

Morbide obesitas: morfine

7257

ABW: Adjusted body weight
 IR: immediate release
 LBM: Lean body mass
 ME: morfine-eenheden
 mga: met gereguleerde afgifte
 PCA: patient controlled analgesia
 PCM: paracetamol
 RYGB: Roux-en-Y gastric bypass
 SD: standaard deviatie
 TBW: total body weight

CONCLUSIE

Morfine wordt toegepast rondom bariatrische chirurgie bij patiënten met morbide obesitas. Veel studies met morfine gaan over multimodale pijnregimes of vergelijkingen tussen pijnbehandelingen. Wanneer naar de dosering per kg gekeken wordt, lijkt het alsof morbide obesitas (of zelfs super morbide obesitas) een lagere dosering morfine nodig hebben. Bij een fixed dose wordt echter geen verschil gezien in pijnscore of morfineconsumptie via PCA.

Voor orale toediening zijn alleen kinetische studies uit 1 studiegroep beschikbaar (IR tabletten). Voor mga is 1 studie uitgevoerd naar de effectiviteit van 10 en 20 mg morfine voorafgaand aan RYGB. 20 mg morfine zou effectief zijn om de postoperatieve pijn te verminderen. Dit is een lage dosis die binnen de normale range valt. Het lijkt erop dat zowel de parenterale als de orale morfinedosering niet aangepast hoeft te worden voor patiënten met morbide obesitas, ondanks kleine, maar significante verschillen in het metabolisme van de metabolieten. Dit geldt als een fixed dose wordt gebruikt. Daarom is actie niet nodig.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Patanwala AE et al. Analgesic response to morphine in obese and morbidly obese patients in the emergency department. Emerg Med J 2014;31:139-42.	3	BMI 18,5-30 kg/m ² (n=100) BMI 30-40 kg/m ² (n=100) BMI ≥ 40 kg/m ² (n=100)	Retrospectieve studie bij de spoedeisende hulp of de standaarddosering van 4 mg morfine intraveneus effectief was bij patiënten met normaal gewicht, obesitas en morbide obesitas. Patiënten die een andere dosering kregen, al opioïden gebruikten of gelijktijdig andere analgetica gebruikten werden uitgesloten. De morfine werd toegediend voor buikpijn (abdominal pain) en pijn aan het bewegingsapparaat (musculoskeletal pain). Resultaten: Er was geen verschil tussen de 3 groepen in pijnscore na toediening van de morfine. In een lineaire regressieanalyse bleek de BMI niet voorspellend voor de analgetische respons. Obesitas heeft volgens de auteurs geen invloed op de analgetische respons op een vaste dosis morfine. Waarschijnlijk hebben (morbide) obese patiënten	Opmerkingen KNMP: 4 mg morfine is aan de lage kant; in de spoedzorg wordt 2,5 – 15 mg morfine intraveneus toegediend.

			geen hogere dosis morfine nodig in vergelijking met patiënten met normaal gewicht.	
De Hoogd S et al. Influence of morbid obesity on the pharmacokinetics of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine-6-glucuronide. Clin Pharmacokinet 2017;56:1577-87.	3	Controle: 70,6 kg (58-85 kg) (n=20) Morbide obesen: BMI 49,9 kg/m² (37,6-78,6 kg/m²) TBW 151,3 kg (112-251,9 kg) (n=20)	Prospectieve studie bij patiënten met morbide obesitas op de dag van RYGB en de dagen daarna om de invloed op de kinetiek van morfine, M3G en M6G te bepalen. Patiënten met een verminderde nierfunctie zijn uitgesloten. Patiënten met morbide obesitas kregen 10 mg morfine intraveneus na RYGB. De controlegroep werd behandeld met 0,1 mg/kg morfine als iv bolus, gevolgd door een infusie van 0,030 mg/kg in 1 uur. Bloed werd afgenomen voor de anesthesie (t=0) en 5, 15, 30, 45, 75, 120, 150, 250 en 420 minuten na de eerste iv dosis morfine. Bij de controles werd in 420 minuten 15x bloed afgenomen. Resultaten: Morbide obesen kregen een hogere totale morfinedosis dan de gezonde vrijwilligers (15,7 mg vs. 9,2 mg). Bij morbide obesen werd: - M3G en M6G minder snel geklaard - minder M6G gevormd - M3G vertraagd gevormd Daarnaast had obesitas invloed op het verdelingsvolume in het perifere compartiment. Het metabolisme van morfine is volgens de auteurs niet anders bij morbide obese patiënten (dan bij patiënten met normaal gewicht). De klaring van M3G en M6G is wel verlaagd bij morbide obesen, waardoor de blootstelling mogelijk verhoogd is.	Opmerkingen KNMP: M6G heeft een sterkere analgetische werking dan morfine, M3G is inactief (IM 2020).

