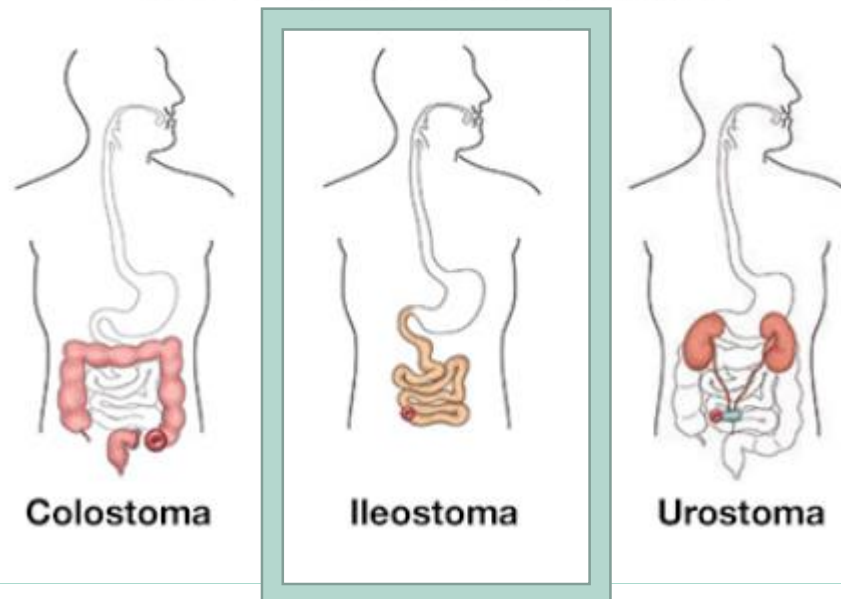
- Hij/zij is niet therapietrouw en neemt zijn geneesmiddel niet in, maar verstopt het in het stomazakje
- Door het ileostoma is er een probleem ter hoogte van de absorptie
- Er is geen probleem, van Contramal Retard is geweten dat het omhulsel van de tablet in de stoelgang blijft zitten.

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.2. Farmacokinetiek: Absorptie

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?**

De 3 soorten stoma's



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

Distributie

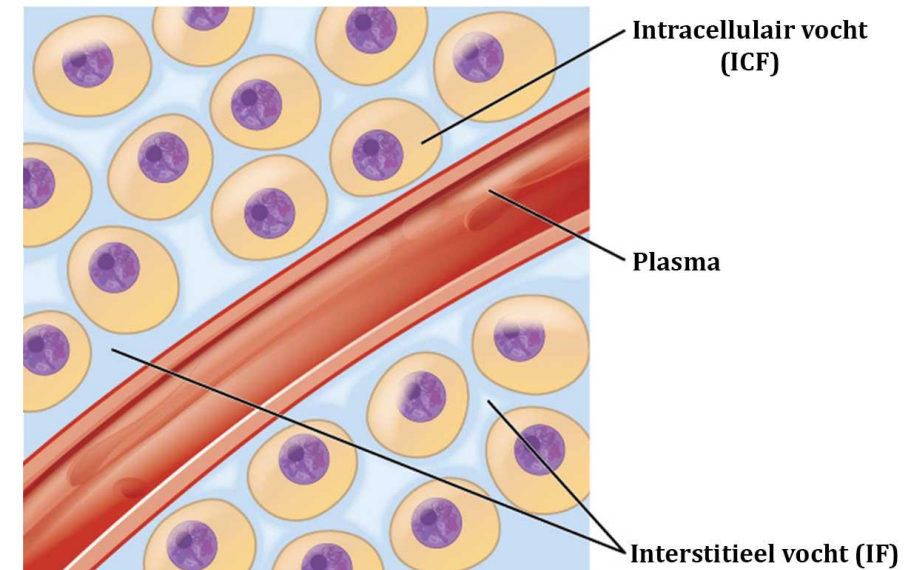
1. Farmacokinetiek en –dynamiek

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

- Weefseldoorbloeding
- Barrières in het lichaam
- Eiwitbinding
- Moleculaire grootte
- Fysicochemische eigenschappen geneesmiddel
- ...



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.3. Farmacokinetiek: Distributie

Lipofiel (vetoplosbaar) veeleer naar vet- en hersenweefsel (buiten bloedbaan)

Bv. Opioiden: snelle verspreiding naar hersenen omwille lipofiliteit. Bedacht nevenwerkingen zoals sedatie en ademhalingsdepressie.

Hydrofiel (wateroplosbaar) goed verdeeld in bloedplasma en weefsel met hoog watergehalte

Bv. Paracetamol: goed oplosbaar en gemakkelijke verdeling tussen lichaamsstoffen

Hoge eiwitbinding alleen ongebonden fractie kan diffunderen en is voor werking beschikbaar

Bv. NSAIDs => binding, blijft in bloedbaan en bijgevolg distributie naar ontstekingsweefsels

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)

IMPACT bij hoger vetpercentage

- Significante stijging Vd van vetoplosbare middelen
- Langere tijd alvorens start pijnstillend effect van oa. opioïden

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.3. Farmacokinetiek: Distributie

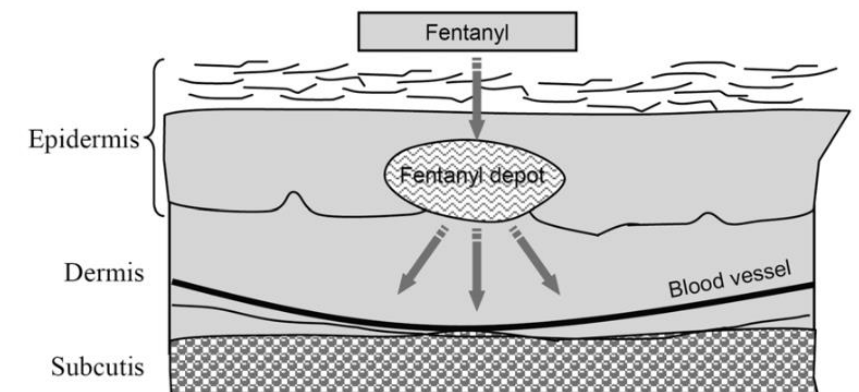
IMPACT bij vermagering

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® (oxycodon) per os



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.3. Farmacokinetiek: Distributie

Een cachectische (magere) patiënt met terminale longkanker kleeft **om de drie dagen een Durogesic pleister van 50mcg**. Ondanks deze therapie ervaart de patient op dag drie opnieuw pijn.

