

COPD: opioïden

6664

CONCLUSIE

Er is vooral literatuur gevonden over toepassing van lage doses opioïden ter behandeling van ademhalingsproblemen bij COPD. Over toepassing in hogere doses en voor andere indicaties wordt alleen iets vermeld door Ekström et al. Hogere doses zouden een groter risico op ademhalingsdepressie geven.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Werkgroep KNMP 28-04-2004: voorzichtigheid is geboden bij COPD, bij astma zijn geen problemen te verwachten.

PICO

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

Datum literatuursearch: 07-06-2017

PUBMED

Zoekterm: COPD AND (opioids 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 pirtramide OR remifentanil OR sufentanil OR tapentadol OR tramadol)

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmmerkingen
ref. 1 Munck LK, et al. Codeine in analgesic doses does not depress respiration in patients with severe chronic obstructive lung disease. Pharmacol toxicol 1990;66:335-40.	studie n=19	Bij zowel eenmalig toediening van 120 mg codeïne als bij toediening van 3x daags 60 mg codeïne gedurende 1 week aan COPD-patiënten traden geen statistisch significante veranderingen in longfunctie op t.o.v. 1000 mg paracetamol.
ref. 2 Ekström M, et al. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. Ann Am Thorac Soc.	review	Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) commonly suffer from breathlessness, deconditioning, and reduced health-related quality of life (HRQL) despite best medical management. Opioids may relieve breathlessness at rest and on exertion in COPD. Objectives: We aimed to estimate the efficacy and safety of opioids on refractory breathlessness, exercise capacity, and HRQL in COPD.

2015 ;12:1079-92.		Methods: This was a systematic review and metaanalysis using Cochrane methodology. We searched Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, and Embase up to 8 September, 2014 for randomized, double-blind, placebo-controlled trials of any opioid for breathlessness, exercise capacity, or HRQL that included at least one participant with COPD. Effects were analyzed as standardized mean differences (SMDs) with 95% confidence intervals (Cis) using random effect models. Measurements and Main Results: A total of 16 studies (15 crossover trials and 1 parallel-group study, 271 participants, 95% with severe COPD) were included. There were no serious adverse effects. Breathlessness was reduced by opioids overall: SMD, -0.35 (95% CI, -0.53 to -0.17; I2, 48.9%), by systemic opioids (eight studies, 118 participants): SMD, -0.34 (95% CI, -0.58 to -0.10; I2, 0%), and less consistently by nebulized opioids (four studies, 82 participants): SMD, -0.39 (95% CI, -0.71 to -0.07; I2, 78.9%). The quality of evidence was moderate for systemic opioids and low for nebulized opioids on breathlessness. Opioids did not affect exercise capacity (13 studies, 149 participants): SMD, 0.06 (95% CI, -0.15 to 0.28; I2, 70.7%). HRQL could not be analyzed. Findings were robust in sensitivity analyses. Risk of study bias was low or unclear. Conclusions: Opioids improved breathlessness but not exercise capacity in severe COPD. Read More: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1513/AnnalsATS.201501-034OC?journalCode=annalsats#.VfWNhLDov6A
ref. 3 Ekström MP, et al. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. BMJ. 2014;348:g445.	studie (cohort) n = 509 (n = aantal patiënten dat startte met langdurige zuurstoftherapie voor COPD en een opioid gebruikte)	• Objective: To evaluate the safety of benzodiazepines and opioids in patients with very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). • Design: Population based longitudinal consecutive cohort study. • Setting: Centres prescribing long term oxygen therapy in Sweden. • Patients: 2249 patients starting long term oxygen therapy for COPD in Sweden between 2005 and 2009 in the national Swedevox Register. • Main outcome measures: Effects of benzodiazepines and opioids on rates of admission to hospital and mortality, adjusted for age, sex, arterial blood gases, body mass index (BMI), performance status, previous admissions, comorbidities, and concurrent drugs. • Results: 1681 (76%) patients were admitted to hospital, and 1129 (50%) died under observation. No patient was lost to follow-up. Opioids were not associated with increased admission: hazard ratio 0.98 (95% confidence interval, 0.86 to 1.10). Opioids had a dose response relation with mortality: lower dose opioids (≤ 30 mg oral morphine equivalents a day) were not associated with increased mortality (1.03, 0.84 to 1.26) in contrast with higher dose opioids (1.21, 1.02 to 1.44). Concurrent benzodiazepines and opioids in lower doses were not associated with increased admissions (0.86, 0.53 to 1.42) or mortality (1.25, 0.78 to 1.99). Associations were not modified by being naive to the drugs or by hypercapnia.