Graves DA et al. Morphine requirements using patient-controlled analgesia: influence of diurnal variation and morbid obesity. Clin Pharm 1983;2:49-53.	3	Controle: 68.8 kg (50-88 kg) (n=32) Obesitas: 122.5 kg (98 -147 kg) (n=14)	Prospectieve studie waarin de hoeveelheid morfine 36-72 uur postoperatief van patiënten met normaal gewicht en (morbide) obesen wordt vergeleken. De morfine werd toegediend met PCA (iv); de dosis is berekend als tijd met PCA/ aantal injecties morfine. Bij de controlegroep ging het om algemene chirurgie en bij de obesen om RYGB. Resultaten: In de groep met obese patiënten werd minder morfine per kg TBW per uur toegediend. Wanneer de doseringssnelheid per kg met IBW wordt berekend (of alleen naar de totale doseringssnelheid wordt gekeken), is er geen verschil tussen beide groepen. Morbide obesitas had volgens de auteurs geen significant effect op de dosering per uur.	Opmerkingen KNMP: BMI is te berekenen met gemiddelde lengte die tevens wordt weergegeven: controle $\pm 26 \text{ kg/m}^2$ en obese groep $\pm 43 \text{ kg/m}^2$.
Rand C et al. Obesity and postoperative pain. Journal of psychosomatic research 1985;29:43-48.	3	Controle: 70,92 kg ($\pm 17,95$) (n=54) Obesitas: 154,46 kg ($\pm 36,84$) (n=55)	Retrospectieve studie van het gebruik van analgetica in de eerste 5 dagen na de operatie bij obese patiënten (jejunoileale bypass) en patiënten met normaal gewicht (cholecystectomie). De onderhoudsbehandeling voor pijnbestrijding bestond uit morfine of fentanyl (of een ander opioïd, omgerekend naar ME). Resultaten: Obese patiënten kregen minder doses ME ($\pm 9,18$ vs $\pm 13,13$) en minder ME/kg ($\pm 0,58$ vs $\pm 1,57$). Hoewel de obese patiënten jonger waren ($\pm 33,2$ jaar vs $\pm 44,4$ jaar), kon dit niet het verschil in pijnstilling verklaren. De auteurs concluderen zelf dat obese patiënten minder gevoelig zijn voor pijn.	Opmerkingen KNMP: - De resultaten zijn lastig te interpreteren. Het gegeven dat per kg minder ME nodig is komt overeen met andere studies. Het lagere aantal doses zou erop kunnen duiden dat morfine langer werkt bij obesen. De $t_{1/2}$ wordt bij Lloret-Linares 2017 beschreven: voor zowel morfine, M3G als M6G zijn er geen verschillen voor en 6 maanden na RYGB. In de normale populatie is de $t_{1/2}$ 2-3 uur. (IM 2020) - Er wordt niet beschreven hoe de morfine is toegediend. De ME wordt weergegeven als subcutane toediening. - Bij omrekenen naar ME wordt impliciet uitgegaan van een vergelijkbaar groepseffect van opioïden bij MO. Dit is mogelijk niet terecht.