1. Probeer de pleister eens om de twee 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

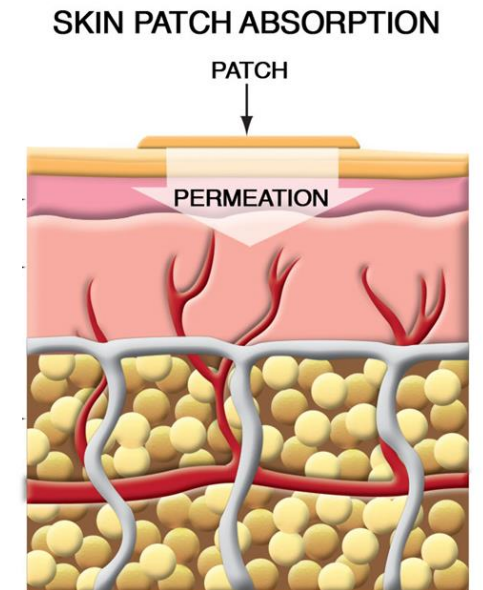
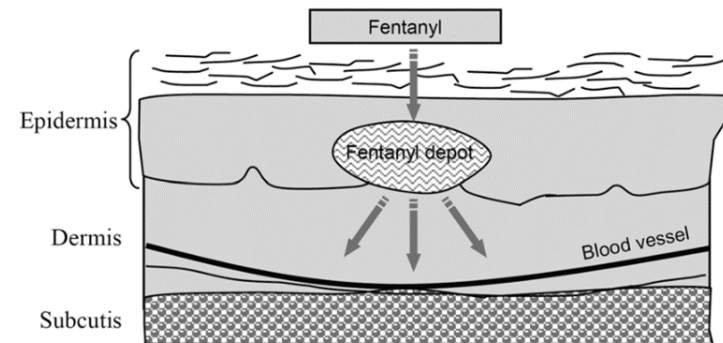
1.3. Farmacokinetiek: Distributie

Een woordje uitleg...

Fentanyl (Durogesic®)

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

➔ In geval van **cachexie**: minder depotwerking



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.3. Farmacokinetiek: Distributie

Een cachectische (magere) patiënt met terminale longkanker kleeft **om de drie dagen een Durogesic pleister van 50mcg**. Ondanks deze therapie ervaart de patient op dag drie opnieuw pijn.

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 **afbraak**product(en)

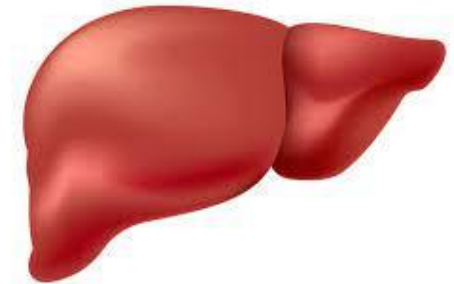
Uitz. ‘Prodrugs’

Fase I en Fase II reacties → vnl. lever

Fase I: Oxidatie, reductie of hydrolyse

- Polaire groep wordt ingebracht: verhoogde wateroplosbaarheid en/of verminderde activiteit
- Cave. oxidatie door **CYP450 enzymen**

Fase II: Conjugatie ter vorming van wateroplosbare moleculen voor excretie



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.4. Farmacokinetiek: Metabolisatie

Afhankelijk van:

- Genetische factoren (Farmacogenetica)
- Leeftijd
- Voeding
- Polyfarmacie
- Gezondheidsstatus (Roken/alcohol)
- **Leverfunctie**

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

Activiteit van de metaboliseerder	Enzymactiviteit	Effectiviteit van geneesmiddel	Risico op bijwerkingen	Mogelijke doseringsaanpassing
Trage metaboliseerder (<i>poor metaboliser</i>)	Sterk verminderd	Sterk verhoogde effectiviteit	Zeer hoog	Dosering sterk verlagen
Intermediaire metaboliseerder (<i>intermediate metaboliser</i>)	Verminderd	Verhoogde effectiviteit	Hoog	Dosering verlagen
Normale metaboliseerder (<i>normal/extensive metaboliser</i>)	Normaal	Conform bijsluiter	Conform bijsluiter	Geen aanpassing
Ultrasnelle metaboliseerder (<i>ultrarapid metaboliser</i>)	Verhoogd	Verminderde effectiviteit	Laag	Dosering verhogen

Pijnstilling



Tramadol
Oxycodon

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.4. Farmacokinetiek: Metabolisatie

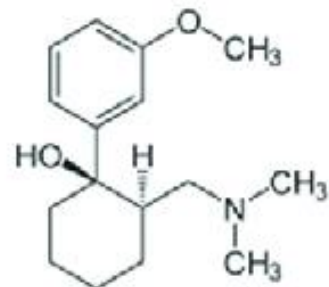
Leverfalen

Paracetamol	<p>Bij licht tot matig verminderd: <u>Max. 2 g per dag</u> Ernstige leverinsufficiëntie (*): Contra-indicatie</p> <p>ClinicalKey: "Use with caution in patients with hepatic dysfunction. [...]; use the smallest dose for the shortest duration necessary"</p> <p>Likelihood score: A (HD)</p>	<p>Metabolisatie in de lever (Fase II) Klein deel Fase I tot hepatotoxisch metaboliet (N-acetyl-p-benzoquinon-imine (NAPQI)) = risico PCM induced liver injury</p>
NSAIDs	<p>Bij licht tot matige verminderd: <u>Geen dosisadvies</u> Ernstige leverfunctiestoornis: Contra-indicatie Likelihood score: A</p> <p>Uptodate: There are no dosage adjustments provided in the manufacturer's labeling; use with caution to avoid adverse effects and discontinue if hepatic function worsens</p>	<p>Metabolisatie in de lever tot inactieve metabolieten. Verhoogd risico nevenwerkingen (bloedingen, decompensatie)</p>
Opioïden	<p>Zie verder. Likelihood score: E Te mijden >< relatief veilig</p>	<p>Metabolisatie lever: nevenwerkingen, soms minder analgetisch effect</p>

(*) Child-Pughscore > 9 (Class C)

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

Tramadol (prodrug)	Verminderde leverfunctie: <ul style="list-style-type: none">• Toedieningsinterval vergroten• Retard: afgeraden• Lagere startdoseringsen	CYP2D6 tot O-desmethyltramadol (actief) = M1 metaboliet CYP2B6 en CYP3A4 in N-desmethyltramadol (inactief) Veranderd pijnstillend effect >< Risico accumulatie	Contramal [®] , Zaldiar [®]
Codeïne (prodrug)	Gezien combinatiepreparaat PCM: zie PCM	Fase II tot codeïne-6-glucuronide, CYP3A4 tot norcodeïne, CYP2D6 tot morfine (actief) Veranderd pijnstillend effect >< Risico accumulatie	Dafalgan Codeïne [®]



