

Slaapapneu: opioïden

1344

AHI: apneu-hypopneu-index, BI: betrouwbaarheidsinterval, CAI: centrale apneu index, CPAP: continuous positive airway pressure, CSAS: centraal slaapapneusyndroom, MD: mean difference, OSAS: obstructief slaapapneusyndroom, SDB: sleep disordered breathing, SpO₂: zuurstofsaturatie

CONCLUSIE

Slaapapneu kan mogelijk verergeren bij opioïdgebruik. Er is centraal slaapapneu waargenomen bij gebruik van opioïden bij patiënten met OSAS.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Pijn en slaap hebben een ingewikkelde relatie. Pijn verstoort de slaap, verstoorde slaap verergert pijn, behandeling van slaapproblemen kan pijn verminderen en verlichting van pijn kan de slaap verbeteren al is dat niet altijd het geval.
- Patiënten met slaapapneu zijn mogelijk extra gevoelig voor het effect van opioïden.
- Opioidgebruik is waarschijnlijk een risicofactor voor het ontwikkelen van CSAS.
- Casus zijn niet opgenomen.

PICO

P(atient)	patiënten met slaapapneu
I(ntervention)	opioïdgebruik
C(omparison / Control)	placebo
O(utcome)	risico op verergering slaapapneu

Datum literatuursearch: 30-03-2017

PUBMED

Zoekterm: "sleep apnea syndromes"[MeSH] AND Humans[Mesh] AND (english[Language] OR dutch[Language]) AND ("Analgesics, Opioid"[Mesh] OR opioid OR morphine OR alfentanil OR buprenorphine OR codeine OR dextromoramide OR diamorphine OR fentanyl OR hydromorphone OR methadone OR nalbuphine OR nicomorphine OR oxycodone OR pentazocine OR pethidine OR piritramide OR remifentanil OR sufentanil OR tapentadol OR tramadol)

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmmerkingen
ref. 1 Filiatrault ML et al. Medium increased risk for central sleep apnea but not obstructive sleep apnea in long-term opioid users: a systematic review and meta-Analysis. J Clin Sleep Med. 2016;12:617-25.	meta-analyse n=347 (n=aantal patiënten met slaapapneu dat een opioïd gebruikte)	• systematische review en meta-analyse naar het effect van langdurig opioïdgebruik op AHI en CAI • 7 studies (observationale) geïnccludeerd, n=803 patiënten met OSAS • gepoolde resultaat: gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD) tussen opioïdgebruikers en controles voor AHI 0,25 (95% BI 0,02-0,49), waarbij I²=59%, en voor CAI 0,45 (95% BI 0,27-0,63), waarbij I²=29% (beide matige heterogeniteit) • 3 studies lieten een significante SMD zien voor AHI en 3 andere studies voor CAI
ref. 2 Mason et al. Effects of opioid, hypnotic and sedating	systematische review n =10 (n=aantal patiënten met slaapapneu dat remifentanil gebruikte)	Een systematische review waarbij RCT's werden geïnccludeerd waarin patiënten met bevestigde OSAS behandeld werden met opioïden of placebo. 1 studie waarin 19 patiënten met matige OSAS werden behandeld met remifentanil 0,075 µg/kg/h (infusie

medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 14.Art. No: CD011090		gedurende 1 nacht) of placebo voldeed aan de inclusiecriteria (Bernards et al 2009). • remifentanyl veranderde de ernst van OSAS niet significant gemeten in aantal en lengte van de adempauzes • aantal obstructieve apneus was verlaagd, MD -9,0, (95% BI -17,4 - -0,6) • aantal centrale apneus was volgens de auteurs significant verhoogd, MD 16,0 (95% BI -2,2 – 34,2) • De minimale SpO₂ was verlaagd, MD -7,0 (95% BI -12,0 - -2,1) • De wekreactie-index was verhoogd, MD 34,0 (95% BI 7,3-60,7) Opmerkingen auteurs: • bewijs wordt als 'laag' geclassificeerd • tot meer studies zijn uitgevoerd is voorzichtigheid geboden bij gebruik van opioïden
ref. 3 Schwarzer A et al. Sleep-disordered breathing decreases after opioid withdrawal: results of a prospective controlled trial. Pain 2015;156:2167-74.	studie (prospectief gecontroleerd) n=18 (aantal patiënten in de opioïdgroep)	• bij 18 patiënten in de opioïdgroep en 14 patiënten in de controlegroep werd gekeken naar SDB tijdens en na opioïdgebruik respectievelijk andere pijnbehandeling • AHI tijdens behandeling 41,4±27,8 in de opioïdgroep en 21,8±15,9 in de controlegroep • gemiddelde verschil AHI tijdens en na behandeling -17,4 in de opioïdgroep en +2,1 (niet significant) in de controlegroep • 9 van de 18 patiënten in de opioïdgroep hadden CSAS tijdens behandeling, wat verdween na behandeling. In de controlegroep had geen van de patiënten CSAS • de equivalente-morfinedosis was bij alle patiënten met CSAS > 100 mg per dag • de SpO₂ steeg significant in de opioïdgroep na behandeling • patiënten die eerder behandeling met CPAP hadden ondergaan werden uitgesloten van de studie
ref. 4 Waters KA, et al. Effects of OSA, inhalational anesthesia, and fentanyl on the airway and ventilation of children. J Appl Physiol. 2002;92:1987-94.	studie (case-control) n=13 (n=aantal patiënten met OSAS dat fentanyl kreeg toegediend)	To assess effects of anesthesia and opioids, we studied 13 children with obstructive sleep apnea (OSA, age 4.0 +/- 2.2 yr, mean +/- SD) and 24 age-matched control subjects (5.8 +/- 4.0 yr). Apnea indexes of children with OSA were 29.4 +/- 18 h-1, median 30 h-1. Under inhalational anesthetic, closing pressure at the mask was 2.2 +/- 6.9 vs. -14.7 +/- 7.8 cmH ₂ O, OSA vs. control (P < 0.001). After intubation, spontaneous ventilation was 115.5 +/- 56.9 vs. 158.7 +/- 81.6 ml x kg-1 small middle dot min-1, OSA vs. control (P = 0.02), despite elevated PCO ₂ (49.3 vs. 42.1 Torr, OSA vs. control, P < 0.001). Minute ventilation fell after fentanyl (0.5 microg/kg iv), with central apnea in 6 of 13 OSA cases vs. 1 of 23 control subjects (P < 0.001). Consistent with the finding of reduced spontaneous ventilation, apnea was most likely when end-tidal CO ₂ exceeded 50 Torr during spontaneous breathing under anesthetic. Thus children with OSA had depressed spontaneous ventilation under anesthesia, and opioids precipitated apnea in almost 50% of children with OSA who were intubated but breathing spontaneously under inhalational anesthesia.