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Parenterale toediening			
Elgendy H et al. Decreased analgesic requirements in super morbidly versus morbidly obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. Obes Surg;2020 (Epub ahead of print)	BMI 40-50 kg/m ² (n=183) BMI 50-70 kg/m ² (n=96)	Retrospectieve studie bij patiënten met morbide obesitas (MO) en super morbide obesitas (SMO) die een gastric sleeve kregen. De morfinebehoefte van beide groepen tijdens de operatie en in de eerste 24 uur na de operatie werd vergeleken. Op de afdeling chirurgie kregen patiënten zo nodig (naast andere middelen, zoals tramadol) 5 mg morfine subcutaan per 6 uur. Tijdens de operatie werd de totale morfine consumptie berekend door fentanyl en morfine op te tellen. Op de verkoever werd fentanyl toegepast. Resultaten: Er waren geen verschillen in totale morfineconsumptie. Wanneer werd omgerekend naar hoeveelheid morfine per kg lichaamsgewicht werd wel een verschil gevonden bij de intra-operatieve dosis en de hoeveelheid morfine aan het einde van de operatie: deze was lager bij SMO dan bij MO (berekend met TBW, bij LBM was het verschil niet significant). De tijd in de verkoever van beide groepen was vergelijkbaar (p=0,06). SMO patiënten hadden volgens de auteurs minder opioïden na de operatie nodig dan MO patiënten.	Opmerkingen KNMP: - Morfine wordt normaliter niet op lichaamsgewicht gedoseerd, dus deze studie geeft aan dat een vaste dosis gebruikt kan worden bij patiënten met een (heel) hoog BMI. - Fentanyl en morfine zijn in deze studie uitwisselbaar en worden volgens een eerder gepubliceerde methode bij elkaar opgeteld. - Bij optellen van fentanyl en morfine wordt impliciet uitgegaan van een vergelijkbaar groepseffect van opioïden bij MO. Dit is mogelijk niet terecht.
Bamgbade OA et al. Perioperative analgesia for fast-track laparoscopic bariatric surgery. Obes Surg 2017;27:1828-34	BMI 36 – 39,9 kg/m ² (n=41) BMI 40 – 49,9 kg/m ² (n=204) BMI ≥ 50 kg/m ² (n=167)	Observationele, retrospectieve studie naar de invloed van de intraoperatieve pijnbehandeling tijdens RYGB op pijn en klachten na de operatie. Mogelijke pijnschema's: - morfine + PCM + parecoxib (n=200) - morfine + PCM (n=71) - morfine monotherapie (n=71) - tramadol + PCM + diclofenac (n=70) De behandelend anesthesist bepaalde welk pijnschema werd toegepast.	Opmerkingen KNMP: Opvallend is dat morfine hier op lichaamsgewicht gedoseerd wordt (0,1 mg/kg wordt tevens in de spoedzorg gehanteerd (IM 2020)). Er wordt niet beschreven welke gewichtsmaat gebruikt is, dus wij gaan ervanuit dat dit TBW was. Het gewicht wordt niet beschreven, maar zou voor een BMI van 50 kg/m ² rond de 150 kg kunnen zijn (zie De Hoogd 2017). Dit betekent 15 mg morfine intraveneus tijdens de operatie. Dit valt binnen de normale range.