Tramadol

Prodrug

Nevenwerkingen tramadol

CYP2D6

CYP3A4

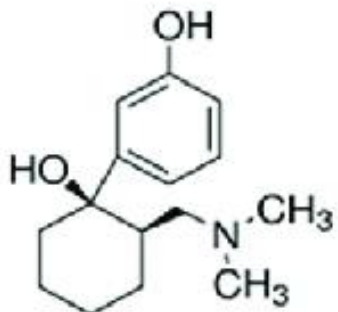
CYP2B6

M1

O-desmethyl-tramadol
(mu receptor ligand)

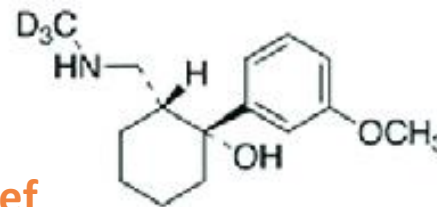
M2

N-desmethyl-tramadol



Actief

Affiniteit opioïd
receptor = pijnstilling



Inactief

Wateroplosbaar →
excretie

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

Tapentadol	Matig gestoord: Start met halve begindosering. Ernstige: Niet bestudeerd	Extensive metabolism (Fase I en Fase II)	Palexia®
Buprenorfine	Matig - ernstig gestoorde leverfunctie: start met halve begindosering	Vnl glucuronidering (fase II) = inactief. 30% via CYP 3A4 tot norbuprenorfine (zwak) Risico accumulatie actief metaboliet	Transtec®, Temgesic®
Oxycodon	<ul style="list-style-type: none"> • Matig gestoord: start met halve begindosering. • Ernstige: start met halve dosering en verdubbel het doseerinterval • Retard: te vermijden 	Oxycodon (actief) via CYP3A4 tot noroxycodon (weak analgesic activity), Beetje CYP2D6 tot oxymorfon (actief). AUC en Cmax oxycodon statistisch significant gestegen	Oxynorm®, Oxycontin®

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%.	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 [®]

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

Voorbeeld richtlijn: Pijn bij patiënten met kanker met een verminderde leverfunctie

Bij pijn bij patiënten met een verminderde leverfunctie (Child-Pugh score A-C):

- Pas de dosering van paracetamol niet aan (niet meer dan 3 g/24 uur).
- Schrijf bij voorkeur geen NSAID's voor.
- T.a.v. opioïden:
 - Gebruik opioïden voorzichtig en monitor bijwerkingen zorgvuldig.
 - Start altijd met de laagste dosering en hoog langzaam op op geleide van het effect en de bijwerkingen. Schrijf bij voorkeur fentanyl voor met morfine als alternatief (mits creatinineklaring >50 ml/min). Het gebruik van tapentadol wordt niet aangeraden.

Richtlijndatabase. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/behandeling_van_pijn_bij_patienten_met_kanker


DIPIDOLOR® (PIRITRAMIDE) 20 MG/2 ML

WORDT ZIEKENHUISBREED VERVANGEN DOOR

MORFINE® 10 MG/1 ML

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

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

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)
------------	---------------	---------------	---------------	---------------	------------------	------------------

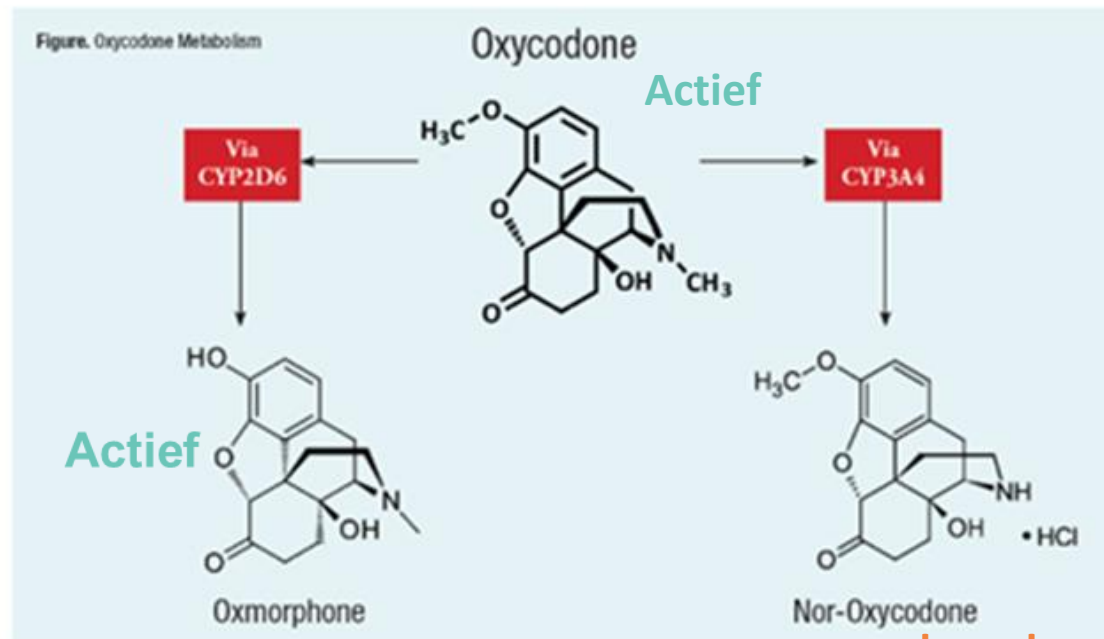
*In geval van nierinsufficiëntie: toedieningsinterval 6 - 8 uur, max dosis 15 mg

1. Farmacokinetiek en -dynamiek

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

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

OMREKENTABELLEN!



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

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



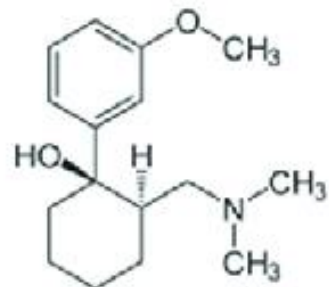
1.4. Farmacokinetiek: Metabolisatie

Je patiënt neemt in de thuissetting **Contramal Retard 100 mg** 2dd ikv chronische rugpijn. De pijnklachten zijn hierbij goed onder controle, nevenwerkingen zijn aanvaardbaar.

Tijdens hospitalisatie wordt er een antidepressivum opgestart namelijk: **Paroxetine 20 mg**.

Eigenschappen paroxetine:

- Paroxetine is een krachtige CYP 2D6 - **INHIBITOR**
- Bijwerking: risico serotoninesyndroom



Tramadol

Prodrug

Nevenwerkingen tramadol

- Risk serotonine syndroom
- Constipatie, duizeligheid,..