ref. 5 Webster L.R et al. Sleep-disordered breathing and chronic opioid therapy. Pain Med 2008;9:425-432.	studie (observatieel) n=140 (n=aantal patiënten dat een opioid gebruikte)	• OBJECTIVE: To assess the relation between medications prescribed for chronic pain and sleep apnea. • DESIGN: An observational study of chronic pain patients on opioid therapy who received overnight polysomnographies. Generalized linear models determined whether a dose relation exists between methadone, nonmethadone opioids, and benzodiazepines and the indices measuring sleep apnea. • SETTING: A private clinic specializing in the treatment of chronic pain. • PATIENTS: Polysomnography was sought for all consecutive (392) patients on around-the-clock opioid therapy for at least 6 months with a stable dose for at least 4 weeks. Of these, 147 polysomnographies were completed (189 patients declined, 56 were directed to other sleep laboratories by insurance companies, and data were incomplete for seven patients). Available data were analyzed on 140 patients. • OUTCOME MEASURES: The apnea-hypopnea index to assess overall severity of sleep apnea and the central apnea index to assess central sleep apnea. • RESULTS: The apnea-hypopnea index was abnormal ($> \text{or } = 5$ per hour) in 75% of patients (39% had obstructive sleep apnea, 4% had sleep apnea of indeterminate type, 24% had central sleep apnea, and 8% had both central and obstructive sleep apnea); 25% had no sleep apnea. We found a direct relation between the apnea-hypopnea index and the daily dosage of methadone ($P = 0.002$) but not to other around-the-clock opioids. We found a direct relation between the central apnea index and the daily dosage of methadone ($P = 0.008$) and also with benzodiazepines ($P = 0.004$). • CONCLUSIONS: Sleep-disordered breathing was common in chronic pain patients on opioids. The dose-response relation of sleep apnea to methadone and benzodiazepines calls for increased vigilance.
ref. 6 Benumof JL. Obstructive sleep apnea in the adult obese patient: implications for airway management. J of Clin Anesth 2001;13:144-56.	review	Centraal dempende middelen, zoals opioïden, kunnen bij obese OSAS-patiënten obstructie van de keelholte geven, en daarmee een slechte ademhalingsrespons op hypoxemie en hypercapnie.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/Opmerkingen
ref. 7 Richtlijn Obstructieve slaapapneusyndroom (OSAS), 09-02-2009.	p. 731 Bij patiënten met ernstig OSAS wordt preoperatief starten met CPAP geadviseerd. Na de operatie dient het CPAP-gebruik gecontinueerd te worden zolang de effecten van sedatie, anesthesie of opioïden aanwezig zijn. Bij de keuze van intra-operatieve en postoperatieve medicatie dient men rekening te houden met de verhoogde gevoeligheid van OSAS-patiënten voor de

	ademdeprimerende en luchtweg effecten van sedativa en opioïden. Continue bewaking van de zuurstofsaturatie op een medium care afdeling of een PACU (Post Anesthesia Care Unit) wordt aanbevolen zolang de patiënt onder invloed is van deze medicamenten. Alvorens men besluit een OSAS-patiënt in dagbehandeling te opereren moet men een goede afweging maken van de risico's. Het risico neemt toe met de ernst van de OSAS, eventuele comorbiditeit, grotere ingrepen en te verwachten behoefte aan pijnstilling met behulp van opioïden na de operatie. p. 734 Apneu kan het gevolg zijn van centrale ademdepressie of van ademobstructie. Patiënten met OSAS zijn verhoogd gevoelig voor de centrale ademdeprimerende effecten van opioïden en sedativa. Van sedativa is aangetoond dat zij de spiertonus van de bovenste luchtwegen verlagen (Boushra 1996). In de postoperatieve periode zijn er risico's aan het gebruik van opioïden. Dit risico bestaat direct na de operatie, maar ook nog na enkele dagen. In de eerste nachten na een grote operatie kan de REM-slaap gestoord zijn of totaal afwezig. Daarna kan een REM-slaap rebound optreden. Vooral tijdens REM-slaap is er verslapping van de spieren van de bovenste luchtwegen, waardoor ademobstructie kan ontstaan. Bij patiënten met ernstig OSAS kan de toegenomen REM-slaap de ernst van de apneu's en hypopneu's verergeren, vooral in combinatie met het gebruik van opioïden en rugligging (Kaw 2006, Boushra 1996). Door, indien mogelijk, gebruik te maken van continue regionale technieken en NSAIDs kan men het gebruik van opiaten vermijden of verminderen (Boushra 1996, Gross 2006). Ostermeier (1997) gaf een overzicht van 13 case reports waaruit blijkt dat ernstige respiratoire complicaties kunnen voorkomen na opioïd-toediening aan OSAS-patiënten, deels met fatale afloop. Deze complicaties traden op ongeacht op welke wijze waarop het opioïd werd toegediend: intramusculair, epiduraal of spinaal. De periode waarin complicaties optraden varieerde van direct postoperatief tot de derde postoperatieve dag. Overeenkomstige ervaringen worden beschreven in de casuïstiek van Lofsky (2002). Zij maakt melding van acht gevallen van onverklaarde postoperatieve hart- en ademstilstand bij patiënten met OSAS. In al deze gevallen waren opiaten toegediend en werd uiteindelijk de diagnose OSAS apneu gesteld. p.788 In de richtlijnen voor de peri-operatieve zorg voor OSAS-patiënten van de American Society for Anesthesiology (Gross 2006) wordt een voorbeeld gegeven van een mogelijk scoresysteem om het perioperatieve risico in getal vast te leggen. Hierbij worden punten gegeven voor de ernst van OSAS, de zwaarte van de ingreep en de behoefte aan postoperatieve opioïden. Bij de hoogste score past een groot perioperatief risico. Een dergelijk scoresysteem maakt het mogelijk om gemotiveerde en reproduceerbare beslissingen te nemen over de noodzaak van verlengde postoperatieve bewaking of geschiktheid voor dagbehandeling. De ernst van de OSAS, de zwaarte van de ingreep en de noodzaak voor postoperatieve pijnstilling met opioïden bepalen het risico voor de patiënt.
--	---