		Commentaar Vozoris 2014: de verhoogde mortaliteit is niet specifiek respiratoir. Er wordt gerekend met gemiddeld afgeleverde doses terwijl deze middelen vaak zo nodig worden gebruikt. Commentaar Ekström 2014: Gezien de huidige beschikbare informatie wat betreft effectiviteit en veiligheid, dient een lage dosering morfine met vertraagde afgifte te worden overwogen bij patiënten met ernstige COPD. Hierbij wordt geadviseerd te monitoren op bijwerkingen.
ref. 4 Martins RT, et al. Effects of low-dose morphine on perceived sleep quality in patients with refractory breathlessness: A hypothesis generating study. <i>Respirology</i> . 2016 ;21:386-91.	studie (dubbelblind crossover) n=38 (n=aantal patiënten met langdurig aanhoudende kortademigheid)	Secundaire analyse van data uit een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde crossover studie. 38 ouderen met langdurig aanhoudende kortademigheid (waarvan 33 ouderen met COPD) werden gedurende 4 dagen behandeld met 20mg morfine met gereguleerde afgifte per dag of met placebo. Studie naar effectiviteit bij slaapstoornissen. • Er was sprake van een niet-significante verbetering van de slaapkwaliteit als gevolg van een positief effect op de kortademigheid.
ref. 5 Smallwood N et al. Management of refractory breathlessness with morphine in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Intern Med J</i> . 2015;45:898-904.	review	Uit de huidige literatuur blijkt het kortdurend gebruik van lage doseringen orale morfine veilig en effectief voor de behandeling van ademhalingsdepressie bij patiënten met COPD. NB in deze review is ook de studie van Ekström et al. uit 2014 meegenomen.

OVERIGE

Bron	Effect
ref. 6 Verberkt CA et al. A randomized controlled trial on the benefits and respiratory adverse effects of morphine for refractory dyspnea in patients with COPD: Protocol of the MORDYC study. <i>Contemporary Clinical Trials</i> 2016; 47 : 228–34.	• Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerde studie zal worden uitgevoerd bij 124 patiënten met COPD. Deelnemers krijgen gedurende 4 weken 20–30 mg/24 uur morfine SR of placebo. Na deze interventie worden de deelnemers gedurende 12 weken gevolgd. • Tijdens de studie worden 6 bepalingen gedaan. • De primaire eindpunten van deze studie zijn: ◦ Health-related quality of life (HQRL): bepaald met behulp van de COPD Assessment test (CAT) ◦ Respiratoire bijwerkingen: door het meten van koolstofdioxidespanning (PaCO₂) in het bloed. • <u>Deze studie moet nog plaats vinden. Te zijner tijd zullen we deze opnemen.</u>
ref. 7 SPC Rapifen (alfentanil) 09-12-16 e.a. * ¹	<u>Cl</u>: slechte longfunctie i.v.m. ademhalingsdepressieve werking. <u>Waarschuwing</u>: ademhalingsdepressie die dosis gerelateerd is. (Een significante ademhalingsdepressie zal optreden bij toediening van een dosis boven 1 mg alfentanil, 200 µg fentanyl). <u>Bw</u>: vaak: apneu, ademhalingsdepressie (waaronder met fataal gevolg); soms: bronchospasme, hoesten, (terugkeren van) ademhalingsdepressie; zeer zelden: ademhalingsstilstand.
ref. 8 SPC Temgesic (buprenorfine) 15-03-2016	<u>Cl</u>: ernstige respiratoire insufficiëntie, asthma bronchiale. <u>Waarschuwing</u>: veroorzaakt net als andere werkende dempende analgetica respiratoire depressie, daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met ademhalingstoornissen. <u>Bw</u>: vaak: hypoventilatie; soms: dyspneu; zelden: apneu. Tijdens het gebruik van buprenorfine als substitutiebehandeling werd eveneens respiratoire depressie waargenomen. Gevallen van bronchospasme werden eveneens gemeld.

