

# Delier bij een patiënt met een slechte nierfunctie bij pijnstilling met morfine

D.L. Hilarius <sup>a\*</sup> en M.S.A. Boddaert <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Ziekenhuisapotheker, Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk.

<sup>b</sup> Arts palliatieve zorg, Medische Oncologie, VU medisch centrum, Amsterdam.

\* Correspondentie: dhilarius@rzkz.nl.

## Kernpunten

- Nierfunctiestoornissen beïnvloeden de kinetiek van opioïden.
- Nierfunctiestoornissen kunnen leiden tot onverwachte bijwerkingen van opioïden.
- Morfine is als pijnstiller bij nierfunctiestoornissen niet de eerste keuze.
- Fentanyl is als pijnstiller bij nierfunctiestoornissen een veiliger alternatief.

Een 81-jarige man, bekend met nierinsufficiëntie stadium IV op basis van nefrosclerose, hypertensie en een mitralisinsufficiëntie, wordt opgenomen op de afdeling medische oncologie ter analyse van ossale metastasen van een onbekende primaire tumor. Een dag voor de geplande afname van een botbiopt uit een metastase in het rechter femur, ontstaat ter plaatse spontaan een pathologische fractuur. Omdat de patiënt zeer veel pijn heeft, wordt het been in tractie gelegd en wordt gestart met continu morfine intraveneus (40 mg/24 h, na een bolus van 10 mg). De pijn vermindert, de patiënt slaapt veel en lijkt alleen bij beweging pijn te hebben. Hij wordt echter al snel delirant met een wisselend beeld van verwardheid, onrust, angst en desoriëntatie in tijd en plaats. Daarnaast uit hij bij verzorging klachten van pijn over zijn gehele lichaam en verdraagt hij de lakens nauwelijks op zijn huid.

## Delier door opioïden

Bijwerkingen van opioïden komen veelvuldig voor [1]. Twee systematische reviews over de prevalentie van bijwerkingen van opioïden bij de behandeling van pijn [2, 3] beschrijven – behalve misselijkheid, braken, obstipatie, sedatie, jeuk en droge mond – ook het risico op ontwikkeling van delier. De associatie tussen delier en het opioïdegebruik is onderzocht bij (terminale) patiënten met kanker en bij oudere patiënten met acute pijn in ziekenhuizen. Bij terminale patiënten komt delier regelmatig voor. De bijdrage van opioïden aan het ontstaan van delier bij deze patiënten is echter niet altijd duidelijk [4]. Milde cognitieve veranderingen en hallucinaties komen regelmatig voor wanneer gestart wordt met opioïden of wanneer de dosis verhoogd wordt [5].

Verschillende studies hebben laten zien dat tussen nierfunctiestoornissen en het ontstaan van bijwerkingen van opioïden een verband bestaat [6-8]. Het effect van nierfunctiestoornissen op de verschillende opioïden varieert en heeft niet alleen invloed op de klaring

## Abstract

*Delirium in a patient with renal failure during pain control with morphine*

Renal failure affects the pharmacokinetics of many drugs, and opioids are no exception. The impact of renal failure on the clearance of specific opioids varies and its subsequent potential side effects in the patient are determined by the parent compound as well as by its metabolites. We report a case of a 81 year old patient with renal failure suffering from pain due to bone metastases from unknown origin. Shortly after starting morphine treatment, the pain subsides but the patient develops a delirium, possibly due to the treatment with morphine. Considering the pharmacokinetics of morphine and other frequently prescribed opioids in renal failure, we explain the potential contribution of morphine to the development of delirium and we suggest fentanyl as a safe alternative for control of pain in patients with renal failure.

*PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(9):164-166*

*Een eerdere versie van dit artikel verscheen in het Nederlands Tijdschrift voor Palliatieve Zorg 2010;10(2):24-25,29.*

van de opioïde zelf, maar ook op die van de metabolieten. Met het oog op accumulatie is dan ook van belang te weten of de betrokken metabolieten farmacologisch actief of inactief zijn en derhalve al of niet een aandeel hebben in de beschreven bijwerkingen van de desbetreffende opioïde.