	Totale BMI range: 38 – 80 kg/m²	Opioidbehoefte werd gemeten a.d.h.v. dosis, frequentie en duur van PCA (morphine iv). Resultaten: 342 patiënten werden behandeld met morphine 0,1 mg/kg. Patiënten die met een multimodaal schema behandeld werden (meerdere analgetica) hadden lagere pijn scores 24 uur na operatie en lagen korter op de verkoever. De patiënten die intraoperatief morphine kregen hadden vaker doxapram nodig (behandeling van respiratoire dysfunctie) dan patiënten die tramadol kregen. Het gebruik van meerdere analgetica leidde tot significant minder post-operatief braken en misselijkheid dan morphine alleen (p=0,001). Het gebruik van meerdere analgetica heeft volgens de auteurs op meerdere eindpunten voordelen ten opzichte van morphine als mono-therapie. De auteurs concluderen verder dat tramadol geassocieerd wordt met de beste perioperatieve uitkomsten na RYGB (zie ook risicoanalyse tramadol).	
Grodofsky SR et al. The association of gender and body mass index with postoperative pain scores when undergoing ankle fracture surgery. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2014;30:248-252.	BMI < 30 kg/m² (n=76) BMI > 30 kg/m² (n=61)	Retrospectieve case-control studie bij patiënten die orthopedische chirurgie ondergingen. De morfinedosis tijdens de operatie en 30 minuten postoperatief is vergeleken. In de verkoever werd morphine of hydromorfon toegediend als PCA en overige opiaten voor doorbraakpijn. De dosis werd omgerekend naar ME. Resultaten: Bij BMI >30 kg/m² was er een significant lagere gemiddelde dosis, dosis per TBW en dosis per IBW t.o.v. BMI < 30 kg/m². Wanneer gerekend werd met ABW, werd geen significant verschil gevonden.	Opmerkingen KNMP: - Het is niet beschreven hoeveel patiënten hydromorfon of fentanyl gebruikten. Er wordt aangenomen dat deze stoffen op dezelfde manier gedoseerd worden bij (morbide) obesitas als morphine. - Bij omrekenen naar ME wordt impliciet uitgegaan van een vergelijkbaar groepseffect van opioïden bij MO. Dit is mogelijk niet terecht. - Het verschil in BMI tussen beide groepen is niet beschreven maar lijkt klein op basis van het BMI van de gehele groep: ± 31,3 kg/m² (SD 7,5) (vrouwen) en ± 29,7 kg/m² (SD 6,5) (mannen).

		Deze studie heeft volgens de auteurs geen associatie tussen BMI en postoperatieve pijn gevonden wanneer morfine monotherapie werd gebruikt als analgeticum.	
Orale toediening			
Lloret-Linares C et al. The effect of morbid obesity on morphine glucuronidation. Pharmacological research 2017:118;64-70	BMI medi-aan 43,2 kg/m ² (35,4-62,2 kg/m ²) (n=30)	Op 3 momenten rondom RYGB is een drank met 30 mg morfine toegediend, waarna de concentratie van morfine, M3G en M6G is bepaald. Er is gemeten voorafgaand aan RYGB (v1), 7-15 dagen na RYGB (v2) en 6 maanden na RYGB (v3). In de 12 uur na inname zijn 9 samples afgenomen: 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 en 12 uur. Resultaten: - AUC_{0-∞} morfine neemt toe (154 ng/ml min op v1 vs 200 ng/ml min op v3) - AUC_{0-∞} M3G neemt eerst toe, maar is bij V3 weer bijna hetzelfde (5905 ng/ml min op v1 vs 6267 ng/ml min op v3) - AUC_{0-∞} M6G neemt eerst toe, maar is bij V3 weer bijna hetzelfde (846 ng/ml min op v1 vs 848 ng/ml min op v3) De (metabole) ratio_{0-∞} M3G+M6G/morfine neemt af van 49 (24-124) naar 31 (14-70). Dit effect is op v2 nog niet zichtbaar (ratio 53 (26-113)). De resultaten wijzen er volgens de auteurs op dat gewichtsverlies na RYGB leidt tot een verlaagde metabole ratio van morfine. De hogere AUC_{0-∞} van morfine 6 maanden na RYGB geeft aan dat de morfinedosering (IR) verlaagd zou moeten worden bij chronische gebruikers.	Opmerkingen KNMP: In deze studie wordt niet weergegeven hoe de waarden zich verhouden tot patiënten met normaal gewicht. Op basis van Lloret 2016 (hieronder beschreven) kan aangenomen worden dat de M3G+M6G/Morfine ratio verhoogd is voorafgaand aan de chirurgie. Hierbij zou M3G 1,8x verhoogd zijn en M6G 1,2x verhoogd zijn.
Lloret-Linares C et al. Oral morphine pharmacokinetic in obesity: the role of P-glycoprotein, MRP2, MRP3, UGT2B7, and CYP3A4 jejunal contents and obesity-associated biomarkers.	n=29	Deze studie beschrijft dat de metabole ratio die in 2017 verder onderzocht wordt bij obese patiënten voorafgaand aan RYGB hoger is dan bij patiënten met normaal gewicht (data uit literatuur). Verder bleek de interindividuele variatie in morfine, M3G en	Opmerkingen KNMP: - De 29 patiënten zijn dezelfde als hierboven beschreven in de studie in 2017: 1 patiënt is uitgesloten omdat deze geen samples had van de transporters. - De genoemde literatuur bij patiënten met normaal gewicht geeft aan dat er een enorme range is in de metabole ratio: 0,001-504 bij M3G en 0-97 bij M6G.