~~CYP2D6~~

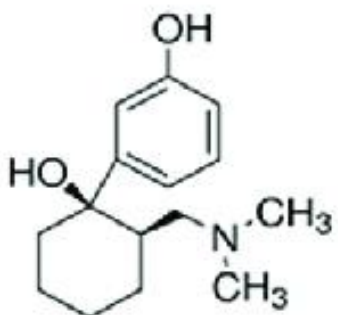
CYP3A4
CYP2B6

M1

O-desmethyl-tramadol
(mu receptor ligand)

M2

N-desmethyl-tramadol

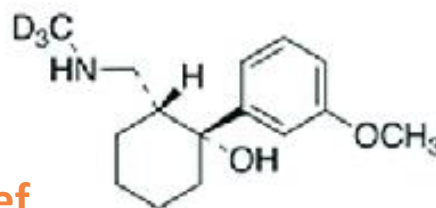


Actief

Affiniteit opioïde
receptor = pijnstilling

Inactief

Wateroplosbaar →
excretie



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

Excretie

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

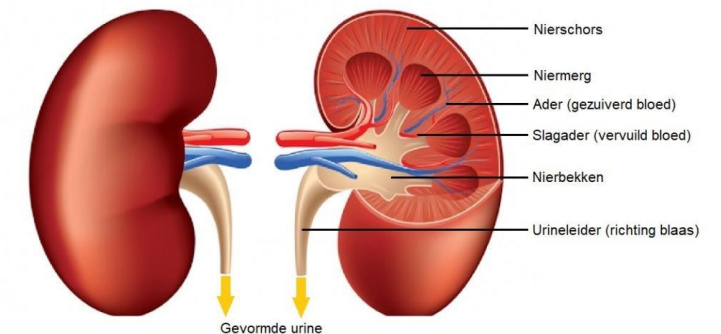
1.5. Farmacokinetiek: Excretie

= Verwijdering van het GM uit het lichaam

Wateroplosbare geneesmiddelen: Meestal onveranderd

Vetoplosbare geneesmiddelen: Metabolisatie tot wateroplosbaar component (zie ook metabolisatie) voor verdere excretie.

- **Nieren: uitscheiding via urine**
- Galwegen: uitscheiding via stoelgang
- Longen: uitscheiding van vluchtige GM (gasanesthetica)
- Huid: uitscheiding via transpiratie



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.5. Farmacokinetiek: Excretie

Renale klaring

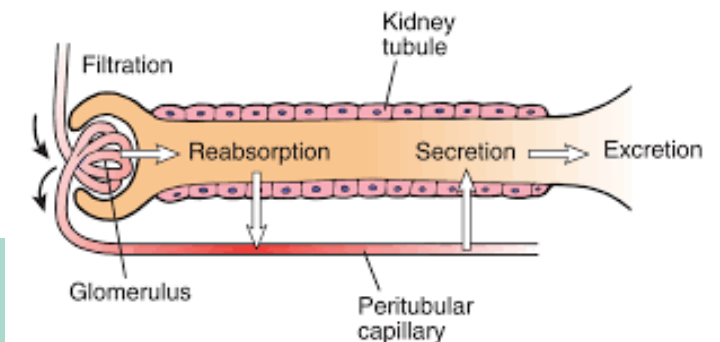
Creatinineklaring:

$$\text{Creatinineklaring} = \frac{\text{Urine creatinine concentratie} \times \text{Urine volume per tijdseenheid}}{\text{Bloed creatinine concentratie}}$$

Bij nierinsufficiëntie – bedacht dosisaanpassing medicatie om accumulatie te vermijden

Uiteindelijke excretie van een GM in urine is resultaat van

- Glomerulaire filtratie
- Tubulaire reabsorptie
- Tubulaire secretie








1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.5. Farmacokinetiek: Excretie

Nierinsufficiëntie?

- Glomerulaire filtratie ↓
- Accumulatie GM of actieve metaboliet

5 Stages Of Kidney Disease

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

Dosis aan te passen op geleide van classificatie, medicatiekeuze en monitoring!

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**

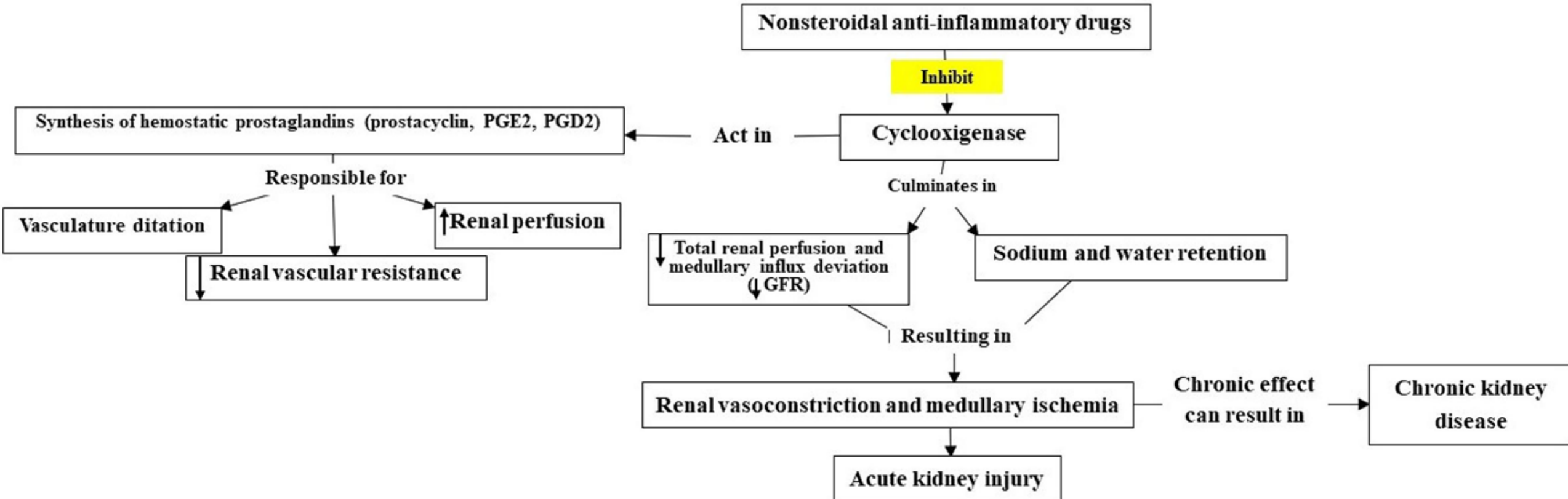
WHO step	Recommended	Use with caution	Do not use
1	Acetaminophen		NSAIDs
2			Codeine Tramadol
3	Hydromorphone Fentanyl, Alfentanil Methadone Buprenorphine	Oxycodone	Morphine Meperidine Propoxyphene
Adjuvant	Gabapentin Pregabalin	Carbamazepine TCAs	

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

1. Farmacokinetiek en -dynamiek

1.5. Farmacokinetiek: Excretie

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

Opioïden

Klaring moedermolecuul (en ev. actieve metabolieten) ↓

Geen eenduidige relatie tussen nierfunctie en eliminatie

Geen concrete aanbevelingen

Verschillend afhankelijk type opioïde

Start laag en voorzichtige titratie ifv effect/bijwerkingen

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 ?