## Farmacokinetiek en farmacodynamiek van frequent voorgeschreven opioïden

Morfine is de meest gebruikte en ook meest onderzochte opioïde. Morfine wordt in de lever gemetaboliseerd tot morfine-3-glucuronide (M3G) (60-70%), morfine-6-glucuronide (M6G) (3%) en kleine hoeveelheden normorfine [9]. Morfine en deze metabolieten worden voor 90% renaal geklaard, waarvan 4-7% onveranderd wordt uitgescheiden. Met de feces wordt 7-10% uitgescheiden, een groot deel hiervan via de gal [10]. M3G heeft een lage affiniteit voor de opioïdereceptoren en heeft geen analgetische effect. Sommige auteurs schrijven dat M3G het analgetische effect van morfine antagoneert [11, 12]. M3G kan hyperesthesie veroorzaken [13]. Ook bij de patiënt in de casus lijkt hiervan sprake te zijn. M6G heeft wel een analgetisch effect en veroorzaakt depressie van het centrale zenuwstelsel (sedatie) [14]. De klaring van morfine zelf verschilt niet significant tussen patiënten met of patiënten zonder nierfunctiestoornissen, maar de metabolieten (M3G, M6G) stapelen zich wel op bij patiënten met nierfalen. Morfinegebruik

bij patiënten met nierfunctiestoornissen wordt ontraden vanwege het accumuleren van de metabolieten en het optreden van bijwerkingen [15].

Oxycodon wordt voornamelijk omgezet in de *N*-desmethylmetaboliet noroxycodon en in de *O*-desmethylmetaboliet oxymorfon. De mate van omzetting is niet bekend. Pöyhiä e.a. beschrijven dat van oxycodon 8-14% wordt uitgescheiden als geconjugeerd en vrij oxycodon, maar ze publiceerden geen gegevens over de andere metabolieten: noroxycodon, geconjugeerd oxycodon, geconjugeerd oxymorfon en oxymorfon [16]. Noroxycodon bezit ongeveer 1% van de analgetische activiteit van oxycodon, terwijl oxymorfon veertienmaal zo krachtig is als oxycodon [17]. Er zijn weinig gegevens bekend over het effect van nierfunctiestoornissen op de toxiciteit van oxycodon [18].

Hydromorfon wordt in de lever gemetaboliseerd tot hydromorfon-3-glucuronide (H3G) (37%), dihydromorfine (0,1%) en dihydro-iso-morfine (1%). Hydromorfon en al zijn metabolieten worden renaal geklaard. Bij mensen met nierfunctiestoornissen neemt de AUC van hydromorfon toe en accumuleert H3G. H3G heeft geen analgetisch effect, maar heeft een neuro-excitatoire werking bij ratten en mogelijk ook bij mensen [19, 20]. De gegevens over de toxiciteit van hydromorfon bij patiënten met nierfunctiestoornissen zijn niet eenduidig.

Methadon wordt gemetaboliseerd in de lever. Normaal wordt van methadon 20-50% uitgescheiden via de urine en 10-45% als metaboliet via de feces. Uit casereports blijkt dat mogelijk de renale excretie bij ernstige nierfunctiestoornissen wordt vervangen door fecale uitscheiding [15]. In verband met een intrapersonlijk variabele halfwaardetijd van dit medicijn wordt ervaring in gebruik of overleg met gespecialiseerde artsen geadviseerd alvorens tot voorschrijven over te gaan.

Fentanyl wordt in de lever gemetaboliseerd tot norfentanyl (>99%) en enkele andere metabolieten. Geen van deze metabolieten is farmacologisch actief. Dit is waarschijnlijk de verklaring voor het feit dat fentanyl bij patiënten met nierfunctiestoornissen gedurende enkele dagen veilig kan worden toegepast. Over langdurig gebruik van fentanyl zijn geen gegevens. Fentanyl is waarschijnlijk veilig te gebruiken bij patiënten met nierfunctiestoornissen [15].

### **Beloop casus**

In de veronderstelling dat de continue morfinedoediening bij de bestaande nierfunctiestoornis (serumcreatinine 370 mmol/l) de oorzaak is van het delirante toestandsbeeld van de patiënt, wordt de morfinedosering verlaagd naar driemaal daags 5 mg subcutaan en wordt gestart met haloperidol tweemaal daags 1 mg in de wangzak. Hiermee lijkt de pijn onder controle, maar de verwarde toestand persisteert. Een operatie ter fixatie van de heupfractuur is onder deze omstandigheden niet mogelijk. De toestand van de patiënt is voorts gecompliceerd door progressie van de nierinsuf-

ficiëntie en het klinische beeld verslechtert. In samenspraak met de familie besluiten de behandelaren af te zien van dialyse en kiezen zij voor een palliatief beleid. Het palliatieteam wordt bij de behandeling betrokken om de patiënt door symptoombestrijding comfortabel en – indien mogelijk – nog helder te krijgen voor hij overlijdt.