OVERIGE

Bron	Effect
ref. 8 SmPC Rapifen (alfentanil) 31-08-15.	<u>Waarschuwing:</u> Rapifen kan een ademhalingsdepressie geven die dosisgerelateerd is. Een significante ademhalingsdepressie zal optreden bij toediening van doses boven 1 mg Rapifen (2 ml). Toediening van specifieke opiaatantagonisten kan dit teniet doen. Een herhaling van de naloxondosis kan nodig zijn omdat de ademhalingsdepressie langer kan duren dan de werkingsduur van naloxon. Diepe analgesie gaat gepaard met duidelijke ademhalingsdepressie en verlies van bewustzijn, wat kan aanhouden of opnieuw kan ontstaan in de postoperatieve periode. Het is daarom belangrijk dat

	de patiënten onder goed toezicht blijven. Reanimatie-apparatuur en opiaatantagonisten dienen direct voorhanden te zijn. Hyperventilatie tijdens de anesthesie kan de reactie van de patiënt op CO ₂ veranderen en kan dus ook de ademhaling na de operatie beïnvloeden. Bw: vaak: apneu, ademhalingsdepressie (waaronder met fataal gevolg); soms: hypercapnie, (terugkeren van) ademhalingsdepressie; zeer zelden: ademhalingsstilstand.
ref. 9 SmPC Durogesic (fentanyl) 22-02-17.	CI: ernstige ademhalingsdepressie. Waarschuwing: Sommige patiënten kunnen aanzienlijke ademhalingsdepressie ervaren bij gebruik van Durogesic; er moet worden geobserveerd of patiënten deze effecten vertonen. Ademhalingsdepressie kan ook na de verwijdering van de Durogesic-pleister voortduren. De incidentie van ademhalingsdepressie neemt toe naarmate de Durogesic dosis wordt verhoogd. Middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, kunnen de ademhalingsdepressie versterken. Bw: vaak: dyspneu; soms: ademhalingsdepressie, ademnood; zelden: Apneu, hypoventilatie; frequentie niet bekend: bradypneu.
ref. 10 SmPC MS Contin (morfine) 13-02-17.	CI: ademhalingsdepressie Bw: soms: dyspnoe, ademhalingsdepressie
ref. 11 SmPC Tramal (tramadol) 26-09-16.	Waarschuwing: tramadol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met stoornissen van het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie Bw: zelden: ademhalingsdepressie, dyspnoe

In de SmPC's van de overige opioïden worden vergelijkbare contra-indicaties, waarschuwingen en bijwerkingen beschreven, in geen van de SPC's wordt slaapapneu genoemd.

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	Obesitas, hartfalen, anatomische afwijkingen gelaat, borstkas, wervelkolom, COPD, acromegalie (CBO-richtlijn Diagnostiek en behandeling van het obstructieve slaapapneusyndroom (OSAS).
----------------	---

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Ja	11 mei 2017