Mol Pharm. 2016;13(3):766–73.		M6G blootstelling niet gerelateerd aan de transporters of milde ontsteking in het jejunum	
Lloret-Linares C et al. Effect of a Roux-en-Y gastric bypass on the pharmacokinetics of oral morphine using a population approach. Clin Pharmacokinet 2014;53:919-30. <			

Richtlijn Morbide Obesitas (2013)	Peroperatief beleid bariatrische chirurgie Er moet rekening gehouden worden met de beperkte zuurstofreserve, toegenomen zuurstofbehoefte en de hogere gevoeligheid voor opiaten en sedativa. [...] Voor de verschillende middelen wordt geadviseerd te doseren op basis van "Lean body Weight" (LBW), "Ideal Body Weight" (IBW) en "Total Body Weight" (TBW): inductie middelen en opiaten LBW; Pijnstilling na bariatrische chirurgie Alle opiaten hebben hun bijwerking op de ademhaling, darmmotiliteit en misselijkheid. In de morbide obese patiënt is vooral het risico op ademhalingsproblemen verhoogd (apneu, desaturatie, hypoxie). Het postoperatief gebruik van opiaten dient daarom zo laag mogelijk te zijn om postoperatieve hypoxie, misselijkheid en ileus te voorkomen. Momenteel is onder experts de discussie of opiaten überhaupt wel gebruikt moeten worden na bariatrische chirurgie en of alleen het toepassen van een loco-regionale techniek niet voldoende is, naast een multimodale techniek. In de huidige literatuur wordt geadviseerd om multimodale technieken toe te passen die aangrijpen op verschillende niveaus. Meestal wordt een opiaatsparend multimodale analgesietechniek gebruikt bestaande uit paracetamol (oraal of veneus) en een opiaat in een zo laag mogelijke dosering, eventueel met toevoeging van een α-2 agonist, zoals Dexmedetomidine of S-Ketamine. Epidurale pijnbestrijding heeft minder bijwerkingen dan opiaten intraveneus. Epidurale pijnbestrijding is superior ten opzichte van opiaten	
--	--	--

		intraveneus. Wanneer PCA wordt toegepast wordt geadviseerd geen onderhoudsdosering toe te passen en de tijdslimieten en bolus dosering zo aan te passen dat er een minimale kans is op sufheid, ademdepressie en misselijkheid.	
--	--	---	--

Risicogroep	-
-------------	---

Opmerkingen:

- In een studie van Hedberg et al 2016 werd voorafgaand aan RYGB een tablet morfine (10 mg of 20 mg) met gereguleerde afgifte (mga) toegediend om te onderzoeken of dit zou leiden tot verminderde morfinebehoefte na de operatie. De controlegroep waren morbide obesen die RYGB hadden ondergaan zonder eerst morfine mga. De conclusie was dat de toediening van 20 mg morfine mga leidde tot het gebruik van minder postoperatieve analgetica, een kortere ziekenhuisopname zonder dat meer bijwerkingen optraden.

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Nee	16 november 2020