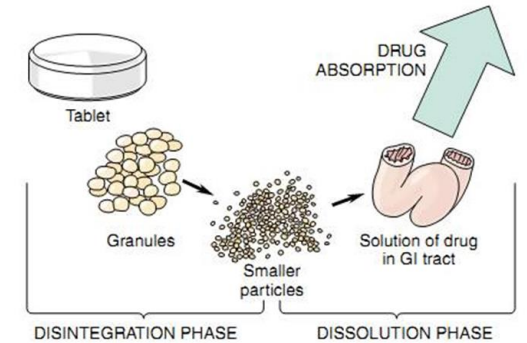


Figure 29-1 Phases of Solid Drug Absorption

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.6. Farmacodynamiek: Algemeen

Interactie tussen het geneesmiddel en de doelstructuren in het lichaam

Principe: '**Signaalmolecuul**' bindt aan een receptor, waarbij de receptor een cellulaire respons op gang kan brengen.

*Signaalmolecule: lichaamseigen stof of geneesmiddel.

Bv. Opioidreceptoren: mu (μ), delta (δ) en kappa (κ) receptoren in het CZS

Lichaamseigen stoffen: Endorfines geproduceerd door hypofyse bij bv inspanning, opwinding,...

Morfine bezet de opioïde-receptoren = pijnstillend effect

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.6. Farmacodynamiek: Algemeen

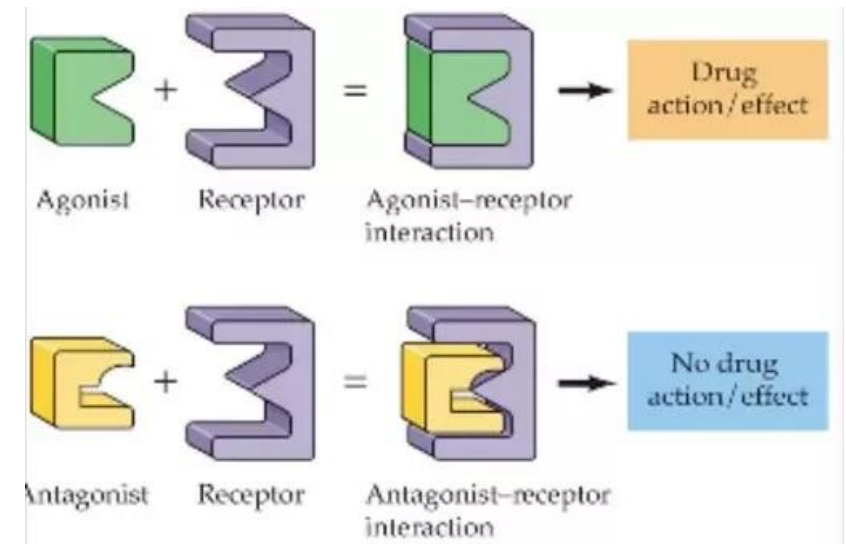
Interactie →

Agonist: Bindt zich aan de R en geeft aanleiding tot een biologisch effect.

Bv. Morfine als agonist van de mu-opioïde receptor

Antagonist: Heeft affiniteit voor R, maar geeft geen aanleiding tot een biologische respons.

Bv. Naloxon als antagonist van de mu-opioïde receptor



1. Farmacokinetiek en –dynamiek

1.7. Farmacodynamiek: Interacties

Wanneer het ene geneesmiddel het andere zal beïnvloeden

Op de plaats van éénzelfde receptor: (Inhibitorisch) **ANTAGONISME (1)**

Het fysiologisch proces dat optreedt na beïnvloeden van de receptor



- ofwel potentiëring van fysiologisch proces: **ADDITIE (2)**
- ofwel inhibitie van fysiologisch proces: **ANTAGONISME (3)**

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

VOORBEELD 1.





Naloxon is een **antagonist** van de centrale en perifere opioïde-receptoren

- Gebruik IV injectie bij **acute intoxicaties** met opioïden (= Antidota)
- Als combinatiepreparaat: Bv Targinact[®] om **constipatie door oxycodone tegen te gaan**

R Targinact (Mundipharma)  

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

tabl. verl. afgifte

   30 Rx € 16,21 

1. Farmacokinetiek en –dynamiek

VOORBEELD 2. Potentiëring van fysiologisch proces: **ADDITIE**

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**

Advies associatie PPI bij NSAIDs en bijkomende risicofactoren

2. Praktische aspecten

- Enterale toedieningen (pro's en aandachtspunten)
- Pletmedicatie
- Pleisters (knippen)
- WHO pijnladder

2. Praktische aspecten

2.1. Enterale toedieningen (pro's en aandachtspunten)

Tablet, smelttabl, bruistabl, capsule, siropen en oplossingen

Vloeibare toedieningsvorm

- Voordeel: algemeen snellere absorptie + voordeel bij slikproblemen/sondevoeding
 - Contramal[®] (tramadol) Druppels
 - Dafalgan[®] (paracetamol) Bruis
 - Dafalgan[®] (paracetamol) Siroop

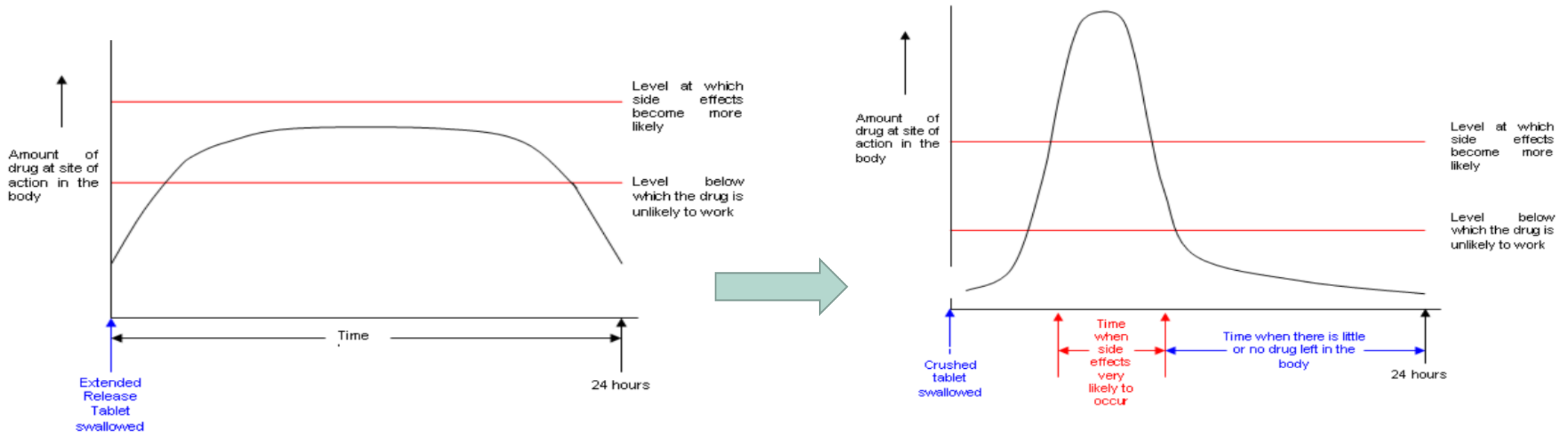
Maagsapresistente of omhulling gereguleerde afgifte