ref. 9 SPC Codeinefosfaat Ratiopharm 02-03-16 e.a.*2	<u>CI</u> : verminderde ademhalingsreserve (astma bronchiale, emfyseem). <u>Bw</u> : ademhalingsdepressie.
ref. 10 SPC Tramal (tramadol) 26-09-16 e.a.*3	<u>Waarschuwing</u> : voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten behandeld worden voor ademhalingsdepressie of in het geval van gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken of indien de aanbevolen dosering aanzienlijk wordt overschreden, omdat de mogelijkheid van ademhalingsdepressie niet uitgesloten kan worden in deze situaties. <u>Bw</u> : zelden: allergische reactie (b.v. dyspneu, bronchospasme, piepende ademhaling, angioneurotisch oedeem), ademhalingsdepressie, dyspnoe. Als de aanbevolen dosering aanzienlijk overschreden is en andere centraal depressieve stoffen gelijktijdig zijn toegediend, kan ademhalingsdepressie voorkomen. Een verslechtering van astma is gemeld, al is geen causaal verband vastgesteld.
ref. 11 SPC Diacetylmorfine (diamorfine) 30-05-16	<u>CI</u> : ernstige ademdepressie, exacerbatie van chronisch obstructieve longziekte (COPD). <u>Waarschuwing</u> : Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van patiënten met milde tot matige ademdepressie of obstructieve longziekte, omdat Diacetylmorfine deze aandoeningen kan verergeren. <u>Bw</u> : vaak: pneumonie, astma, dyspneu, hoesten; onbekend: ademstilstand, onderdrukte ademhaling.
ref. 12 SPC Abstral (fentanyl) 29-07-16 e.a.*4	<u>CI</u> : ernstige ademhalingsdepressie of ernstige obstructieve longaandoeningen. <u>Waarschuwing</u> : Net zoals bij alle opioïden bestaat het risico op klinisch significante ademhalingsdepressie gerelateerd aan het gebruik van Abstral. Bijzondere voorzichtigheid is geboden tijdens de dosistitratie van Abstral bij patiënten met chronische obstructieve longziekten of andere medische aandoeningen die kunnen leiden tot ademhalingsdepressie (bijv. myasthenia gravis) vanwege het risico op verdere ademhalingsdepressie, die kan leiden tot respiratoire insufficiëntie. <u>Bw</u> : vaak: dyspneu; onbekend: onderdrukte ademhaling.
ref. 13 SPC Palladon (hydromorfon) 12-01-2017 e.a.*5	<u>CI</u> : ademhalingsdepressie. <u>Waarschuwing</u> : Bij overmatig gebruik van opioïden is ademhalingsdepressie een groot risico. <u>Bw</u> : soms: dyspnoe; zelden: ademhalingsdepressie, bronchospasmen.

*1 Sufenta (sufentanil) 09-12-16

*2 Vergelijkbare informatie in Methadon HCl Apotex 08-01-2015, MorZet (nicomorfine) 16-11-11, Pethidine 05-10-11, Dipidolor (piritramide) 24-03-17.

*3 Vergelijkbare informatie in Nalbufine HCl Orpha 11-04-11, Ultiva (remifentanil) 10-05-17.

*4 Vergelijkbare informatie in Palexia Retard 07-07-16.

*5 Vergelijkbare informatie in SPC MS Contin (morfine) 13-02-2017, Oxycontin (oxycodon) 01-06-16.

RISICOFACTOREN EN INCIDENTIE

Risicofactoren	-
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	nee	nee	11-05-2017