De mogelijke oorzaken van het delier zijn op dat moment het morfinegebruik en uremie. Met het oog op de bijwerkingen van morfine bij nierfunctiestoornissen besluiten de behandelaren de subcutane morfinedoediening te stoppen en equivalent om te zetten naar fentanyl transdermaal 12 µg/h. Voor doorbraakpijn wordt fentanyl injectievloeistof 0,025 mg sublinguaal voorgeschreven. De haloperidol wordt met 0,5 mg/30 min subcutaan getitreerd op geleide van het klinische beeld [21]. Na zeven keer haloperidol antwoordt de patiënt duidelijk adequater. Hij blijft echter fysiek onrustig met plukkerig gedrag, hetgeen problemen oplevert met de tractie van het been. Hiervoor krijgt hij midazolam 3 mg subcutaan, waarna hij rustig slaapt.

De volgende dag is de patiënt minder verward en is een gesprek mogelijk. Hij geeft niet aan pijn of andere klachten te hebben, hij werkt adequaat mee met de verzorging en is het grootste deel van de dag rustig wakker. De transdermale fentanyldosering behoeft geen verhoging, de haloperidoltoediening wordt voortgezet in een dosering van tweemaal daags 1,5 mg subcutaan en de midazolamtoediening van eenmaal daags 3 mg voor de nacht wordt gehandhaafd. De patiënt overlijdt vier dagen later.

### **Conclusie**

Met het oog op de medicatieveiligheid kunnen nierfunctiestoornissen van grote invloed zijn op de werking van geneesmiddelen. De specifieke rol van morfine en de metabolieten M3G en M6G bij het ontstaan van delier is in de literatuur niet opgehelderd, maar een verminderde nierfunctie veroorzaakt accumulatie van deze stoffen en is in verband gebracht met het ontstaan van een delier [22]. Voor behandeling van patiënten met pijn met een creatinineklaring van <50 ml/min kan volgens de landelijke richtlijn voor de behandeling van pijn bij kanker beter geen morfine worden voorgeschreven [23]. Voor deze patiënten kan worden geconcludeerd dat fentanyl – ongeacht de toedieningsvorm – de opioïde van voorkeur is, waarbij de dosering niet hoeft te worden aangepast. Datzelfde geldt op grond van beperkte literatuurgegevens waarschijnlijk ook voor methadon. In verband met een intrapersonlijk variabele halfwaardetijd van dit medicijn wordt echter ervaring in gebruik of overleg met gespecialiseerde artsen geadviseerd alvorens tot voorschrijven ervan over te gaan [23]. Er zijn weinig eenduidige gegevens bekend over het effect van nierfunctiestoornissen op de toxiciteit van oxycodon en hydromorfon.