- Cave. Bedacht **Dose dumping** bij pletten
 - Oxycontin[®] (oxycodon), Contramal[®] (tramadol) Retard

2. Praktische aspecten

2.1. Enterale toedieningen (pro's en aandachtspunten)

Tabletten met een vertraagde omhulling – Dose Dumping



2. Praktische aspecten

2.1. Enterale toedieningen (pro's en aandachtspunten)

Sublinguale tablet

- Werking: Via de mondslimvliezen in de bloedbaan
- Voordeel: Snelle opname in de bloedbaan, bypass van maag-darmkanaal
- Beperkt aantal middelen mogelijk
- Cave. Sublinguaal ≠ Orodispergebaar
- Cave. Bedacht **inslikken?** → systemische absorptie laag
 - Cedocard® (Preventie en behandeling van aanvallen van angina pectoris)
 - Temgesic®

R Temgesic (Indivior) **D**
buprenorfine (hydrochloride)
subling. tabl. (deelb.)

2. Praktische aspecten

2.1. Enterale toedieningen (pro's en aandachtspunten)

Rectale toediening (suppo's, klysma')

- In rectum toegediend → lokaal of systemisch effect
- Bij slikproblemen, kinderen
- Cave. **Absorptie** veeleer onbetrouwbaar, irritatie rectale mucosa

zetpil Pediatris

  12 x 80 mg

  12 x 150 mg

  12 x 300 mg

2. Praktische aspecten

2.2. Pletmedicatie

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 carcinogene en teratogene geneesmiddelen = apotheekbereiding.

Ev. Oral Liquid Dispenser spuit (O.L.D.)

Vermeld 'via sonde' of 'pletten' op het geneesmiddelenvoorschrift/ in het EMV



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

<p>▼ Contramal 50 mg</p>	<p>tramadol (hydrochloride)</p>
<p>▲ Contramal Retard 100 mg</p>	<p>tramadol (hydrochloride)</p>
<p>vorm</p>	<p>compr. (vertraagde vrijst.)</p>
<p>pletbaarheid</p>	<p>Niet pletbaar</p>
<p>oraal alternatief</p>	<p>Contramal caps. 50 mg ;Contramal druppels 100 mg/1 ml ; Dolzam druppels 100 mg/1 ml; Tramadol druppels 100 mg/1 ml; Tramadol EC druppels 100 mg/1 ml; Tramadol Sandoz</p>

2. Praktische aspecten

ADVIES APOTHEEK m.b.t. pletten medicatie;

Medicatie dient steeds ad hoc geplet te worden omwille van lichtgevoeligheid en/of hygrosopische eigenschappen bepaalde middelen.

- * Losec mups – microgranules dispergeren in een beetje water en vervolgens toediening via de sonde.
- * Dafalgan Bruis en Losferron: volledig laten uitbruisen in water alvorens toediening via sonde. NB Gezien de aanzienlijke hoeveelheid zout in bruispreparaten wordt standaard (langdurig) gebruik van hoge dosissen niet aanbevolen. Herevaluatie voorschrift voor omschakeling naar Dafalgan Odis?
- * Overige medicatie is pletbaar. Toediening via sonde is eveneens mogelijk.

2. Praktische aspecten

ADVIES APOTHEEK m.b.t. pletten/ toediening van medicatie via de sonde (cfr. voorschrift Nutrison).

*Losec mups – microgranules dispergeren in een beetje water en toediening via de sonde.

*Lanitop, aldactone, zyprexa: tabletten kunnen zonder probleem geplet worden. Toediening via de sonde is eveneens mogelijk.

*Dulcolax bisacodyl (contactlaxantia). De tablet is omhuld zodat de actieve stof pas vrijkomt thv het colon. Risico op maagkrampen door verbreken omhulling. Alternatief: Laxoberon druppels in associatie osmotisch laxativum.

*Metoprolol EG Retard 95 mg. Dagdosis komt bij één gift vrij bij verbreking van de omhulling. Advies: dagdosis verdelen over 2 gift/dag. Praktisch: ½ compr metoprolol EG retard 95 mg 2x/dag (geplet).

*Levothyroxine: pletten en toediening via de sonde is mogelijk, mits voldoende interval te handhaven tussen sondevoeding en toediening levothyroxine (2 u voor tot 2 u na)

*Medicatie dient steeds ad hoc geplet te worden omwille van lichtgevoeligheid en/of hygroscopische eigenschappen bepaalde middelen.

2. Praktische aspecten

2.3. Pleisters/knippen



Bv. Durogesic® (fentanyl) via **transdermaal therapeutisch systeem (TTS)**

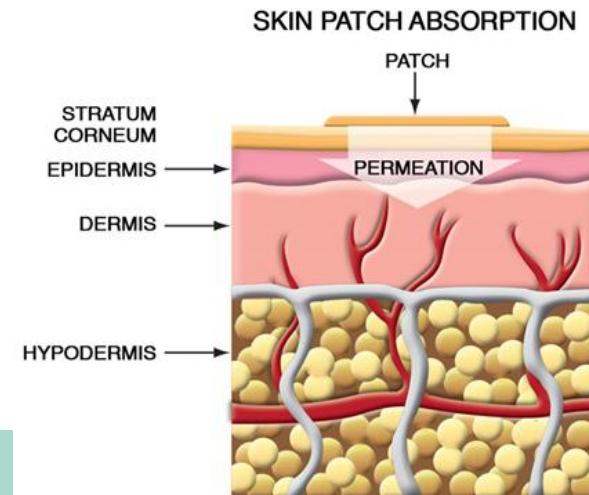
TTS beogen een **systemische opname** van het actief bestanddeel. De pleister moet dus niet gekleefd worden op de plaats van pijn

Voordelen:

- Continue bloedspiegels
- Gebruiksgemak
- Ontbreken van first pass effect

Nadelen:

- Enkele lipofiele middelen
- Irritatie



2. Praktische aspecten

2.3. Pleisters/knippen

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. **Cave lichaamstemperatuur!**

Cave. 1^e pleister werkt pas vanaf 12 u.

2. Praktische aspecten

2.3. Pleisters/knippen

Vervanging van de pleister?

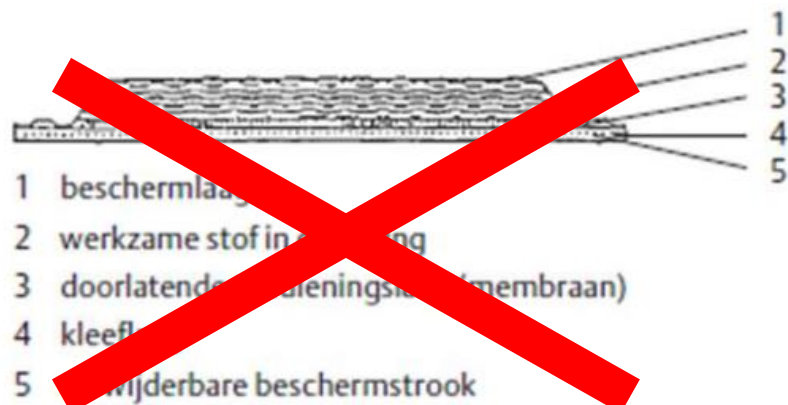
- Nieuwe pleister pas kleven nadat de **vorige verwijderd is. Cave huidplooien**
- Gebruikte pleister(s) in 2 vouwen zodat de binnenzijden aan elkaar kleven.
- Stop de gebruikte pleister(s) in de verpakking en bezorg aan de apotheek (rest-opioïde).
- Elke nieuwe pleister op een nieuwe zone brengen zodat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

2. Praktische aspecten

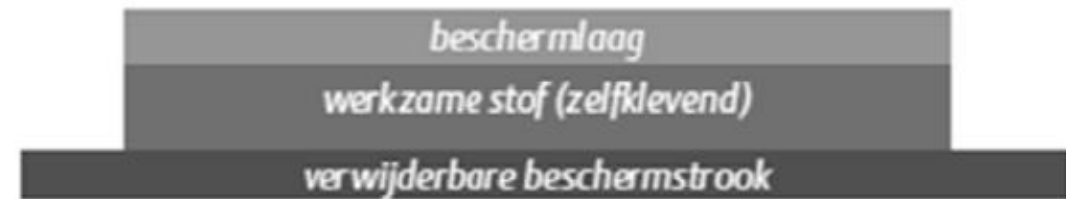
2.3. Pleisters/knippen

Verschillende types transdermale systemen op de markt

Cave. Knippen zeker niet voor alle systemen toegelaten



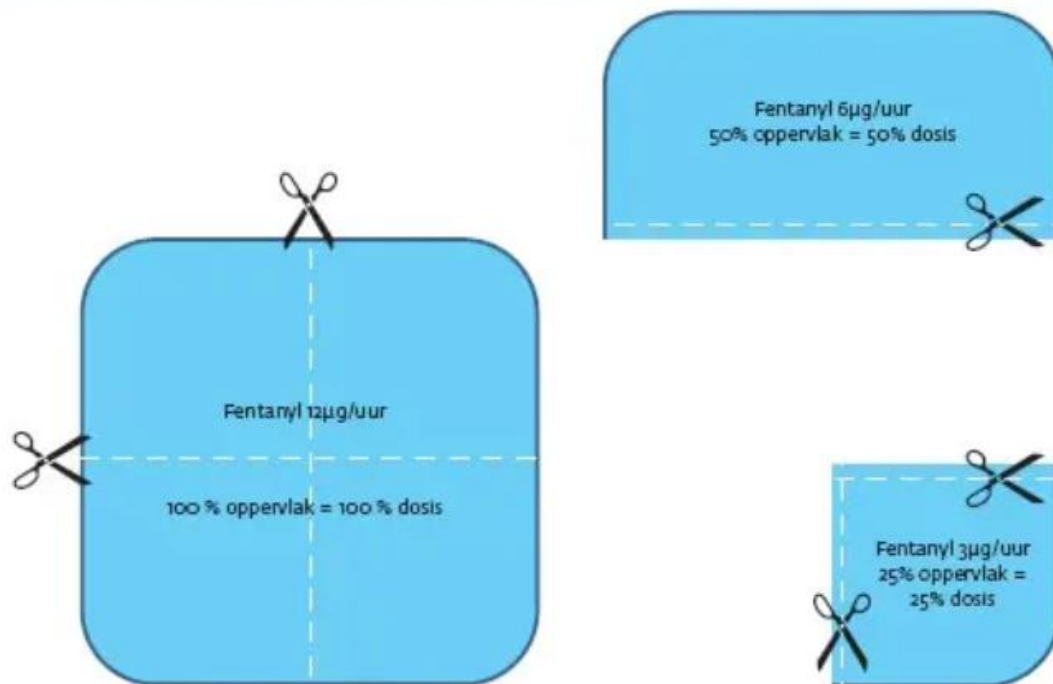
Reservoir systeem



Matrix systeem: bv Transtec, Durogesic, Matrifen,..

2. Praktische aspecten

2.3. Pleisters/knippen



Matrix systeem – In theorie mogelijk, alsnog risico over- of onderdosering.

2. Praktische aspecten

2.4. Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) pijnladder

Basisprincipes WHO - 1986

- Stapsgewijze aanpak o.b.v. pijnintensiteit
- Chronische pijn, voornamelijk bij kanker
- Combinatie middelen (+ adj. Therapie)

Anno 2025?

Gids, maar meer nadruk **bepanking gebruik van opioïden!**



2. Praktische aspecten

Opioïdrotatie (onvoldoende effect en/of neveneffect) → **Conversietabel voor dosis berekening**

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. Zoutbelasting Bruispreparaten

Folia Pharmacotherapeutica mei 2023

Verhoogt natrium in geneesmiddelen het cardiovasculaire risico? 🦷

Aanbeveling Hoge Gezondheidsraad (HGR) 2016: max 5 g zout (NaCl) per dag

Paracetamol Bruis geassocieerd is met een verhoogd risico op cardiovasculaire events, hypertensie en all cause mortaliteit bij patiënten **met en zonder hypertensie** (observatieve studie (2022))

Voorzichtigheid met bruispreparaten bij **alle patiënten**, indien **dagelijks meerdere tabletten** ingenomen of als langdurige therapie noodzakelijk

Tabel. Hoeveelheid natrium per eenheid in bruispreparaten en in enkele andere geneesmiddelen (niet-exhaustieve lijst)