## LITERATUUR

- Harris JD, Kotob F. Management of opioid-related side effects. In: de Leon-Casasola O. Cancer pain. Pharmacological, interventional and palliative care approaches. Philadelphia: Saunders; 2006. p. 207-30.
- Kalso E, Edwards JE, Moore RA, et al. Opioids in chronic non-cancer pain: Systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;112:372-80.
- Moore RA, McQuay H. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: a systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther* 2005;7:1046-51.
- Ersek M, Cherrier MM, Overman SS, et al. The cognitive effects of opioids. *Pain Manag Nurs* 2004;5:75-93.
- Lawlor PG. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer. A critical literature appraisal. *Cancer* 2002;94:1836-53.
- Hagen N, Swanson R. Strychnine-like multifocal myoclonus and seizures in extremely high-dose opioid administrations: treatment strategies. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:51-8.
- Hagen NA, Foley KM, Cerbone DJ, et al. Chronic nausea and morphine-6-glucuronide. *J Pain Symptom Manage* 1991;6:125-8.
- Osborne R, Joel S, Grebenik K, et al. The pharmacokinetics of morphine-6-glucuronide. *Clin Pharm Ther* 1993;54:158-67.
- Tegeer I, Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:17-40.
- Informatorium Medicamentorum 2009. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2009.
- Smith MT, Watt JA, Cramond T. Morphine-3-glucuronide – a potent antagonist of morphine analgesia. *Life Sci* 1990;47:579-85.
- Gong QL, Hedner J, Björkman R, et al. Morphine-3-glucuronide may functionally antagonize morphine-6-glucuronide antinociception and ventilatory depression in the rat. *Pain* 1992;48:249-55.
- Morley JS, Miles JB, Bowers D. Paradoxical pain. *Lancet* 1992;340:1405.
- Andersen G, Christup L, Sjogren P. Relationships among morphine metabolism, pain, and side effects during long-term treatment: an update. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:74-91.
- Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:497-504.
- Pöhhä R, Seppälä T, Olkkola KT, Kalso E. The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:617-21.
- Oxycontin. IB-teksten. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen; 2009. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h22107.pdf>, [-h22108.pdf](http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h22108.pdf), [-h22109.pdf](http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h22109.pdf), [-h22110.pdf](http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h22110.pdf), [-h227536.pdf](http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h227536.pdf). Geraadpleegd 21 januari 2010.
- Fitzgerald J. Narcotic analgesics in renal failure. *Connecticut Med* 1991;55:701-4.
- Smith MT. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone. Evidence for implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Experimental Pharmacol Physiol* 2000;27:524-8.
- Fainsinger R, Schoeller T, Boiskin M, et al. Cognitive failure and coma after renal failure in a patient receiving captopril and hydromorphone. *J Palliat Care* 1993;9:53-5.
- Verhagen EH, Bannink M, Krol RJA. Richtlijn delier. In: de Graeff A, Hesselmann GM, Krol RJA, red. Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk. Vereniging van Integrale Kankercentra; 2006.
- Lawlor PG. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer. A critical literature appraisal. *Cancer* 2002;94:1836-53.
- Landelijke richtlijnwerkgroep Pijn bij kanker. Pijn bij kanker. Landelijke richtlijn. Utrecht: CBO; 2008. [http://www.cbo.nl/Downloads/329/rl\\_pijn\\_kanker\\_07.pdf](http://www.cbo.nl/Downloads/329/rl_pijn_kanker_07.pdf).

## NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

# Statines niet voldoende voorgeschreven voor ouderen

Ada Stuurman-Bieze

Alle (inter)nationale richtlijnen ter preventie van hart- en vaatziekten bij risicopatiënten bevelen het gebruik van HMG-CoA-reductaseremmers (statines) aan. Inmiddels is uit onderzoek gebleken dat statines zelfs effectief zijn bij oudere risicopatiënten (>80 jaar). Daarom is het leeftijdscriterium uit de laatste Nederlandse richtlijnen verdwenen.

De auteurs onderzochten in de medicatiehistorie van een Nederlandse openbare apotheek de jaarlijkse prevalentie en incidentie van het statinegebruik en de doseringen ervan. Van 13,9% in 1999, berekend op alle geneesmiddelengebruikers, steeg het gebruik van statines tot 22,8% in 2008. In alle leeftijdscategorieën nam het gebruik significant toe, maar de prevalentie was absoluut het laagst bij patiënten >80 jaar (5,1% in 1999 en 15,2% in 2008) terwijl de relatieve toename bij hen juist het hoogst was. De jaarlijkse incidentie was ook het laagst in deze leeftijdsgroep. In alle leeftijdscategorieën zijn meer mannen dan vrouwen behandeld met statines.

De mediane dagdosering van simvastatine was 10 mg in 1999 en bleef 20 mg vanaf 2001. De laatste jaren kregen jongere gebruikers vaker de aanbevolen dosering van 40 mg per dag, terwijl de dosering bij de hoogste leeftijdscategorie juist afnam tot gemiddeld 10 mg per dag. Deze bevindingen kwamen overeen met literatuurgegevens. De auteurs concluderen dat oudere risicopatiënten minder kans hadden om volgens de richtlijnen behandeld te worden en te profiteren van optimale farmacotherapie. Dit onderzoek is een goede basis voor farmacotherapeutisch overleg tussen huisartsen en apothekers; individuele patiëntgegevens kunnen worden gebruikt in medicatiebesprekingen om de farmacotherapie op basis van wederzijdse gegevens te optimaliseren.

Geleedst-de Vooght M, Maitland-van der Zee AH, Schalekamp T, Mantel-Teeuwisse A, Jansen P. Statin prescribing in the elderly in the Netherlands: a pharmacy database time trend study. *Drugs Aging* 2010;27(7):589-96.