Bruistabletten	Na in mg/tablet	overeenkomstige hoeveelheid NaCl
Acetylcysteïne		
Acetylcysteïne EG	145 mg	370 mg
Lysomucil	157 mg	401 mg
Paracetamol		
Algostase Mono 500	316 mg	806 mg
Algostase Mono 1g	330 mg	842 mg
Dafalgan 500	412 mg	1 g
Dafalgan 1g	565 mg	1,4 g
Paracetamol EG 1g	489 mg	1,2 g
Paracetamol Sandoz 1g	469 mg	1,2 g
Acetylsalicylzuur		
Aspirine 500	250 mg	638 mg
Sedergine 325	485 mg	1,2 g

Dafalgan Bruis 1 g 4dd

= 5,6 g zout (NaCl) per dag



* 1 mmol natrium (22,9 mg Na) komt overeen met 1 mmol NaCl (58,44 mg)

3. Specifieke nevenwerkingen

3.2. Agranulocytose door geneesmiddelen

Metamizol en risico van agranulocytose:
aanpassing van de SKP

februari 6, 2025

Plaatsbepaling: Alternatief NSAID bij postoperatieve pijn

“EMA heeft de gegevens met betrekking tot het risico op agranulocytose opnieuw beoordeeld en heeft beslist om de **waarschuwingen in de SKP te versterken.**”

3. Specifieke nevenwerkingen

3.2. Hematologische toxiciteit

Belangrijkste conclusies PRAC:

- **SKP moeten worden bijgewerkt** om gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten meer bewust te maken van het risico op agranulocytose.
- Beveelt de gezondheidszorgbeoefenaars aan om **patiënten te waarschuwen** voor het risico op agranulocytose en hen **te wijzen op de symptomen** die kunnen wijzen op agranulocytose.
- Patiënten moeten alert blijven voor deze symptomen tijdens de behandeling en ook kort na het staken ervan.
- Cave. In geval van koorts → risico maskering symptomen.
- Vermoeden → een volledig bloedbeeld worden bepaald.
- Contra-indicaties: voorgeschiedenis van agranulocytose door metamizol, patiënten met ziekten van het hematopoëtische systeem of patiënten met een verminderde beenmergfunctie.

3. Specifieke nevenwerkingen

3.3. Combinatiepreparaten

Folia Pharmacotherapeutica maart 2024

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Pseudo-efedrine: nieuwe ernstige cerebrovasculaire ongewenste effecten

Gevallen van posterior reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) en reversibel cerebraal vasoconstrictiesyndroom (RCVS) gerapporteerd.

BCFI-standpunt mbt **orale vasoconstrictoren = negatief risico/baten**



3. Specifieke nevenwerkingen

3.4. Overdoseringen

Folia Pharmacotherapeutica juni 2023

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Onbedoelde overdosering paracetamol 🦷

Eén van de mogelijke oorzaken van overdosering is het gelijktijdig gebruik van verschillende specialiteiten met paracetamol (zonder patiënt dit beseft)



3. Specifieke nevenwerkingen

3.5. Opioiden

WHO pijnladder: opgesteld in 1986

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

Huidige situatie: "Opioidencrisis (Opioid epidemic)"

- Overmatig voorschrijven van opioiden (In de late 1990's en vroege 2000's)
- Dramatische toename van overdosissterfgevallen in de VS
- 'Fentanyl-crisis' tot wel 100 keer sterker dan morfine

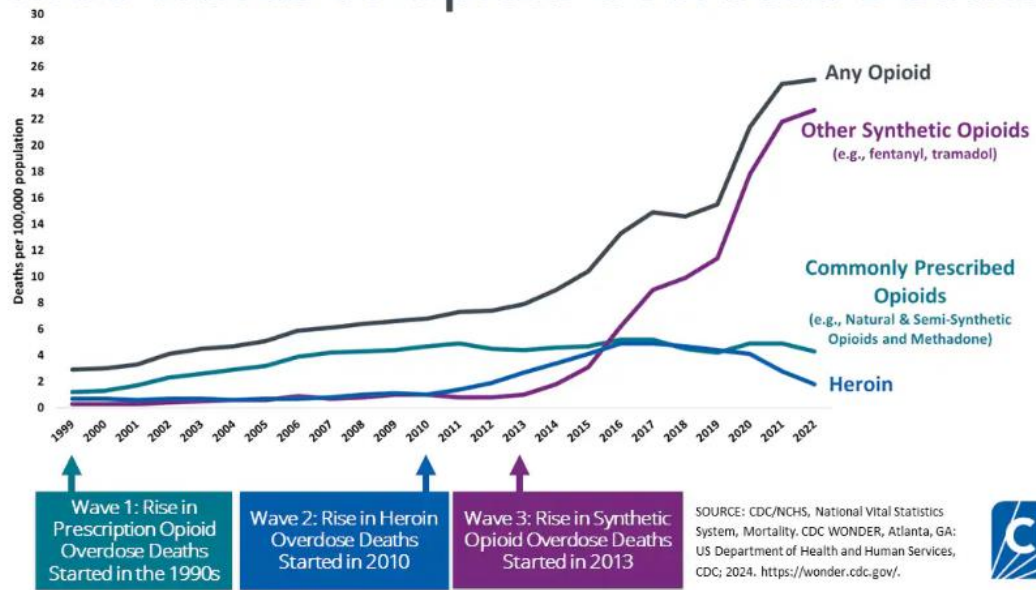


3. Specifieke nevenwerkingen

3.1. Opioiden

“From 1999-2022, nearly 727,000 people died from an opioid overdose. This includes overdose deaths involving prescription and illegal opioids”

Three Waves of Opioid Overdose Deaths



3. Specifieke nevenwerkingen

3.1. Opioiden

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 zorgvuldige risicobeoordeling en opvolging patiënt

Onderzoek RIZIV:

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

3. Specifieke nevenwerkingen

3.1. Opioiden

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

***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 (lichamelijk of psychische)

3. Specifieke nevenwerkingen


3.1. Opioiden

Opioiden bezetten naast centrale, ook **perifere opioïdreceptoren**: darmmotiliteit neem 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 

Conclusie

1. Het (beoogde) therapeutisch effect van een geneesmiddel is **afhankelijk van veel factoren**.
2. Naast opvolging therapeutisch effect, vereist het **(potentieel) toxisch effect** ook de nodige aandacht.
3. Groeiende nadruk op het bevorderen van een **multidisciplinaire benadering** van pijnbeheer.
4. Werk **proactief** mee in de zoektocht naar een optimaal pijnbeleid voor je patiënt!
5. Steeds meer aandacht voor preventie misbruik en afhankelijkheid
6. **Niet-medicamenteuze aanpak!**

Dank voor jullie aandacht!



JESSA
ZIEKENHUIS